

Medizinische Grundlagen für diagnostische und therapeutische Entscheidungen im Rahmen Evidenz- basierter Disease-Management Programme

Von der Arbeitsgruppe „Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis“.
St. Franziskus Hospital, Köln:
Th. Kaiser, E. Jennen, R. Krones, H. Franz, A. Waltering, C. Kleespies,
P.T. Sawicki

Im Auftrag des AOK-Bundesverbandes, Bonn

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

Abteilung für Innere Medizin

St. Franziskus Hospital

Schönsteinstr. 63

50825 Köln

Tel: 0221 5591 1101 Fax: 0221 5591 1103

	2
EINLEITUNG	7
<hr/>	
METHODEN	8
<hr/>	
EBM-GLOSSAR FÜR DISEASE-MANAGEMENT PROGRAMME	12
<hr/>	
ABSOLUTES RISIKO (AR)	12
ABSOLUTE RISIKOREDUKTION (ARR)	12
HOMOGENITÄT	17
HTA-BERICHT	17
INZIDENZ	17
INTENTION-TO-TREAT ANALYSE	17
INTERVENTIONSGRUPPE	18
KONTROLLGRUPPE	18
METAANALYSE	21
MORBIDITÄT	21
MORTALITÄT	22
MULTIVARIATE ANALYSEN	22
NACHTESTWAHRSCHEINLICHKEIT	22
NEGATIVER PRÄDIKTIVER WERT	22
PATHOPHYSIOLOGISCHE STUDIEN	23
SURROGATPARAMETER	28
UNKONTROLLIERTE STUDIEN	28
VALIDITÄT VON STUDIEN	28
VORTESTWAHRSCHEINLICHKEIT	30
WAHRSCHEINLICHKEITSVERHÄLTNIS	30
DIABETES MELLITUS TYP 2	31
<hr/>	
DIAGNOSESTELLUNG	31
TECHNISCHE DURCHFÜHRUNG DER BLUTZUCKERMESSUNG	31
PROGNOSE	32
ERST- UND FOLGEDOKUMENTATION, NOTWENDIGE UNTERSUCHUNGEN:	36
THERAPIEZIELE	38
UMSETZUNG DER THERAPIEZIELE MITTELS BLUTZUCKERSENKENDER BEHANDLUNG	38
NICHT-MEDIKAMENTÖSE BLUTZUCKERSENKENDE MASSNAHMEN:¹²⁻¹⁷	39
MEDIKAMENTÖSE BLUTZUCKERSENKENDE THERAPIE:	39
MEDIKAMENTE MIT NUTZEN-NACHWEIS IN LANGZEITSTUDIEN	41
INSULIN (HUMANINSULIN, SCHWEINEINSULIN)	41
GLIBENCLAMID	42
METFORMIN	42
BLUTZUCKERSENKENDE MEDIKAMENTE, DIE BEZÜGLICH MORBIDITÄT UND MORTALITÄT NICHT	
AUSREICHEND UNTERSUCHT SIND:	43
ACARBOSE	43
GLITAZONE	43
INSULIN-ANALOGA	44
SONSTIGE SULFONYLHARNSTOFF-DERIVATE	44
REPAGLINID	44
BLUTDRUCKSENKUNG	44
BEHANDLUNGS- UND SCHULUNGSPROGRAMME FÜR PATIENTEN:	45
WEITERLEITUNG AN SPEZIALISTEN ODER STATIONÄRE EINWEISUNG	45

DIABETES MELLITUS TYP 1	51
DIAGNOSESTELLUNG	51
PROGNOSE	51
ERST- UND FOLGEDOKUMENTATION, NOTWENDIGE UNTERSUCHUNGEN:	55
THERAPIE – THERAPIEZIEL	57
MEDIKAMENTE MIT NUTZEN-NACHWEIS IN LANGZEITSTUDIEN	57
INSULIN (HUMANINSULIN, TIERISCHES INSULIN)	57
MEDIKAMENTE, FÜR DIE EIN NUTZENNACHWEIS IN LANGZEITSTUDIEN FEHLT	59
INSULINANALOGA	60
?-LIPONSÄURE	60
CALZIUMDOBESILAT	60
BLUTDRUCKSENKUNG	60
STRUKTURIERTE BEHANDLUNGS- UND SCHULUNGSPROGRAMME FÜR PATIENTEN	60
WEITERLEITUNG AN SPEZIALISTEN ODER STATIONÄRE EINWEISUNG	61
ARTERIELLE HYPERTONIE	67
DIAGNOSESTELLUNG	67
TECHNISCHE DURCHFÜHRUNG DER BLUTDRUCKMESSUNG	67
WEIßKITTELHYPERTONIE	68
AUSWAHL DES BLUTDRUCKMESSGERÄTES	68
DIAGNOSTIK SEKUNDÄRER HYPERTONIEFORMEN	68
THERAPIE SEKUNDÄRER HYPERTONIEFORMEN	69
RISIKOSTRATIFIZIERUNG	69
ERST- UND FOLGEDOKUMENTATION, NOTWENDIGE UNTERSUCHUNGEN:	72
THERAPIE – ZIELWERT	73
NICHT-MEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN: ^{1-4,6,14-19}	73
MEDIKAMENTÖSE THERAPIE:	75
MEDIKAMENTE MIT NUTZEN-NACHWEIS IN LANGZEITSTUDIEN	75
KONVENTIONELLE THERAPIE	75
SONSTIGE MEDIKAMENTE, DIE BEZÜGLICH KARDIO- UND ZEREBROVASKULÄRER EREIGNISSE NICHT AUSREICHEND UNTERSUCHT SIND	75
? -BLOCKER	75
ZENTRAL WIRKSAME ANTIHYPERTENSIVA	76
BEHANDLUNGS- UND SCHULUNGSPROGRAMME FÜR PATIENTEN:	77
WEITERLEITUNG AN SPEZIALISTEN ODER STATIONÄRE EINWEISUNG	78
KORONARE HERZKRANKHEIT, STABILE ANGINA PECTORIS	83
DEFINITION	83
DIAGNOSESTELLUNG	83
ASYMPTOMATISCHE KORONARE HERZKRANKHEIT	86
AKUTES KORONARSYNDROM	87
PROGNOSE	87
ERST- UND FOLGEDOKUMENTATION, NOTWENDIGE UNTERSUCHUNGEN	87
THERAPIE - THERAPIEOPTIONEN	89
NICHT-MEDIKAMENTÖSE UND NICHT-INTERVENTIONELLE THERAPIE	90
BEENDIGUNG DES RAUCHENS	90
GEWICHTSABNAHME BEI ÜBERGEWICHT	91
KÖRPERLICHE BEWEGUNG	91
ÄNDERUNG DES ALKOHOLKONSUMS	92
DIÄT	92
ZUSAMMENFASSUNG NICHT-MEDIKAMENTÖSE, NICHT-INTERVENTIONELLE THERAPIE:	94

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	94
β-BLOCKER	94
CALCIUM-ANTAGONISTEN	97
NITRATE	97
CHOLESTERINSENKENDE THERAPIE	98
ANGIOTENSIN-CONVERSIONS-ENZYM (ACE) -HEMMER	100
THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER	100
ACETYLSALICYLSÄURE (ASS)	100
CLOPIDOGREL	102
ZUSAMMENFASSUNG MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	102
INTERVENTIONELLE THERAPIE – KORONARREVASKULARISATION – KORONARANGIOGRAPHIE	104
KORONARE BYPASS-OPERATION BEI STABILER ANGINA PECTORIS	104
KORONARE BYPASS-OPERATION VS. MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG	104
KORONARE BYPASS-OPERATION VS. PTCA	105
INTERVENTIONSRISSKO EINER KORONAREN BYPASS-OPERATION	105
KORONARE BALLONDILATATION – PTCA – BEI STABILER ANGINA PECTORIS	105
PTCA VS. MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG	105
PTCA VS. KORONARE BYPASS-OPERATION	106
HÄUFIGKEIT RELEVANTER KOMPLIKATIONEN WÄHREND DES STATIONÄREN AUFENTHALTES NACH PTCA ²⁵	107
ZUSAMMENFASSUNG INTERVENTIONELLE THERAPIE BEI KHK	107
THERAPIEABLAUFE BEI PATIENTEN MIT KORONARER HERZKRANKHEIT	113

HERZINSUFFIZIENZ BEI SYSTOLISCHER LINKSVENTRIKULÄRER DYSFUNKTION 114

DEFINITION	114
URSACHEN	114
STADIEN	114
DIAGNOSESTELLUNG:	115
PROGNOSE	116
ERST- UND FOLGEDOKUMENTATION, NOTWENDIGE UNTERSUCHUNGEN:	117
THERAPIE – THERAPIEZIELE	120
SCHULUNGS- UND BEHANDLUNGSPROGRAMME, MULTIDISZIPLINÄRE INTERVENTION:	120
KÖRPERLICHES TRAINING	121
SALZRESTRIKTION	121
FLÜSSIGKEITSRESTRIKTION	122
ZUSAMMENFASSUNG DER NICHT MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE	122
MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	122
MEDIKAMENTE FÜR DIE DER NUTZENNAHWEIS HINSICHTLICH MORTALITÄT UND/ODER MORBIDITÄT ERBRACHT WURDE:	122
ACE-HEMMER:	122
β-BLOCKER:	125
DIURETIKA:	126
SPIRONOLACTON:	126
SCHLEIFEN- UND THIAZIDDIURETIKA	127
MEDIKAMENTE, DIE KEINEN EINFLUSS AUF DIE MORTALITÄT HABEN, FÜR DIE ABER EINEN NUTZEN HINSICHTLICH LEBENSQUALITÄT ODER ZAHL DER KRANKENHAUSEINWEISUNGEN GESICHERT IST:	127
DIGOXIN:	127
MEDIKAMENTE, FÜR DIE EIN NUTZENNAHWEIS NICHT ERBRACHT IST:	128
ANTIKOAGULATION BEI PATIENTEN MIT HERZINSUFFIZIENZ UND SINUSRHYTHMUS IM EKG:	128
THROMBOZYTENAGGREGATIONS-HEMMUNG BEI PATIENTEN MIT HERZINSUFFIZIENZ UND SINUSRHYTHMUS IM EKG UND OHNE KORONARE HERZKRANKHEIT	128
NITRATE	128
MEDIKAMENTE, DIE POTENTIELL SCHÄDLICH SIND:	128

ANGIOTENSIN-II-ANTAGONISTEN	128
CALCIUM-ANTAGONISTEN	129
MILRINON	130
ZUSAMMENFASSUNG DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE	130

CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG **136**

DEFINITION	136
DIAGNOSESTELLUNG	136
PROGNOSE, RISIKOSTRATIFIZIERUNG	137
ERST- UND FOLGEDOKUMENTATION, NOTWENDIGE UNTERSUCHUNGEN	138
THERAPIE – THERAPIEZIELE	140
NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	141
RAUCHVERZICHT	141
GEWICHTSINTERVENTION	142
REHABILITATION	143
PATIENTENSCHULUNGEN	143
MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	143
MEDIKAMENTE, FÜR DIE EIN NUTZEN HINSICHTLICH MORTALITÄT ERWIESEN IST	143
HÄUSLICHE SAUERSTOFF-LANGZEITTHERAPIE	143
MEDIKAMENTE, FÜR DIE EIN NUTZEN HINSICHTLICH MORBIDITÄT ERWIESEN IST	144
ANTIBIOTIKA-THERAPIE	144
INFLUENZA-IMMUNISIERUNG	145
MUKOLYTIKA	145
MEDIKAMENTE, FÜR DIE EIN NUTZEN HINSICHTLICH VERBESSERUNG DER SYMPTOMATIK ERWIESEN IST	145
IPRATROPIUMBROMID INHALATIV	145
KURZ WIRKSAME β -MIMETIKA INHALATIV	146
LANG WIRKSAME β -MIMETIKA INHALATIV	146
KOMBINATIONSTHERAPIE VON IPRATROPIUMBROMID UND β -MIMETIKA	147
KORTISONTHERAPIE	147
ORALE THERAPIE:	147
INHALATIVE THERAPIE:	147
THERAPIEN, FÜR DIE EIN NUTZENNACHWEIS NICHT ERBRACHT WURDE ODER BEI DENEN HINWEISE FÜR EINEN RELEVANTEN NEGATIVEN EFFEKT VORLIEGEN	148
ZUSAMMENFASSUNG - THERAPIE DER STABILEN CHRONISCH OBSTRUKTIVEN LUNGENERKRANKUNG:	148
ZUSAMMENFASSUNG - THERAPIE DER AKUTEN EXAZERBATION:	149

CHRONISCHES ASTHMA BRONCHIALE **158**

DEFINITION	158
DIAGNOSESTELLUNG	158
PROGNOSE, RISIKOSTRATIFIZIERUNG	159
ERST- UND FOLGEDOKUMENTATION, NOTWENDIGE UNTERSUCHUNGEN	161
THERAPIE – THERAPIEZIELE	163
PATIENTENSCHULUNG	163
NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	164
MANUELLE THERAPIE (PHYSIOTHERAPIE, CHIROPRAKTIK)	164
KÖRPERLICHES TRAINING	164
IMPfung	164
INFLUENZA-IMMUNISIERUNG	164
PNEUMOKOKKEN-IMMUNISIERUNG	164
HYPOSENSIBILISIERUNG, DESENSIBILISIERUNG	164

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	164
KURZ WIRKSAME BETAMIMETIKA	164
LANG WIRKSAME BETAMIMETIKA	165
KORTIKOSTEROIDS INHALATIV	165
KORTIKOSTEROIDE SYSTEMISCH (ORAL, INTRAVENÖS)	166
LEUKOTRIEN-ANTAGONISTEN	166
ANTIBIOTIKA	167
THEOPHYLLIN	167
ZUSAMMENFASSUNG DER THERAPIE BEI CHRONISCHEM ASTHMA	167
ZUSAMMENFASSUNG DER THERAPIE BEI AKUTER EXAZERBATION	168

Einleitung

Die Herausgabe einer Beschreibung der momentanen vorhandenen wissenschaftlichen medizinischen Erkenntnis für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit häufigen chronischen Erkrankungen hat zum Ziel, die Behandlungsqualität dieser Patienten in Deutschland durch den Abbau der Fehlversorgung und die Reduktion von Unterversorgung und Überversorgung dieser Patienten zu verbessern. Allerdings ist die Herausgabe von individuell einsetzbaren Handlungsempfehlungen als direkte therapeutische Anweisungen, sowie von Richt- oder Leitlinien für den konkreten Einzelfall weder objektiv möglich noch wünschenswert. Im Rahmen der Methode der Evidenzbasierten Medizin ist es vielmehr notwendig, zunächst eine Bewertung der Validität und der praxisbezogenen Wichtigkeit des in der Literatur vorhandenen Wissens zu leisten. Erst danach kann die konkrete Entscheidung über die Anwendung des Wissens im individuellen Einzelfall für jeden Patienten neu von dem behandelnden Arzt im direkten Patientenkontakt und zusammen mit dem Patienten getroffen werden. Darüber hinaus resultieren abstrakte Handlungsanweisungen häufig in einer Entmündigung und Demotivation der klinisch-praktisch tätigen Kollegen und sollten daher vermieden werden. Die vorliegenden Entscheidungsbasen sind weniger als evidenzbasierte Leitlinien sondern mehr als eine kurze konkrete evidenzbasierte praxisbezogene Übersicht der Wissensgrundlage zu sehen, die vor einer individuellen therapeutischen Entscheidung bei einem bestimmten Patienten berücksichtigt werden sollte. Das Ziel ist es, kritisch und fokussiert den aktuellen Stand der praktischen, klinischen, diagnostischen und therapeutischen medizinischen Forschung widerzuspiegeln und damit Entscheidungshilfe bei der Betreuung von Patienten im Rahmen der Disease-Management Programme zu leisten. Es ist geplant, in sechsmonatigen Abständen eine Aktualisierung der Evidenzlage herauszugeben, bei der alle Kommentare, Änderungs- und Ergänzungsvorschläge, die der Methode der evidenzbasierten Patientenbetreuung entsprechen, berücksichtigt werden. Daher laden wir alle interessierten Kollegen ausdrücklich zu einer Bewertung der Literatur und aktiver Mitgestaltung dieser dynamisch angelegten Entscheidungsgrundlagen ein.

Methoden

Eine brauchbare Definition der evidenzbasierten Medizin in der Praxis stammt von Sackett aus dem Jahre 1998: „

Die Praxis der Evidenzbasierten Medizin bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen Externen Evidenz aus systematischer Forschung. Mit individueller klinischer Expertise meinen wir das Können und die Urteilskraft, die die Ärzte durch ihre Erfahrung und klinische Praxis erwerben“. Das ärztliche Handeln wird also bestimmt durch das individuelle Können und Erfahrung, sowie das Regelwissen. Dieses Regelwissen setzt sich zusammen aus unterschiedlichsten Informationen und ist letztlich die Grundlage für die konkrete individuelle ärztliche Entscheidung. Daher müssen Informationen vor ihrer Übernahme in den Regelwissensbestand und vor einer individuellen diagnostischen oder therapeutischen Entscheidung nach drei Aspekten bewertet werden:

1. **Validität** (Stimmt die Information?)
2. **Wichtigkeit** (Ist die Information von praktischer klinischer Bedeutung?)
3. **Fallbezug** (Ist die Information für den konkreten Fall anwendbar?)

Die **Validität** wird beurteilt aufgrund der Art der Fragestellung und der Qualität der Methodik der durchgeführten Untersuchung. Dabei wird die Information in verschiedene Grade der Evidenz je nach Design der durchgeführten Studie bzw. der Quelle der Information eingeteilt. Für Disease-Management Programme verwenden wir für die Hierarchie der Studienergebnisse von diagnostischen und therapeutischen Aussagen eine Gradeinteilung von 1. bis 5. modifiziert nach der Einteilung des Centre for Evidence Based Medicine vom Mai 2001

(<http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>):

- I. A) Evidenz aufgrund von (übereinstimmenden) Ergebnissen von Metaanalysen randomisierter Studien. B) Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten Studie.

- II. A) Evidenz aufgrund von (übereinstimmenden) Ergebnissen von nicht-kontrollierten Studien (z.B.: Kohortenstudien). B) Evidenz aufgrund von mindestens einer nicht-kontrollierten Studie (z.B.: Kohortenstudie).
- III. A) Evidenz aufgrund von (übereinstimmenden) Ergebnissen von nicht-kontrollierten, nicht experimentellen Studien (z.B.: Fall-Kontroll-Studie; Querschnittsstudie). B) Evidenz aufgrund von mindestens einer nicht-kontrollierten, nicht experimentellen Studie (z.B.: Fall-Kontroll-Studie; Querschnittsstudie).
- IV. Evidenz aufgrund von Fallbeobachtungen.
- V. Evidenz aufgrund von Expertenaussagen.

Die praxisbezogene **Wichtigkeit** valider Studienergebnisse wird beurteilt aufgrund der

- ? Art der untersuchten Parameter,
- ? der Übertragbarkeit in die medizinische Praxis und
- ? der Größe des Effektes.

Der **Fallbezug** kann nur im direkten Patientenkontakt von dem jeweiligen Arzt überprüft werden. Dabei werden unter anderem folgende Parameter berücksichtigt:

- ? Gelten die Ergebnisse der Studien für diesen konkreten Patienten?
- ? Wie groß ist der Nutzen und der mögliche Schaden für diesen Patienten?
- ? Wie sind die Präferenzen und Wertvorstellungen dieses Patienten?
- ? Wie ist die Machbarkeit in diesem individuellen Fall?

Die Entscheidungsbasis kann eine Hilfe bei der Beurteilung der Validität und der Wichtigkeit der Studienergebnisse leisten, die Herstellung des Fallbezugs muss dem behandelnden Arzt vorbehalten bleiben.

Die Erstellung der vorliegenden Evidenzbasierten Entscheidungsbasen erfolgte von einer Gruppe von sieben Ärzten, die nach Grundlagen der evidenzbasierten Medizin täglich praktisch klinisch arbeiten. Zu den jeweiligen Erkrankungen wurde zunächst eine systematische Recherche in den Datenbanken der relevanten peer-reviewten internistischen Fachzeitschriften, Medline, Embase, Cochrane Collaboration und Clinical Evidence BMJ durchgeführt. Die Vollständigkeit der Literaturrecherche pro Thema wurde durch mindestens zwei unabhängig voneinander durchgeführte Suchabläufe von zwei verschiedenen Personen gewährleistet. Darüber hinaus wurden die Suchergebnisse mit den Literaturlisten von aktuellen evidenzbasierten Reviews und Leitlinien abgeglichen. Die verfügbaren internationalen Evidenzbasierten Leitlinien nach der Methode der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung sowie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften bewertet (siehe: „Das Leitlinien Manual“. Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 2001). Die evidenzbasierten Leitlinien, Reviews, Metaanalysen und Originalstudien wurden bezüglich ihres Themenbezugs, methodischer Validität und Wichtigkeit für die ambulante Versorgung chronisch Kranker geprüft. In mehreren Gruppengesprächen wurde die Validität und die praktische klinische Relevanz der gefundenen Evidenz bewertet, diskutiert und zu konkreten praxisbezogenen Aussagen zusammengefasst. Die Evidenzlage wurde nach den Methoden des Centre for Evidence Based Medicine beurteilt und beschrieben. Bei unklarer Evidenz, bzw. widersprüchlichen Ergebnissen der Studien wurde die Unsicherheit der Studienlage dargestellt.

Vor der Durchsicht, Interpretation und praktischer Anwendung der Entscheidungsgrundlagen ist die Teilnahme an einem Kurs in Evidenzbasierter Medizin des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (<http://www.ebm-netzwerk.de>) erforderlich. Zusätzlich empfehlen wir die Lektüre des Lehrbuchs Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis von Regina Kunz, Günther Ollenschläger, Heiner Raspe, Günther Jonitz und Friedrich-Wilhelm Kolkmann erschienen 2001 im Deutschen Ärzteverlag ISBN 3-7691-0383-1.

Zur schnellen Information und Erklärung der Begriffe kann ergänzend das nachfolgende Glossar verwendet werden.

EbM-Glossar für Disease-Management Programme

Absolutes Risiko (AR)

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses bei einem einzelnen Menschen in einer bestimmten Zeit. Der Bereich liegt zwischen 0 (=das Ereignis wird überhaupt nicht auftreten) und 1 (= das Ereignis wird auf jeden Fall auftreten). Zum Beispiel bedeutet ein AR von 0,6, dass das absolute Risiko für das Auftreten eines Ereignisses 60% beträgt.

Absolute Risikoreduktion (ARR)

Bedeutet in einer Studie der Unterschied zwischen dem absoluten Risiko in der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe, falls es zu einem günstigen Effekt durch die Intervention kommt. Beträgt z.B. unter Placebo das absolute Risiko 0,6 und unter einem wirksamen Präparat (Verum) 0,5, so ist die absolute Risikoreduktion 0,1 (=10%).

Absolute Risiko Zunahme (ARI= absolute risk increase)

Bedeutet in einer Studie der Unterschied zwischen dem absoluten Risiko in der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe, falls es zu einem ungünstigen Effekt durch die Intervention kommt. Beträgt z.B. unter Placebo das absolute Risiko 0,5 und unter einem wirksamen Präparat 0,6, so beträgt die absolute Risikozunahme 0,1 (=10%).

Alpha-Fehler (= Fehler erster Art)

Wahrscheinlichkeit, einen nicht vorhandenen Effekt nur zufällig zu beobachten, es resultieren falsch positive Studienergebnisse.

Assoziation

Das gemeinsame Auftreten von zwei Größen. Wenn zwei Ergebnisse miteinander verbunden sind, wie z.B. Ehe und Schwangerschaft oder Traurigkeit und Krankheit, ist man versucht die „logische“ Schlussfolgerung zu ziehen, dass diese zwei Dinge kausal miteinander verknüpft sind. Dies ist aber mitnichten immer der Fall (siehe auch **Kausalität** und **unkontrollierte Studien**).

Behandlungseffekt

Ergebnis einer therapeutischen Intervention, das in unterschiedlichen Größen angegeben werden kann.

Berechnung der wichtigsten Größenangaben für einen Behandlungseffekt:

CER = control event rate (Ereignisrate in der Kontrollgruppe)

EER = experimental event rate (Ereignisrate in der Interventionsgruppe)

RRR = relativ risk reduction = $CER - EER / CER$

ARR = absolute risk reduction = $CER - EER$

NNT = number needed to treat = $1 / ARR$

Beta-Fehler (= Fehler zweiter Art)

Wahrscheinlichkeit, einen vorhandenen Effekt wegen zu kleiner Stichprobengröße nicht zu beobachten, es resultieren falsch negative Studienergebnisse.

Bias

Bedeutet systematischer Fehler oder Verzerrung, wodurch die Studienergebnisse oder die Datenlage beeinflusst werden. Eine Bias resultiert in einer Abweichung des Ergebnisses in die Richtung, die die Bias vorgibt. Eine Bias liegt regelmäßig bei nicht-blinden Studien vor. **Attrition Bias** = Systematischer Unterschied durch Studienabbrecher. Generell sollten auch Studienabbrecher immer bei der Auswertung mit berücksichtigt werden. Bei mehr als 10% Studienabbrechern ist die Studie nur eingeschränkt verwertbar.

Bias durch fehlende adäquate Fallzahlschätzung = sollte bei seriösen Studien immer angegeben sein, weil ansonsten solange Patienten eingeschlossen werden können, bis eine Signifikanz erreicht ist.

Bias durch Subgruppenanalyse = Ein anderes als das in der Fragestellung (oder im Studienprotokoll) genannte Patientenkollektiv wird zur Beantwortung der Studie verwendet. Durch eine Mehrfachtestung besteht die Gefahr einer zufälligen Beobachtung eines Effektes; einer der häufigsten Fehler in der Studienauewertung. Durch Formulierung der Fragestellung erst nach dem Vorliegen der Studienergebnisse besteht die Gefahr einer Manipulation der Fragestellung in Abhängigkeit von den Ergebnissen und einer nachträglichen Änderung der Methoden für diese post-hoc Analyse.

Detection Bias = Systematischer Unterschied durch die Evaluation der Studienergebnisse, d.h. wie genau und durch welche Verfahren die Endpunkte festgestellt werden, z.B. zur Feststellung nach Chemotherapie, ob ein Tumor noch vorhanden ist, kann z.B. eine Computertomographie erfolgen oder eine Sonographie oder auch nur eine klinische Untersuchung.

Language Bias = Oft werden in Reviews oder Metaanalysen nur englischsprachige Studien herangezogen.

Performance Bias = Systematischer Unterschied in der nicht im Rahmen der Studie vorgegebenen Behandlung; d.h. Angaben zur Co-Therapie sollten immer vorhanden sein, um einen eventuellen Unterschied in den Vergleichsgruppen beurteilen zu können.

Publication Bias = Studien, die einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe finden, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit publiziert zu werden. Dadurch können bei Metaanalysen „negative“ Studien zu wenig berücksichtigt werden.

Research Bias = Mögliche Verzerrung der Evidenzlage durch Fehlen valider Studien, meist aufgrund eines mangelnden marktwirtschaftlichen Interesses: z.B. Fehlen von kontrollierten prospektiven Untersuchungen zum Effekt kochsalzreduzierter Ernährung auf die Morbidität von Patienten mit Herzinsuffizienz.

Selektions Bias = Systematischer Unterschied in den Vergleichsgruppen einer Studie durch schlechte oder fehlende Randomisierung.

Sponsoring Bias = Beeinflussung des Studienprotokolls und/oder der Studienergebnisse zugunsten des Sponsors; Sponsoring wird oft am Ende der Studie kleingedruckt angegeben.

Blinde Studienbedingungen

Bei einem einfach-blinden Studiendesign wissen die Patienten/Probanden nicht, welche Therapie sie erhalten. Bei einem doppel-blinden Studiendesign wissen weder die Patienten noch die Untersucher, wer welche Therapie erhält. Bei einem dreifach-blinden Studiendesign erfolgt auch die Auswertung/Statistik verblindet. Bei nicht verblindeten Studien wird der Therapieeffekt durchschnittlich um 30% überschätzt.

CATs

Bedeutet Critical Appraisal Topics = kritisch bewertetes Thema. Zu einer bestimmten patientenorientierten klinischen Fragestellung wird anhand von Evidenz (meist eine kritisch bewertete Studie oder Übersichtsarbeit) eine Antwort formuliert und die Evidenz kurz, strukturiert und übersichtlich zusammengefasst. Bei häufig auftretenden Fragestellungen kann so bei geeigneter Archivierung hierauf zurückgegriffen werden. Weitere Infos u.a. unter <http://cebm.jr2.ox.ac.uk>.

Clinical Evidence

Clinical Evidence ist ein Kompendium von Evidenzbasierten Reviews zu den Effekten klinischer Interventionen. Es wird von der British Medical Journal (BMJ) Publishing Group herausgegeben und in sechs monatigen Abständen ergänzt und aktualisiert. (<http://www.clinicalevidence.org>)

Cochrane Collaboration

Die Cochrane Collaboration ist eine internationale Organisation mit dem Ziel systematische Übersichtsarbeiten nach der Methode Evidenz basierter Medizin zu verfassen, um eine solide Wissensbasis für medizinische Entscheidungen zu schaffen. (<http://www.update-software.com/clibhome/clib.htm>). Die Deutsche Cochrane Collaboration Zentrale befindet sich in Freiburg.

Confounder

Durch Faktoren, die nicht direkter Gegenstand der Untersuchung sind, die aber mit der Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert sind, kann es zu einem irrtümlichen Zusammenhang zwischen zwei Faktoren kommen. Derartige Faktoren nennt man Confounder (Störgrößen). Beispiel: Geburtenrate und Storchennestdichte – Confounder: Stadt/Land-Unterschied. Eine Kontrolle von Confoundern ist möglich durch ein entsprechendes Studiendesign (Randomisierung, Matching) oder durch die Anwendung bestimmter statistischer Verfahren bei der Analyse der Daten (Stratifizierung, multivariate Analysen).

Critical appraisal

Kritische Bewertung von Studien, als Grundlage der evidenzbasierten Medizin.

Control event rate = CER

Ereignisrate in der Kontrollgruppe.

Cross-over Studie (Überkreuz Studie)

In diesem Studiendesign erhält jeder Patient nacheinander sowohl die Interventions- als auch die Kontrolltherapie in zufälliger Reihenfolge.

Embase

Europäische Datenbank für medizinische Literatur, die die US-amerikanische Datenbank Medline ergänzt. (<http://www.embase.com>)

Ereignis

Ein Zustand, der bei einem Patienten in einer Zeit in einer Studie entweder auftritt oder nicht (=Dichotomie). Zum Beispiel: Tod, Krankenhausaufnahme, schwere Unterzuckerung.

Effektgröße

Zur Beschreibung der Effektgröße werden viele Methoden benutzt. Für dichotome Ereignisse (siehe unter Ereignis) wird meist die absolute oder relative Risikoreduktion verwendet. Bei kontinuierlichen Variablen (zum Beispiel glykosyliertes Hämoglobin oder Schmerzskala) wird die Effektgröße durch die mittlere Differenz zwischen den Gruppen beschrieben.

Experimental event rate = EER

Ereignisrate in der Experimentalgruppe einer RCT.

Fallkontrollstudie

Dieses Studiendesign untersucht Menschen, die ein bestimmtes Ereignis hatten und vergleicht sie mit Menschen, die dieses Ereignis nicht hatten hinsichtlich des Vorhandenseins von Expositionsfaktoren (Risiko- oder protektive Faktoren). Dieses Studiendesign wird meist bei seltenen Ereignissen verwendet. Der Zusammenhang zwischen Exposition und Zielerkrankung wird mit Hilfe der Odds Ratio quantifiziert.

Heterogenität

Bei Metaanalysen dient sie zur Beschreibung der Unähnlichkeit zwischen den Studien. Sie kann durch verschiedene Studienpopulationen, Interventionen, Erfassung der Ereignisse, oder statistische Methoden bedingt sein. Eine hohe Heterogenität kann die gemeinsame Auswertung von Studien in einer Metaanalyse unmöglich machen. Das Gegenteil der Heterogenität ist Homogenität.

Homogenität

siehe Heterogenität.

HTA-Bericht

HTA ist die Abkürzung für Health Technology Assessment. Unter HTA versteht man eine umfassende und systematische Bewertung neuer oder bereits auf dem Markt befindlicher Technologien der medizinischen Versorgung (Medikamente, Medizinprodukte, Prozeduren, Organisationssysteme etc.) hinsichtlich ihrer vor allem medizinischen, sozialen und finanziellen Wirkungen. Die zentrale Aufgabe von HTA-Berichten besteht in der Bereitstellung von Informationen zur Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen. Neben einer fachlich-inhaltlichen Fragestellung besteht in der Regel ein politischer Hintergrund.

Inzidenz

Die Anzahl von neuen Fällen (z.B. einer Erkrankung), die in einer Population in einer bestimmten Zeit auftreten.

Intention-to-treat Analyse

Bei dieser Art der Auswertung werden die Patienten für die Analyse in der Gruppe belassen zu der sie ursprünglich zugeordnet wurden, unabhängig davon welche Therapie sie später tatsächlich bekommen haben (analysed as randomised). Vergleicht man also die Ergebnisse einer koronaren Bypass-Operation mit denen einer Ballon-Dilatation, so werden die Patienten der Ballon-Dilatationsgruppe für die Auswertung in dieser Gruppe belassen, auch wenn sie später operiert wurden. Die Intention-to-treat Analyse beschreibt den Effekt unter Praxisbedingungen. (siehe hierzu auch die Per protocol Analyse)

Interventionsgruppe

In einer kontrollierten Studie werden die Patienten entweder einer Interventionsgruppe oder einer Kontrollgruppe zugeordnet. Dies geschieht am besten randomisiert (=zufällig). Die Interventionsgruppe erhält die zu untersuchende (experimentelle) Therapie.

Kausalität

Die Feststellung, dass ein Ereignis ein anderes bedingt.

Aus einer einfachen Assoziation lässt sich niemals eine Kausalität ableiten (siehe auch **unkontrollierte Studien**).

Zwischen zwei zusammenhängenden Ereignissen A und B können vier Beziehungsformen bestehen:

1. A verursacht B (Kausalität),
2. B verursacht A (Konsequenz),
3. A und B sind voneinander direkt unabhängig, haben aber eine andere gemeinsame Ursache (kollaterale Beziehung),
4. A und B hängen zufällig zusammen.

Klinische Endpunkte

Studienereignisse die eine klinische Bedeutung haben. Zum Beispiel: Morbidität, Mortalität, Lebensqualität (im Gegensatz zu Surrogatparametern).

Kontrollgruppe

In einer kontrollierten Studie werden die Patienten entweder einer Kontrollgruppe oder einer Interventionsgruppe zugeordnet. Dies geschieht am besten randomisiert (=zufällig). Eine Kontrollgruppe kann entweder keine Therapie, Placebo, oder die herkömmliche Therapie erhalten, je nach Fragestellung.

Kohortenstudie

In einem nicht-experimentellen Studiendesign wird eine Gruppe (Kohorte) von Patienten verfolgt. Häufig werden unterschiedliche Kohorten verfolgt, die sich meist

dadurch unterscheiden, dass in einer Kohorte die Patienten eine bestimmte Therapie erhalten oder einen Risikomarker aufweisen. Die Evaluation bezieht sich auf das Auftreten eines Ereignisses und die Beziehung zwischen der Therapie/dem Risikomarker und dem Ergebnis. Das Haupt-Problem von Kohortenstudien ist, dass der Zeiteffekt unberücksichtigt bleibt und die Therapiezuordnung nicht zufällig geschieht.

Konfidenzintervall (CI)

Vertrauensbereich. Das 95% Konfidenzintervall bedeutet, dass 95% der Ergebnisse von Studien eines gleichen Designs und einer ähnlichen Größe in diesem Konfidenzintervall liegen würden. Dies bedeutet in etwa, dass der wahre Effekt der Intervention eine 95% Chance hat in dem angegebenen Bereich zu liegen. Wenn die obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Relativen Risikos über 1 liegt, dann ist der Effekt statistisch nicht signifikant. Das Konfidenzintervall hängt zum Einen von der Studiengröße ab, je größer die Patientenzahl desto kleiner das Konfidenzintervall, zum Anderen von der Streuung des Parameters.

Leitlinien

Leitlinien sind systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfen über eine angemessene Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen. Sie sind Orientierungshilfen im Sinne von ‚Handlungs- und Entscheidungskorridoren‘, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss.

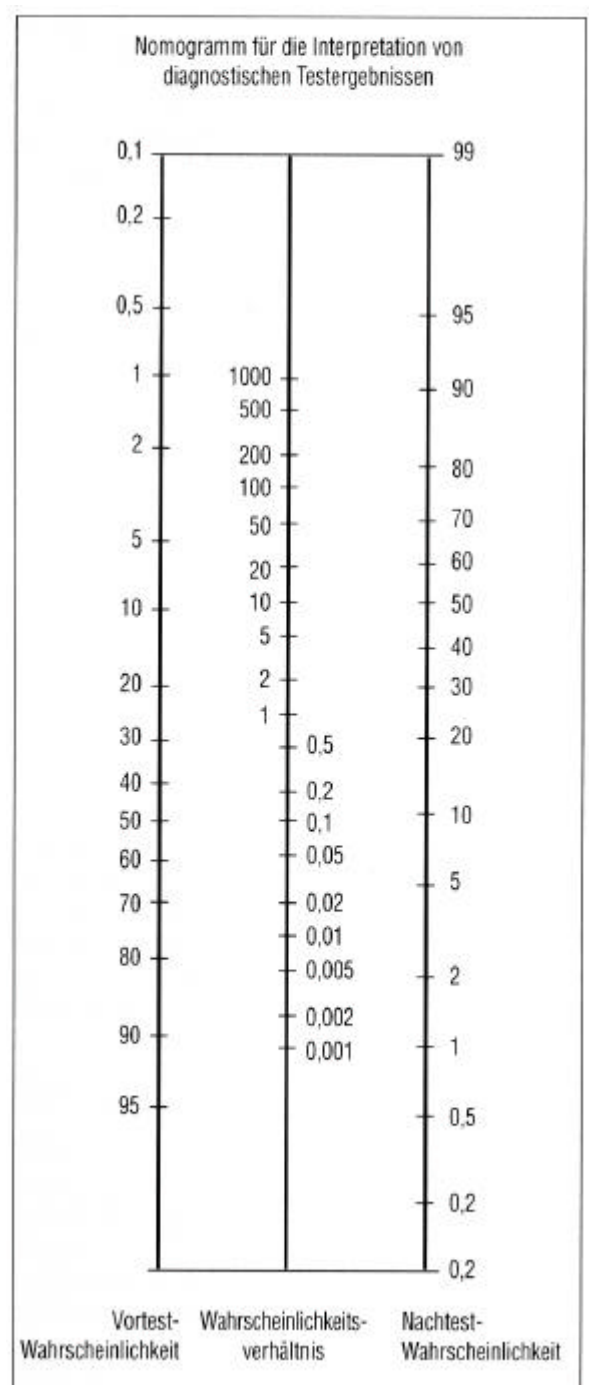
Likelihood-Ratio = LR = (Wahrscheinlichkeitsverhältnis)

Maß zur Beschreibung von Testeigenschaften. Die Testqualität hängt von der Sensitivität und Spezifität ab. Likelihood ratios fassen diese in einer Zahl zusammen und machen so unter anderem verschiedene Tests miteinander leichter vergleichbar. Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für ein positives Testergebnis ist das Verhältnis der richtig positiven Testergebnisse (=Sensitivität) zu den falsch positiven Testergebnissen (=1-Spezifität). Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für ein negatives Testergebnis ist das Verhältnis der falsch negativen Testergebnisse (=1-Sensitivität) zu den richtig negativen Testergebnissen (=Spezifität). Die LR lassen eine Aussage darüber zu, wie stark sich die Wahrscheinlichkeit für oder gegen das Vorliegen einer

Erkrankung nach Testdurchführung ändert. Je höher die LR ist, desto größer ist der Unterschied zwischen Vortest- und Nachtestwahrscheinlichkeit. (siehe auch Vier-Felder-Tafel)

Likelihood Ratio Nomogramm

Ein Nomogramm für die Interpretation von diagnostischen Testergebnissen (nach Fagan 1975). Bei bekannter Vortestwahrscheinlichkeit und bekanntem Wahrscheinlichkeitsverhältnis eines bestimmten diagnostischen Testverfahrens (positiv oder negativ), lässt sich durch die Verlängerung der Verbindungslinie zwischen der Vortestwahrscheinlichkeit und dem Wahrscheinlichkeitsverhältnis die Nachtestwahrscheinlichkeit ablesen.



Matching

Ein vornehmlich in Fall-Kontroll-Studien eingesetztes Verfahren, bei der den Personen einer Studiengruppe Kontrollpersonen zugeordnet werden, die diesen hinsichtlich bestimmter Merkmale (z.B. Alter, Geschlecht, Rauchen) entsprechen. Die bei einem Matching berücksichtigten Variablen werden als potentielle Confounder (Störgrößen) ausgeschaltet.

Medline

Die US-amerikanische National Library of Medicine stellt kostenlos eine Literaturdatenbank mit Kurzfassungen von Artikeln aus biomedizinischen Zeitschriften. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Angloamerikanische Publikationen werden dabei bevorzugt berücksichtigt. Zur Suche nach europäischen Publikationen empfiehlt sich zusätzlich Embase.

Metaanalyse

Ein statistisches Verfahren, das die Ergebnisse von mehreren randomisierten kontrollierten Studien zusammenfasst. Eine Metaanalyse ist eine systematische Übersicht über Studien. Sie fasst die einzelnen Ergebnisse der Studien zusammen und kann dadurch Aussagen machen, für die die einzelnen Studien zu klein sind.

Eine Metaanalyse kann auch bei widersprüchlichen Einzelstudien eine quasi „Gesamtaussage“ machen. Diese Aussage einer Metaanalyse hängt aber ganz wesentlich von der Auswahl der Studien ab. Daher müssen folgende Fragen berücksichtigt werden, wenn man die Ergebnisse einer Metaanalyse interpretiert:

- ? Sind alle aufgenommenen Studien RCT?
- ? Wurden alle Studien zu dem Thema berücksichtigt?
- ? Werden gute Gründe für die Nichtberücksichtigung von Studien angegeben?
- ? Sind die aufgenommenen Studien homogen?

Morbidität

Krankheitsereignisse ohne Todesfälle.

Mortalität

Tödliche Ereignisrate.

Multivariate Analysen

Sammelbegriff für statistische Verfahren, in denen gleichzeitig der Einfluss von mehreren Variablen auf eine bestimmte Zielgröße untersucht werden.

Nachtestwahrscheinlichkeit

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer bestimmten Erkrankung nach der Durchführung eines diagnostischen Tests.

Negativer prädiktiver Wert

Die Wahrscheinlichkeit bei einem negativen diagnostischen Testergebnis die Erkrankung nicht zu haben. (Vergleiche positiver prädiktiver Wert). Siehe auch Vier-Felder-Tafel.

Number-needed-to-treat (NNT)

Bedeutet die Anzahl der Patienten unter einer bestimmten Therapie, die erforderlich ist, um über eine bestimmte Zeit ein Ereignis zu verhindern. NNT errechnet sich aus dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion (ARR). Z. B.: Mortalität unter Placebo 60% und unter Verum 50%: $ARR=10\%=0,1$. Kehrwert von $0,1 = 1/0,1 = 10$. $NNT=10$. Es müssen also 10 Patienten mit dem Verumpräparat behandelt werden um einen Todesfall zu verhindern.

Number-needed-to-harm (NNH)

Bedeutet die Anzahl der Patienten unter einer bestimmten Therapie, die erforderlich ist, um über eine bestimmte Zeit ein unerwünschtes Ereignis zu erzeugen. NNH errechnet sich aus dem Kehrwert der absoluten Risiko Zunahme (ARI). Z. B.: Magenblutung unter Placebo 10% und unter Verum 20%: $ARI=10\%=0,1$. Kehrwert von $0,1 = 1/0,1 = 10$. $NNH=10$. Durch die Behandlung von 10 Patienten mit dem Verumpräparat wird also eine Magenblutung verursacht.

Odds (Chance)

Die „Odds“ ist das Wahrscheinlichkeitsverhältnis von einander ausschließenden Ereignissen oder anders ausgedrückt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt zu der Wahrscheinlichkeit, dass dieses Ereignis nicht eintritt. Beispiel: Wenn von 100 Typ 1 Diabetikern 60 Patienten ein chronisches Nierenversagen entwickeln und 40 Patienten nicht, dann ist die Odds (oder Chance) für ein Nierenversagen $60:40 = 1,5$. Dagegen ist die *Wahrscheinlichkeit* ein Nierenversagen zu entwickeln $60:100 = 0,6 = 60\%$. Ist die Odds größer 1, dann ist das Ereignis häufiger als das Nicht-Ereignis und umgekehrt. Die Odds eines unmöglichen Ereignisses ist Null.

Odds ratio (OR)

Die Odds Ratio bezeichnet das Verhältnis (Ratio) von zwei Odds für ein bestimmtes Ereignis (Odds exponierter Personen / Odds nicht exponierter Personen). Je näher OR an 1 heranrückt, um so geringer ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen, je weiter OR von 1 wegrückt (Richtung 2 oder Richtung 0) um so größer ist der Unterschied zwischen den Gruppen. Die OR ist analog dem Relativen Risiko (RR).

Outcomes

Outcomes sind die Endpunkte einer Studie, die untersucht werden. Man unterscheidet klinische („harte“) Endpunkte und sogenannte Surrogatparameter. Siehe unter entsprechendem Stichwort. Die Aussagekraft einer Studie sinkt mit steigender Zahl von Endpunkten.

Pathophysiologische Studien

Untersuchungen, die zum Verständnis der Entstehung und Entwicklung von Erkrankungen beitragen. Eine wesentliche Beeinflussung des Erkrankungsrisikos ist meist ohne pathophysiologische Erklärung möglich. Zum Beispiel ist die genaue Entstehung der essentiellen Hypertonie nach wie vor ungeklärt. Trotzdem ist durch eine wirksame Blutdrucksenkung die Prävention von Herzinfarkten und Schlaganfällen möglich. Durch die Beschreibung der pathophysiologischen Zusammenhänge werden manchmal neue heilbringende Wege in der Therapie eröffnet. Die Annahme von pathophysiologischen Theorien als Grundlage der Therapie ohne ihre Überprüfung in randomisierten Interventionsstudien mit validen

klinischen Endpunkten hat bislang zu einer Fülle von medizinischen Irrtümern und Trugschlüssen geführt und viel Unheil angerichtet.

Peer Review

Verfahren zur Beurteilung von Manuskripten vor der Publikation, bei dem auf Aufforderung durch eine wissenschaftliche Zeitschrift mehrere unabhängige Wissenschaftler (Reviewer) unter anderem die Validität und Originalität eines Beitrags prüfen. Die Reviewer geben dabei meist eine anonyme Beurteilung an die Autoren und eine offene Stellungnahme an den Herausgeber ab.

Per protocol

Analyse aller prüfplankonformen Patienten. Die per protocol Analyse beschreibt den Effekt der Studie, der in der Fragestellung vor dem Beginn der Studie festgelegt worden war. Siehe hierzu auch Intention-to-treat Analyse.

Placebo

Eine biologisch unwirksame Substanz, die meist die Patienten der Kontrollgruppe erhalten. (Gegensatz zu „Verum“)

Positiver prädiktiver Wert

Die Wahrscheinlichkeit bei einem positiven diagnostischen Testergebnis die Erkrankung zu haben. (Vergleiche: negativer prädiktiver Wert). Siehe auch Vier-Felder-Tafel.

Power

Die Fähigkeit einer Studie einen klinisch bedeutsamen Effekt der Intervention zu erkennen. Das Fehlen eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe kann entweder dadurch bedingt sein, dass tatsächlich kein Unterschied besteht oder durch zu geringe Anzahl der Patienten bedingt sein, oder durch zu seltenes Auftreten der Ereignisse. Die Power einer Studie ist unter anderem abhängig vom angestrebten Signifikanzniveau, der Effektgröße und der Prävalenz des Ereignisses.

Prävalenz

Der Anteil von Menschen mit einem bestimmten Merkmal oder Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer bestimmten Population. (siehe auch Querschnittsstudie).

Primärliteratur

Originalartikel, z.B. in der Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)

Prospektive Studie

In einer prospektiven Studie ist das interessierte Ereignis (z.B. eine bestimmte Krankheit) zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht eingetreten. RCTs sind immer prospektiv, Kohortenstudien sind in der Regel prospektiv angelegt.

P Wert

Beschreibt die Wahrscheinlichkeit (Probability), dass ein beobachtetes Ereignis zufällig auftrat. Übereinkunftsgemäß wird eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 1:20 ($p < 5\%$; $p < 0,05$) als statistisch signifikant angesehen.

Querschnittsstudie

Dieses Studiendesign untersucht eine Population zu einem bestimmten Zeitpunkt. Das Ergebnis ergibt eine Aussage über die Prävalenz eines Zustandes in der untersuchten Population.

Randomisierung / RCT

Bei einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) werden die Patienten *zufällig* (randomisiert) entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Somit lassen sich systematische Unterschiede in den Vergleichsgruppen vermeiden. Bekannte aber auch bisher unbekannte Störgrößen (Confounder) werden zufallsbedingt auf die Gruppen verteilt. Dieses Studiendesign erlaubt die Beschreibung der relativen Effekte der Intervention. Studiendesign der ersten Wahl zur Überprüfung eines Therapieeffektes.

Relatives Risiko (RR)

Die relative Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis häufiger ($RR > 1$) oder seltener ($RR < 1$) in einer Gruppe auftritt. Analog der Odds ratio.

Relative Risiko Zunahme = relativ risk increase (RRI)

Die proportionale Zunahme des Risikos. RRI sagt für die Praxis wenig aus. (Siehe: Relative Risiko Reduktion (RRR)).

Relative Risiko Reduktion (RRR)

Die proportionale Reduktion des Risikos. RRR wird also auf das absolute Risiko bezogen um eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien mit unterschiedlichen absoluten Risiken zu ermöglichen. RRR sagt für die Praxis wenig aus. RRR beträgt zum Beispiel 0,5 = 50% unterschiedslos ob unter Verum 0,6% und unter Placebo 1,2% der Patienten sterben (Absolute Risiko Reduktion = 0,6%; $RRR = 0,6\% / 1,2\% = 0,5$; $RRR = 50\%$) oder unter Verum 6% und unter Placebo 12%: $ARR = 12\% - 6\% = 6\%$; $RRR = 6\% / 12\% = 0,5$; $RRR = 50\%$). Im ersten Fall beträgt die Number-needed-to-treat (NNT) $1 / 0,006 = 167$; im zweiten Fall liegt die NNT bei 17.

Retrospektive Studie

In einer retrospektiven Studie ist die Erkrankung zu Beginn der Studie schon eingetreten und es wird rückblickend nach Risikofaktoren bzw. Expositionen für die Erkrankung gesucht. Fall-Kontroll-Studien sind immer retrospektiv.

Risikofaktor

Ein Merkmal, das kausal mit dem Auftreten einer Erkrankung assoziiert ist. Durch die Modifikation des Risikofaktors wird das Risiko des Ereignisses reduziert.

Zum Beispiel: hoher Blutdruck als Risikofaktor für einen Schlaganfall. Menschen mit höheren Blutdruckwerten haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko und durch die Blutdrucksenkung wird dieses Risiko reduziert.

Risikomarker

Ein Merkmal, das mit dem Auftreten einer Erkrankung assoziiert ist. Der Risikomarker zeigt ein Risiko an, die Assoziation ist aber nicht kausal. Durch die Modifikation des Risikomarkers wird das Risiko des Ereignisses nicht reduziert.

Zum Beispiel: hoher Blutzucker als Risikomarker für einen Schlaganfall: Menschen mit höheren Blutzuckerwerte haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, aber durch eine Blutzuckersenkung wird dieses Risiko nicht reduziert.

Sekundärliteratur

Präsentation der Originalliteratur in gekürzter, zusammengefasster, strukturierter und benutzerfreundlicher Form z.B. in „clinical evidence“ (<http://www.clinicalevidence.org>).

Sensitivität

Die Chance ein positives diagnostisches Testergebnis zu haben beim Vorliegen einer Erkrankung oder: „Wie sicher erkennt der Test Kranke als krank“? In der **Vier-Felder-Tafel** „Anteil der richtig Positiven“.

Bei einem Test mit einer hohen Sensitivität lässt sich bei einem negativen Testergebnis eine gesuchte Zielerkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen.

Signifikanz

Hier wird die statistische und die klinische Signifikanz unterschieden.

Statistisch signifikant bedeutet, dass die Ergebnisse einer Studie wahrscheinlich (probability = p) nicht zufallsbedingt sind. Die Grenze für diese Wahrscheinlichkeit wird meist mit 5% angegeben (eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant).

Klinisch signifikant bedeutet, dass das Studienergebnis klinisch „bedeutend“ oder „wichtig“ ist. Die Einschätzung der klinischen Signifikanz einer Studie ist subjektiv.

Spezifität

Die Chance ein negatives diagnostisches Testergebnis zu haben beim Nichtvorliegen einer Erkrankung oder wie sicher erkennt der Test Gesunde als gesund. In der **Vier-Felder-Tafel** Anteil der richtig Negativen.

Stratifizierung

Methode zur Kontrolle von Confoundern durch Bildung von Untergruppen, innerhalb derer sich die untersuchten Personen hinsichtlich bestimmter Merkmale (z.B. Alter, Geschlecht) gleichen.

Surrogatparameter

(Ersatz)Meßgröße, die mit dem Risiko für ein klinisch wichtiges Ereignis verbunden ist. Surrogatparameter erlauben keine sichere Aussage bezüglich der klinischen Endpunkte und können zu einem Trugschluss führen. Surrogatparameter werden in Studien benutzt, um die Laufzeit und die Größe der Studie zu reduzieren. Zum Beispiel: Der Surrogatparameter „Blutdruck“ wird in Studien zur Messung der Effekte von Antihypertensiva als Ersatz für klinische Endpunkte (kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität) verwendet.

Unkontrollierte Studien

Unkontrollierte Studien sind Untersuchungen, die einen Effekt ohne eine direkte Vergleichsgruppe untersuchen. Dies sind z.B. Querschnitts-, Fallkontroll- und Kohortenstudien. In Querschnittsstudien wird eine Population untersucht und deren Merkmale erfasst und miteinander assoziiert. In Fallkontroll- und Kohortenstudien werden Patienten über eine Zeit verfolgt, Risikomarker gemessen und Ereignisse erfasst. Daraus ergibt sich eine **Assoziation** zwischen verschiedenen gemessenen Parametern. Aus dieser **Assoziation** werden Schlussfolgerungen konstruiert. Wenn zwei Ergebnisse miteinander verbunden sind, wie z.B. Ehe und Schwangerschaft oder Traurigkeit und Krankheit, ist man versucht die logische Schlussfolgerung zu ziehen, dass diese zwei Dinge kausal miteinander verknüpft sind. Dies ist aber mitnichten immer der Fall. (siehe auch **Kausalität**).

Validität von Studien

Man unterscheidet zwischen interner und externer Validität einer Studie.

Unter interner Validität versteht man, dass die Studienmethodik erlaubt, dass die beobachteten Studienergebnisse nur durch den zu untersuchenden Effekt erklärt werden können, d.h. Bias (siehe oben) sollten möglichst vermieden werden.

Unter externer Validität versteht man den Grad der Übertragbarkeit (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse auf andere Patientenkollektive oder Bedingungen, als in der Studie. Hierfür sollten in der Studie immer Daten angegeben

werden, die es erlauben, einen Vergleich mit dem eigenen Patientenkollektiv anzustellen. Die Generalisierbarkeit wird z.B. durch enge Ein- und Ausschlusskriterien oder ein untypisches Patientengut eingeschränkt.

Verum

Eine biologisch wirksame Substanz, die die Patienten der Interventionsgruppe erhalten. (Gegensatz zu „Placebo“).

„Vier-Felder-Tafel“:

		<u>Gesuchte Erkrankung</u>		
		vorhanden	nicht vorhanden	
<u>diagnostische</u> <u>s</u> <u>Testergebnis</u>	positiv	Richtig Positive A	Falsch Positive B	A + B
	negativ	Falsch Negative C	Richtig Negative D	C + D
	Gesamt	A + C	B + D	A + B + C + D

$$\text{Sensitivität} = A/(A+C)$$

$$\text{Spezifität} = D/(B+D)$$

$$\text{Positiver prädiktiver Wert} = A/(A+B)$$

$$\text{Negativer prädiktiver Wert} = D/(C+D)$$

$$\text{Vortest-Wahrscheinlichkeit} = \text{Prävalenz} = (A+C)/(A+B+C+D)$$

Wahrscheinlichkeitsverhältnis für ein positives Testergebnis (positive likelihood ratio):

$$(\text{LR}+) = \frac{A/(A+C)}{B/(B+D)} = \frac{\text{Sensitivität}}{(1-\text{Spezifität})}$$

Wahrscheinlichkeitsverhältnis für ein negatives Testergebnis (negative likelihood ratio):

$$(LR-) = \frac{C/(A+C)}{D/(B+D)} = \frac{(1-\text{Sensitivität})}{\text{Spezifität}}$$

Vortest-Odds = Prävalenz/(1-Prävalenz)

Nachtest-Odds = Vortest-Odds x Wahrscheinlichkeitsverhältnis

Nachtest-Wahrscheinlichkeit = Nachtest-Odds/ (Nachtest-Odds + 1)

Zur Vereinfachung gibt es das **Likelihood Ratio Nomogramm** nach Fagan, in dem man durch einfaches Linealanlegen bei Bekanntsein der Vortest-Wahrscheinlichkeit und der Wahrscheinlichkeitsverhältnisse die Nachtest-Wahrscheinlichkeit ablesen kann ohne viel zu rechnen.

Vortestwahrscheinlichkeit

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer bestimmten Erkrankung vor der Durchführung eines diagnostischen Tests.

Wahrscheinlichkeitsverhältnis

Siehe unter Likelihood Ratio = LR

Diabetes mellitus Typ 2

Diagnosestellung

Die Diagnose eines Diabetes mellitus wird, unabhängig von Alter und Geschlecht, durch Messung mehrfach erhöhter Nüchtern-Blutzuckerwerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt (V).^{1,2} Bei verdächtigem klinischen Bild und widersprüchlichen Messergebnissen ist alternativ die Diagnosestellung mittels oralem Glukosetoleranztest (OGTT) möglich (V).^{1,2,3} Die zur Diagnose führenden Messungen dürfen nicht während akuter Erkrankungen (z.B. Infektionen) oder während der Einnahme das Ergebnis verfälschender Medikamente (z.B. Kortison) durchgeführt werden.^{1,2} Die Unterscheidung zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 erfolgt anhand der Anamnese unter Hinzuziehung eventuell erhobener weiterer Laborparameter (V).^{1,2} Der HbA_{1c}-Wert ist zur Diagnosestellung nicht geeignet (V).^{1,2}

☞ *Interpretation eines Nüchtern-Blutzuckerwertes bei Nicht-Schwangeren (V).^{1,2}*

Definition	Glukose im Vollblut	Glukose im Plasma
normal (normoglykämisch)	< 110 mg/dl	< 126 mg/dl
erhöht (hyperglykämisch)	? 110 mg/dl	? 126 mg/dl

☞ *Interpretation eines Blutzuckerwertes zwei Stunden nach definierter Glukosegabe (oraler Glukosetoleranztest) bei Nicht-Schwangeren (V).^{1,2}*

Definition	Glukose im Vollblut, venös	Glukose im Vollblut, kapillär oder im Plasma
normal (normoglykämisch)	< 180 mg/dl	< 200 mg/dl
erhöht (hyperglykämisch)	? 180 mg/dl	? 200 mg/dl

Technische Durchführung der Blutzuckermessung

1. Bestimmung des Nüchtern-Blutzuckerwertes

- ☞ Der Patient sollte vor der Messung für 8-14 Stunden über Nacht fasten; Wasser trinken ist erlaubt, Rauchen nicht (V).^{1,2,4}

2. Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (OGTT)

- ✍ Vor Durchführung sollte der Patient drei Tage lang normal ohne diätetische Einschränkungen essen (V).^{1,2}
- ✍ Anschließend sollte der Patient für 8-14 Stunden über Nacht fasten, Wasser trinken ist erlaubt, Rauchen nicht (V).^{1,2}
- ✍ Die Durchführung sollte morgens erfolgen (V).^{1,2}
- ✍ Die Blutzuckerbestimmung sollte vor (= Nüchtern-Blutzucker) und zwei Stunden nach Einnahme von 75 g Glukose in 250-300 ml Wasser erfolgen (V).^{1,2}
- ✍ Kinder sollten 1,75 g Glukose pro kg Körpergewicht trinken (V).^{1,2}

3. Materialverarbeitung

- ✍ Bei Bestimmung aus Vollblut ist diese sofort durchzuführen oder die Probe für eine spätere Bestimmung entsprechend zu bearbeiten.^{1,2}
- ✍ Zur Diagnosestellung sind Laboratoriumsmethoden zu verwenden, die Bestimmung mittels Teststreifen ist nicht geeignet (V).^{1,2}

Prognose

Menschen, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, weisen gegenüber denjenigen ohne Diabetes ein deutlich erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko auf (III).^{3,5} Im folgenden sind beispielhaft die in einer Populationsstudie ermittelten Risiken, innerhalb von 7 Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden sowie der kardiovaskulären Sterblichkeit in diesem Zeitraum, aufgelistet (III).⁵

Risiko für	Personen, die zuvor <i>keinen</i> Herzinfarkt erlitten haben		Personen, die zuvor bereits einen Herzinfarkt erlitten haben	
	Diabetiker	nicht Diabetiker	Diabetiker	nicht Diabetiker
Herzinfarkt	20%	3%	45%	19%
Schlaganfall	10%	2%	19%	7%
kardiovaskulärer Tod	15%	2%	42%	16%

Im Rahmen einer großen Interventionsstudie wurde gezeigt, dass das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden weder von der Qualität der Blutzuckertherapie (gemessen am HbA_{1c}-Wert), dem Übergewicht, Rauchen, einer Dyslipidämie noch von dem Ausmaß der Albuminausscheidung im Urin abhängt (III).⁶ Unabhängige

Risikofaktoren waren das Alter, das Geschlecht, Bluthochdruck und Vorhofflimmern.⁶ Im folgenden sind die odds ratios (Chancenverhältnisse) für die vier Risikofaktoren aufgelistet:⁶

	Alter: > 59 Jahre vs. < 50 Jahre	männlich vs. weiblich	erhöhte vs. normale Blutdruckwert e	Vorhofflimmer n vs. Sinusrhythmu s
odds ratio	4,8	1,6	2,5	8,0

Patienten mit Typ 2 Diabetes mit Vorhofflimmern erleiden demnach mehr als 8 mal so häufig einen Schlaganfall wie Diabetiker ohne Vorhofflimmern, unabhängig von der Qualität der Blutzuckertherapie (III).⁶ Zur Reduktion des Risikos für einen Schlaganfall bei Typ 2 Diabetes stehen daher die Senkung erhöhter Blutdruckwerte und die Antikoagulation bei Vorhofflimmern zur Verfügung.

Weiterhin kann eine mindestens 2-fach erhöhte Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit bei Typ 2 Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung angenommen werden (III).⁶ Bei bekannter Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit in der Normalbevölkerung in Abhängigkeit von dem klinischen Bild kann mit diesem Wissen häufig ohne weiterführende Untersuchungen eine koronare Herzkrankheit mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen und die entsprechende Therapie eingeleitet werden (siehe Entscheidungsbasis Koronare Herzkrankheit).⁷ Die folgende Tabelle zeigt in Annäherung (bei Annahme eines positiven Wahrscheinlichkeitsverhältnisses von 2) die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzkrankheit (definiert als mindestens 75%-ige Stenose mindestens einer Koronararterie) für 60-69 jährige Menschen mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 nach klinischer Symptomatik:⁸

	Männer, 60-69 Jahre alt		Frauen, 60-69 Jahre alt	
	Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit bei Patienten			
Klinik	mit Diabetes	ohne Diabetes	mit Diabetes	ohne Diabetes
keine Symptome	21%	12%	15%	8%
nicht-anginöser Brustschmerz	44%	28%	32%	19%
Atypische Angina pectoris	80%	67%	70%	54%
typische Angina pectoris	97%	94%	95%	91%

Das erhöhte sogenannte Basisrisiko der Typ 2 Diabetiker spiegelt sich in der auf Framingham-Daten beruhenden Risikostratifizierung (Prognose) durch die WHO wider (III).³ Hierfür ist neben Kenntnis des Blutdruckes die Erfassung eventueller manifester assoziierter Erkrankungen notwendig.³

- ✍ *kardial*: Myokardinfarkt, Angina pectoris, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz
- ✍ *zerebrovaskulär*: Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken
- ✍ *vaskulär*: symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit, dissezierendes Aortenaneurysma
- ✍ *renal*: diabetische Nephropathie, Nierenversagen (Kreatininerhöhung > 2 mg/dl)
- ✍ *retinal*: Fundusveränderungen mit Hämorrhagien oder Exsudaten oder Papillenödem

manifeste assoziierte Erkrankungen	Blutdruck (mmHg)		
	140-159 systolisch oder 90-99 diastolisch	160-179 systolisch oder 100-110 diastolisch	? 180 systolisch oder ? 110 diastolisch
nein	<i>hohes Risiko</i>	<i>hohes Risiko</i>	<i>sehr hohes Risiko</i>
ja	<i>sehr hohes Risiko</i>	<i>sehr hohes Risiko</i>	<i>sehr hohes Risiko</i>

Anhand der Risikogruppe lässt sich die ungefähre Wahrscheinlichkeit (das absolute Risiko, AR), innerhalb eines Zeitraumes von 10 Jahren einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, ermitteln (III).³

<i>hohes Risiko</i>	20-30%
<i>sehr hohes Risiko</i>	mehr als 30%

Für Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 140 mmHg kann ein 10-Jahres-Risiko unter 20% angenommen werden (III).⁹

Erst- und Folgedokumentation, notwendige Untersuchungen:

Zur Entwicklung eines auf den Patienten individuell ausgerichteten Behandlungskonzepts ist die Erfassung folgender Parameter notwendig:

Erstdokumentation:¹⁰

Parameter	Notwendig für
Alter	Prognose; Therapieoption
Geschlecht	Prognose
Größe und Gewicht	Therapieoption
Diabetesdauer	Therapieoption
aktuelle blutzuckersenkende Therapie	Therapiequalität, Therapieoption
HbA _{1c}	Beurteilung der aktuellen Stoffwechsellage, Therapiequalität
Ruhe EKG	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen.
Anamnese einschließlich Raucherstatus, Erfassung mikro- und makrovaskulärer Begleiterkrankungen und der durch Hyperglykämie bedingten Symptome	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen
körperliche Untersuchung einschließlich Visusprüfung, Fundoskopie	Prognose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Fußstatus einschließlich Neuropathie, Pulsstatus, Schuhversorgung	Erfassung von Folgeerkrankungen
Anzahl und Zeitpunkt Lasertherapien	Erfassung von Folgeerkrankungen
Anzahl und Zeitpunkt schwerer Hypoglykämien (i.v.-Glukose, Glukagon)	Therapiequalität
Anzahl und Zeitpunkt stattgehabter Komata (hyperosmolar, ketoazidotisch)	Therapiequalität
Anzahl und Zeitpunkt der strukturierten Schulungen	Therapiequalität
Blutdruck	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen
Serumkreatinin	Prognose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Urinstatus mit semiquantitativem Nachweis von Eiweiß und Zucker	Prognose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Serumcholesterin (gesamt)	Erfassung von Begleiterkrankungen

Folgedokumentation:¹⁰

Parameter	Notwendig für
Gewicht	Therapieoption
aktuelle blutzuckersenkende Therapie	Therapiequalität, Therapieoption
HbA _{1c}	Beurteilung der aktuellen Stoffwechsellage, Therapiequalität
Ruhe EKG	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen.
Anamnese einschließlich Raucherstatus, Erfassung mikro- und makrovaskulärer Begleiterkrankungen und der durch Hyperglykämie bedingten Symptome	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen
körperliche Untersuchung einschließlich Visusprüfung, Fundoskopie	Prognose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Fußstatus einschließlich Neuropathie, Pulsstatus, Schuhversorgung	Erfassung von Folgeerkrankungen
Anzahl und Zeitpunkt Lasertherapien in den letzten 12 Monaten	Erfassung von Folgeerkrankungen
Anzahl und Zeitpunkt schwerer Hypoglykämien (i.v.-Glukose, Glukagon) in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität
Anzahl und Zeitpunkt stattgehabter Komata (hyperosmolar, ketoazidotisch) in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität
Anzahl und Zeitpunkt der strukturierten Schulungen in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität
Blutdruck	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen
Serumkreatinin	Prognose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Urinstatus mit semiquantitativem Nachweis von Eiweiß und Zucker	Prognose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Serumcholesterin (gesamt)	Erfassung von Begleiterkrankungen

Die oben genannten Folgeparameter sollten mindestens jährlich erhoben werden

(V).¹⁰

Therapieziele

Grundsätzlich können drei verschiedene Therapieziele unterschieden werden, die von Alter und Begleiterkrankungen des Patienten abhängen:

1. Vermeidung von Symptomen der Erkrankung und der Therapie^{11,19}.
2. Reduktion des drastisch erhöhten Risikos für kardiale und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität^{2,5}.
3. Vermeidung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse) bei Patienten, die auf Grund ihrer vermuteten Lebenserwartung mit hoher Wahrscheinlichkeit hiervon betroffen sind²⁰.

Umsetzung der Therapieziele mittels blutzuckersenkender Behandlung

1. Eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes im hyperglykämischen Bereich von über 8% mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen führt zur Reduktion der durch Hyperglykämie bedingten Symptome (II).¹¹ Eine Blutzuckersenkung im Bereich unter 8% hat keinen positiven Effekt auf die Lebensqualität (III).³⁵
2. Metformin reduziert das Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse bei übergewichtigen Patienten ohne Kontraindikationen für diese Therapie (I).²¹
3. Intensivierte blutzuckersenkende Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen reduziert bei relativ jungen Patienten das Risiko für die Entwicklung und Progression diabetischer Retinopathie und Nephropathie sowie der Notwendigkeit einer retinalen Lasertherapie (I).^{19,20}

Der Ablauf zur Umsetzung der Therapieziele ist im Flussdiagramm im Anhang dargestellt.

Nicht-medikamentöse blutzuckersenkende Massnahmen:¹²⁻¹⁷

Intervention	Möglicher Nutzen	Risiko
Gewichtsreduktion, nicht-medikamentös	Reduktion oraler Antidiabetika, Senkung des HbA _{1c} -Wertes (II)	sehr geringes Körpergewicht (body mass index < 20 kg/m ²) ist in epidemiologischen Studien mit erhöhter Mortalität verbunden (III)
Gewichtsreduktion, medikamentös	Senkung des HbA _{1c} -Wertes (II)	Langfristig nicht untersucht, Steigerung des kardiovaskulären Risikos möglich (III)
Körperliche Betätigung	Senkung des HbA _{1c} -Wertes um absolut ca. 0,6% nach ca. 8 Monaten Training (I)	kardiale Belastbarkeit muss beachtet werden

Für die Blutzuckersenkung durch alleinige nicht-medikamentöse Therapie existiert kein Nachweis einer Reduktion der Mortalität und Morbidität.

Medikamentöse blutzuckersenkende Therapie:

Trotz vergleichbarer Blutzuckersenkung können die Medikamente verschiedene Effekte auf Morbidität und Mortalität haben (I).^{18,19} Daher steht bei der therapeutischen Entscheidung die Wirkung des Medikamentes auf diese harten klinischen Endpunkte im Vordergrund.

Der langfristige Effekt der medikamentösen Blutzuckersenkung auf Morbidität und Mortalität wurde in zwei großen Studien untersucht.^{18,19} Die intensivierete blutzuckersenkende Therapie mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff führte weder zu einer Reduktion der makrovaskulären Morbidität (Schlaganfälle, Herzinfarkt) noch Mortalität (I).^{18,19} Lediglich die Häufigkeit der retinalen Lasertherapie konnte reduziert werden (II).¹⁸ Es kam signifikant häufiger zu relevanten Unterzuckerungen (I).¹⁸ Die folgende Tabelle zeigt das absolute Risiko (AR) einer retinalen Lasertherapie und einer Hypoglykämie bei intensivierter und nicht intensivierter Blutzuckersenkung sowie die Anzahl der über 10 Jahre intensiviert zu behandelnden Patienten, damit eine Lasertherapie verhindert wird (NNT) bzw. eine Hypoglykämie verursacht wird (NNH).¹⁸

Ereignis	intensivierte Blutzuckersenkung (AR)	konventionelle Blutzuckersenkung (AR)	NNT / NNH (über 10 Jahre)
Lasertherapie	7,6 %	10,3 %	NNT = 37
Hypoglykämie	1,3 %	0,1 %	NNH = 83

Für den Patienten und praktisch tätige Ärzte relevante Ereignisse sind harte klinische Endpunkte wie Herzinfarkt oder Erblindung. Die folgende Tabelle zeigt, dass eine über lange Zeit durchgeführte intensiverte blutzuckersenkende Therapie den Typ 2 Diabetikern diesbezüglich keinen signifikanten Nutzen bringt (I).^{18,19}

Ereignis	UGDP, Laufzeit 12,5 Jahre		UKPDS, Laufzeit 10 Jahre	
	Diät + Blutzucker angepasste Insulintherapie* (AR)	Diät + Placebo (AR)	Therapieziel: nüchtern < 90 mg/dl (AR)	Therapieziel: nüchtern < 270 mg/dl (AR)
Tod	26%	29%	18%	19%
Herzinfarkt	21%	20%	15%	17%
Schlaganfall	-	-	6%	5%
Erblindung	12%	12%	3,1%	4,0%
Dialyse	-	-	0,5%	1,1%
Amputation	1,6%	1,5%	1,1%	1,6%

*Therapieziel nüchtern < 110 mg/dl.

Kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der dargestellten Parameter zwischen den Gruppen

Die meisten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die keine Hyperglykämie bedingten Symptome aufweisen, profitieren also wenig oder gar nicht von einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie, sondern eher von einer Therapie der Begleiterkrankungen, wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Vorhofflimmern. Diesbezüglich sollte auf die entsprechenden Entscheidungsbasen zurückgegriffen werden.

Die weitere wesentliche Evidenz für die medikamentöse blutzuckersenkende Therapie ist im folgenden aufgelistet.

Medikamente mit Nutzen-Nachweis in Langzeitstudien

Insulin (Humaninsulin, Schweineinsulin)

- ✍ Die intensivierete Blutzuckersenkung mittels Insulin (Therapieziele Blutzucker nüchtern

< 140 mg/dl, zwei Stunden postprandial < 200 mg/dl und HbA_{1c} < 7%) führte bei relativ jungen Patienten (im Mittel etwa 50 Jahre alt) mit Typ 2 Diabetes und ohne Begleiterkrankungen gegenüber einer primär auf Symptommfreiheit ausgerichteten Insulin-Therapie zu verzögertem Fortschreiten und zur Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen (I).²⁰

	Intensivierte Blutzuckersenkung (AR)	Therapieziel Symptommfreiheit (AR)	NNT (über 6 Jahre)
diabetische Retinopathie (Erstmanifestation und / oder Verschlechterung)	13,4 %	38 %	4
diabetische Nephropathie (Erstmanifestation und / oder Verschlechterung)	9,6 %	30 %	5

- ✍ Die Akuttherapie mit einer Insulin-Glukose-Infusion bei Herzinfarkt und anschließende Insulingabe als blutzuckersenkende Therapie führt gegenüber Fortführung der blutzuckersenkenden Therapie wie zum Zeitpunkt des Herzinfarktes zu einer Reduktion der Sterblichkeit (I).³⁶ Nach einem Herzinfarkt ist daher eine Insulintherapie einer anderen medikamentösen blutzuckersenkenden Therapie überlegen.³⁶

	Insulintherapie (AR)	Fortführung der gewohnten Therapie (AR)	NNT (über 3,4 Jahre)
Gesamt-Sterblichkeit	33,3%	43,9%	9

Glibenclamid

✗ Die Kombinationsgabe von Glibenclamid und Metformin ist gegenüber alleiniger Gabe von Glibenclamid mit einer Erhöhung der Sterblichkeit verbunden (II).²¹

✗ Möglicherweise führt die dauerhafte Therapie mit Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (IV).²²⁻²⁴ Bei begründetem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit auf Grund der Anamnese, der klinischen Befunde oder apparativer Untersuchungen ist zur Blutzuckersenkung eine Therapie mit Insulin sicher, bei oralen Antidiabetika bestehen hingegen Bedenken.

	Sulfonylharnstoff (AR)	Sulfonylharnstoff + Metformin (AR)	NNH (über 6,6 Jahre)
Gesamtsterblichkeit	11,5%	17,5%	17

Metformin

✗ Bei übergewichtigen Patienten (body mass index im Mittel 31,5 kg/m²) ohne Kontraindikationen für Metformin (unter anderem Alkoholismus, Reduktionsdiät unter 1000 kcal täglich, schwere diabetische Retinopathie, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Anämie, Tumorleiden, respiratorische Insuffizienz, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen)²⁵ war bei gleichem Therapieziel (Blutzucker nüchtern < 110 mg/dl) die Therapie mit Metformin der mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen hinsichtlich Gesamtsterblichkeit und Erleiden eines Schlaganfalles überlegen (II).²¹

	Metformin (AR)	Insulin oder Sulfonylharnstoff (AR)	NNT (über 10,7 Jahre)
Gesamtsterblichkeit	14,6%	20%	19
Schlaganfall	3,5%	6,3%	36

- ✗ Bei übergewichtigen Patienten (body mass index im Mittel 31,5 kg/m²) ohne Kontraindikationen (siehe oben)²⁵ für Metformin war die Therapie mit Metformin (Therapieziel Nüchtern-Blutzucker < 110 mg/dl) einer auf Symptombefreiheit ausgerichteten und auf Diät basierenden Therapie hinsichtlich Gesamtsterblichkeit und Erleiden eines Herzinfarktes überlegen (I).²¹

✗

	Metformin (AR)	Therapieziel Symptombefreiheit (AR)	NNT (über 10,7 Jahre)
Gesamtsterblichkeit	14,6%	21,7%	14
Herzinfarkt	11,4%	19%	13

- ✗ Die Kombinationsgabe von Glibenclamid und Metformin war gegenüber alleiniger Gabe von Glibenclamid mit einer Erhöhung der Sterblichkeit verbunden (Tabelle siehe oben) (I).²¹

Blutzuckersenkende Medikamente, die bezüglich Morbidität und Mortalität nicht ausreichend untersucht sind:

Acarbose

- ✗ Acarbose führte im Vergleich mit Placebo nach drei Jahren zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes um absolut 0,2% (II).²⁶ Wegen hoher Nebenwirkungsrate waren Therapieabbrüche häufig (II).²⁶ Der langfristige Einfluss auf Morbidität und Mortalität ist nicht untersucht.

Glitazone

- ✗ Unter Therapie mit Troglitazon und Rosiglitazon sind Fälle akuten Leberversagens beschrieben (IV).²⁷ Möglicherweise gilt für alle Präparate der

Substanzklasse der Glitazone, dass sie unter bestimmten Voraussetzungen bereits in den empfohlenen Dosierungen hepatotoxisch wirken (V).²⁷ In Kombination mit Insulin wurde eine erhöhte Herzinsuffizienz-Häufigkeit beobachtet (IV).²⁸ Der langfristige Einfluss auf Morbidität und Mortalität ist nicht untersucht.

Insulin-Analoga

✗ Mit Insulin-Analoga wird eine möglicherweise erhöhte mitogene Wirkung in Verbindung gebracht (IV).³⁰ Der langfristige Einfluss auf Morbidität und Mortalität ist nicht untersucht.

Sonstige Sulfonylharnstoff-Derivate

✗ Der langfristige Einfluss auf Morbidität und Mortalität ist für die sogenannten modernen Sulfonylharnstoffe nicht untersucht.

Repaglinid

✗ Repaglinid führte im Vergleich mit Placebo bei bislang nicht medikamentös behandelten Patienten zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes um absolut ca. 1% nach 16 Wochen (II).²⁹ Der langfristige Einfluss auf Morbidität und Mortalität ist nicht untersucht.

Aus der oben beschriebenen Evidenz ergibt sich, dass bei zwei Patientengruppen eine intensivierete blutzuckersenkende Therapie aus Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekten gerechtfertigt ist:

1. Übergewichtige ohne Kontraindikationen für Metformin: Monotherapie mit Metformin (I)
2. Relativ junge Patienten mit Typ 2 Diabetes, die auf Grund ihrer Lebenserwartung mit hoher Wahrscheinlichkeit die Folgen mikrovaskulärer Erkrankungen erleiden werden: für diese Patienten gelten die diagnostischen und therapeutischen Daten der Entscheidungsbasis für Diabetes mellitus Typ 1 (I).

Blutdrucksenkung

In mehreren prospektiven, kontrollierten Studien, die Patienten mit und ohne Diabetes einschlossen, wurde der Nutzen einer Blutdrucksenkung hinsichtlich Reduktion der Morbidität und Mortalität gezeigt (I).³⁷ In einer prospektiven, randomisierten Studie, die nur Patienten mit Typ 2 Diabetes einschloss, war dieser Effekt unabhängig von der Blutzuckersenkung (I).³¹ Die Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie wird in der entsprechenden Entscheidungsbasis dargestellt.

Behandlungs- und Schulungsprogramme für Patienten:

In einer prospektiven, kontrollierten Studie wurde gezeigt, dass die Teilnahme an einem strukturierten und evaluierten Schulungsprogramm zu Reduktion von Übergewicht und Minderbedarf von Medikamenten bei gleicher Qualität der Blutzuckereinstellung, gemessen am HbA_{1c}, führt (I).¹²

Weiterleitung an Spezialisten oder stationäre Einweisung

- ✍ Bei Erstdiagnose oder Progredienz einer Retinopathie ist die Weiterleitung an einen Augenarzt notwendig (I).³²
- ✍ Bei Fußulzerationen ist die Weiterleitung an eine Diabetes-Fußambulanz mit multidisziplinärer Behandlungsmöglichkeit (ärztliches Personal, Schulungspersonal, eventuell diabeteserfahrener orthopädischer Schuhmachermeister) notwendig (II).^{32,38} Bei einem diabetischen Fußsyndrom ab Stadium Wagner III ist die stationäre Einweisung notwendig (I).^{32,38}
- ✍ Bei akuter schwerer Stoffwechseldekompensation ist die stationäre Einweisung notwendig (IV).³³
- ✍ Bei schwangeren Frauen ist die Weiterleitung an einen Diabetologen und Diabetes erfahrenen Gynäkologen notwendig (II).³⁴
- ✍ Bei Patienten, bei denen das individuelle Therapieziel mit medikamentöser Therapie nicht erreicht wird, ist die Weiterleitung an einen Diabetologen notwendig (II).^{32,39}

Literatur

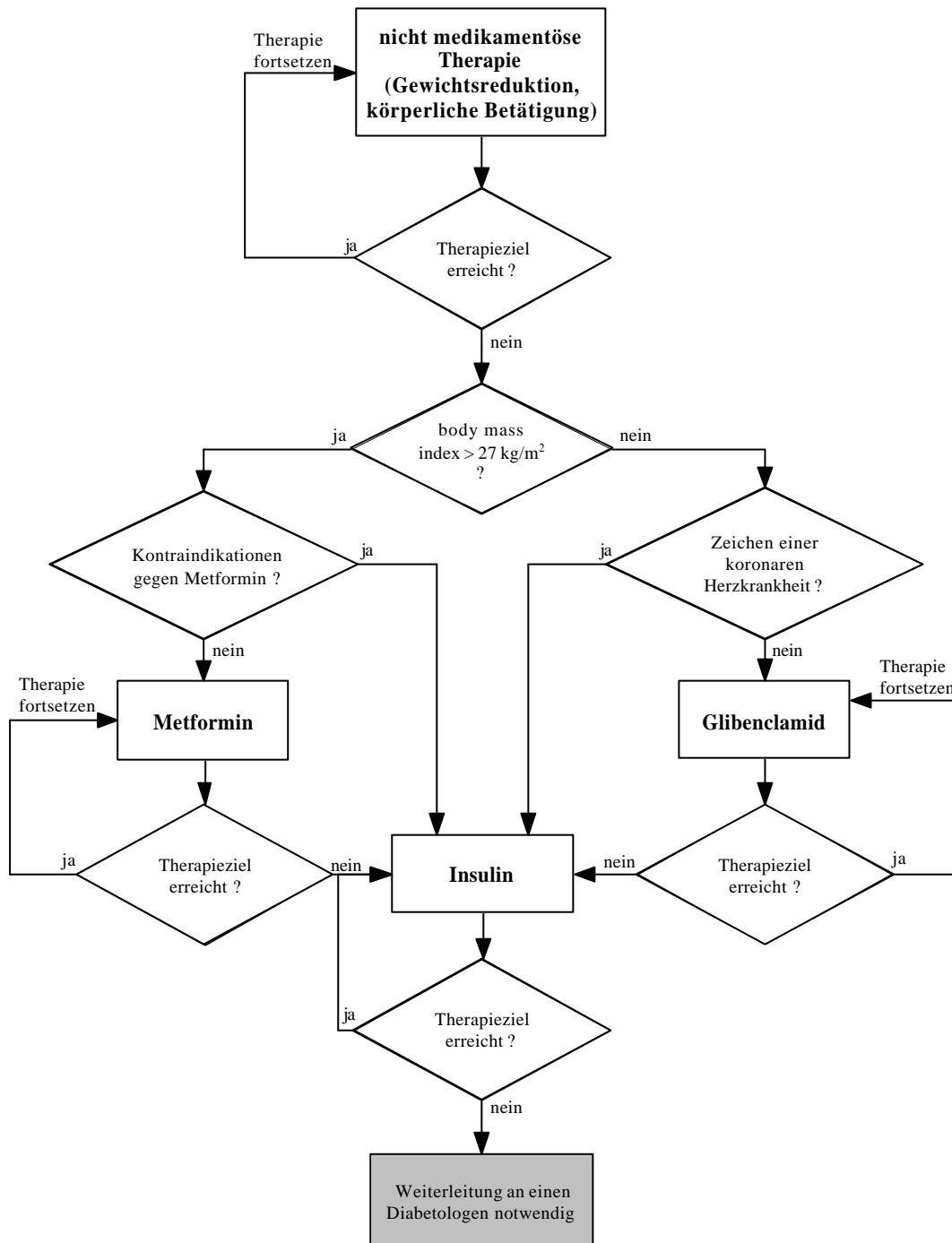
1. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53
2. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva; 59p., WHO/NCD/NCS/99.2
3. Chalmers J et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 Guidelines for Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-85
4. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 1996;19:112-18
5. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34
6. Davis TME, Millns H, Stratton IM, et al. Risk Factors for Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med* 1999;159:1097-103
7. Bucher HC. Kritische Bewertung von Screening und Diagnostik. In: Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, et al. (Hrsg.). Dt Ärzteverlag, 2000
8. NHS Research and Development: Centre for Evidence-Based Medicine. Samples of Pretest Probabilities. <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/pretestprobsamples.html>
9. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Report on a Recommended Minimum Dataset for Collection in People with Diabetes. Edinburgh, SIGN: 1998 (SIGN Publication No. 25).
11. Testa MA, Simonson DC. Health Economic Benefits and Quality of Life During Improved Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *JAMA* 1998;280:1490-96

12. Kronsbein P, Jörgens V, Mühlhauser I, et al. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; ii:1407-10
13. Wirth A, Krause J. Long-term Weight Loss with Sibutramine. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;286:1331-39
14. Cale EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass Index and Mortality in an prospective Cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-1105
15. Abnehmen: Mehr Schaden als Nutzen? *arznei-telegramm* 12/1999: 121-123
16. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Antiobesity pharmacotherapy in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:114-24
17. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of Exercise on Glycemic Control and Body Mass in Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-analysis of Controlled Clinical. *JAMA* 2001;286:1218-27
18. The University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII: Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982;31(Suppl. 5):1-26
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53
20. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomised prospective 6-year-study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65
22. Leibowitz G, Cerasi E. Sulfonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing? *Diabetologia* 1996;39:503-14
23. Cleveland JC et al. Oral sulfonylurea hypoglycaemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. *Circulation* 1997;96:29-32
24. Connaughton M, Webber J. Diabetes and coronary artery disease: time to stop taking the tablets? *Heart* 1998;80:108-9

25. Rote Liste® 2001. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Hrsg. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt. Aulendorf: ECV. Editio Cantor Verlag, 2001
26. Holman RR, Turner RC, Cull CA. A Randomized Double-Blind Trial of Acarbose in Type 2 Diabetes Shows Improved Glycemic Control Over 3 Years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;22:960-4
27. Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Schwerwiegende Leberreaktion unter Rosiglitazon. *Dt Ärztebl* 2001;98:B1715
28. Krentz AJ, Bailey CF, Melander A. Thiazolidinediones for type 2 diabetes. New agents reduce insulin resistance but need long term clinical trials. *BMJ* 2000;321:252-3
29. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, et al. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:11-5
30. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001;358:739-746
31. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13
32. Primary Care Guidelines for the Management of Core Aspects of Diabetes Care. Published by the New Zealand Guidelines Group, June 2000
33. M. Berger. Coma Diabeticum. In: *Diabetes Mellitus*. Urban & Fischer. 2. Auflage, 2000
34. M. Berger. Schwangerschaft und Diabetes. In: *Diabetes Mellitus*. Urban & Fischer. 2. Auflage, 2000
35. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients is affected by Complications but not by intensive Policies to improve Blood Glucose or Blood Pressure Control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 1999;22:1125-36
36. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. Glycometabolic State at Admission: Important Risk Marker of Mortality in Conventionally Treated Patients With Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction. Long-Term Results From the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999;99:2626-32

- 37.** Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High Blood Pressure and Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2000;160:2447-58
- 38.** Mason J, O'Keeffe C, McIntosh A, et al. A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus. I: prevention. *Diabet Med* 1999;16:801-12
- 39.** Renders CM, Valk GD, Griffin S, et al. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software

Blutzuckersenkung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes



Therapieziel: keine hyperglykämischen Symptome bzw. HbA_{1c}-Wert im Zielbereich (siehe Text)

Diabetes mellitus Typ 1

Diagnosestellung

Die Diagnose eines Typ 1 Diabetes mellitus wird entsprechend den WHO-Kriterien gestellt (siehe erster Teilabschnitt für Diabetes mellitus Typ 2) (V).^{1,2} Bei Hyperglykämie und gleichzeitigem Vorliegen einer Ketoazidose kann auf die mehrfache Nüchternblutzuckerbestimmung zu Diagnosezwecken verzichtet werden (V).³ Für praktisch-klinische Zwecke können alle Patienten, bei denen vor dem Alter von 30 Jahren ein Diabetes mellitus diagnostiziert wird, als Typ 1 Diabetiker betrachtet und therapiert werden.

Prognose

Menschen, die an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sind, sind neben Ausbildung einer Ketoazidose auf Grund absoluten Insulinmangels in zweierlei Hinsicht gefährdet (I).^{1,2,4}

1. Durch Endstadien der Diabetes bedingten Folgeerkrankungen: Erblindung, Nierenersatztherapie und Amputationen bei diabetischer Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie
2. Durch erhöhte zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Ad 1:

Hyperglykämie kann auf Dauer zur Entstehung einer Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie führen (II).^{1,2,4} Die folgende Tabelle zeigt, welcher Anteil der Patienten, die mit dem Therapieziel Symptombefreiheit, Vermeidung von Hyper- und Hypoglykämien sowie Vermeidung von Ketoazidosen behandelt wurden, innerhalb von 6 Jahren hinsichtlich Retinopathie, Nephropathie und innerhalb von 5 Jahren hinsichtlich Neuropathie neu erkrankte oder ein Fortschreiten erlitt (I).⁵

Häufigkeit der Erstmanifestation und Progredienz mikrovaskulärer Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus Typ 1 unter nicht-intensivierter Insulintherapie					
Retinopathie nach 6 Jahren		Neuropathie nach 5 Jahren		Nephropathie nach 6 Jahren	
Erst-Manifestation	Fortschreiten n	Erst-Manifestation	Fortschreiten n	Erst-Manifestation	Fortschreiten n
24%	41%	10%	16%	17%	30%

Das Endstadium dieser Erkrankungen sind Erblindung, Nierenversagen mit Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und Amputationen der unteren Extremitäten (II).^{1,2,4} In einer Kohortenstudie wurden kumulative Inzidenzen bei jungen Diabetikern (Erstdiagnose vor dem 30. Lebensjahr) dieser Endstadien erfasst, welche in der folgenden Tabelle wiedergegeben werden (II).⁶⁻⁸

Anzahl der erblindeten Patienten nach einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 28 Jahren	Anzahl der Patienten mit Amputationen im Bereich der unteren Extremitäten nach einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 28 Jahren	Anzahl der Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin \geq 2,0 mg/dl oder Nierentransplantation oder Dialyse) nach einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 27 Jahren
2,4%	7,2%	14,4%

Studien, die eine intensiverte Blutzucker senkende Therapie mit einer auf Symptombefreiheit ausgerichteten Insulin-Substitution über einen ausreichend langen Zeitraum vergleichen, um einen Effekt hinsichtlich der oben beschriebenen relevanten Endpunkte zeigen zu können, sind aus ethischen Gründen nicht mehr vertretbar, da eine signifikante Reduktion des Entwickelns und Fortschreitens einer Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie mittels intensiverter Blutzucker senkender Therapie bereits mehrfach nachgewiesen wurde (I).^{5,32}

Der Nutznachweis einer intensivierten Insulintherapie in Bezug auf die genannten Endstadien ergibt sich aus der Erkenntnis, dass das Risiko eines mikrovaskulären Ereignisses um so höher ist, je ausgeprägter die Albuminurie ist und eine intensiverte Insulintherapie das Auftreten einer pathologisch erhöhten Albuminurie und ihre Progredienz verhindern bzw. verlangsamen kann (III).^{5,9} Die folgende Tabelle zeigt, wie häufig intensiviert Blutzucker senkend behandelte Diabetiker im Verlauf von 10 Jahren eine Erblindung oder Amputation erlitten oder sich einer Nierenersatztherapie unterziehen mussten, aufgeteilt nach Ausmaß der Albuminurie (Mikroalbuminurie: 20-300 mg / 24 Std.; Makroalbuminurie: > 300 mg / 24 Std.) zu Beginn des Beobachtungszeitraums (III).⁹

Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 10 Jahren einen mikrovaskulären Endpunkt zu erleiden, abhängig vom Ausmaß der Albuminurie								
Erblindung			Amputation			Nierenersatztherapie		
normale Albuminurie	Mikro-albuminurie	Makro-albuminurie	normale Albuminurie	Mikro-albuminurie	Makro-albuminurie	normale Albuminurie	Mikro-albuminurie	Makroalbuminurie
0,4%	1,2%	5,8%	0,5%	1,7%	10,5%	0,5%	1,5%	37,2%

Weiterhin wurde gezeigt, dass neben der Hyperglykämie die arterielle Hypertonie ein wesentlicher zum Fortschreiten der diabetischen Nephropathie beitragender Faktor ist (III).¹⁰ In einer prospektiven Studie war dieser Effekt von der Qualität der Blutzuckereinstellung unabhängig (III).¹⁰ Die Risikoverhältnisse (odds ratios) betragen etwa 1,3 für einen um 10 mmHg höheren systolischen und etwa 1,4 für einen um 5 mmHg höheren diastolischen Blutdruck (III).¹⁰ Das bedeutet, dass ein um 5 mmHg höherer diastolischer Blutdruck mit einer ca. 1,4-fachen Wahrscheinlichkeit der Verschlechterung einer Nephropathie einhergeht (III).¹⁰

Der Effekt einer intensivierten Blutdruck senkenden Therapie (strukturierte Schulung und geplante Nachuntersuchungen) auf die genannten mikrovaskulären Endpunkte bei Patienten mit Hypertonie und manifester diabetischer Nephropathie (Albuminurie > 500 mg / 24 Std. und Serumkreatinin < 3,0 mg/dl) wurde über einen Zeitraum von 10 Jahren prospektiv untersucht (II).¹¹ In der folgenden Tabelle ist dargestellt, welcher Anteil der Patienten, die intensiviert oder konventionell hinsichtlich ihres Blutdruckes behandelt wurden, innerhalb von 10 Jahren ein relevantes Ereignis erlitt (absolutes Risiko, AR), sowie die Zahl der Patienten, die 10 Jahre lang intensiviert behandelt werden müssen, damit ein Ereignis verhindert werden kann (number needed to treat, NNT) (II).¹¹

Häufigkeit mikrovaskulärer Ereignisse innerhalb von 10 Jahren bei Patienten mit Hypertonie und diabetischer Nephropathie in Abhängigkeit von der durchgeführten Blutdruckbehandlung ¹¹			
Ereignis	intensivierte Therapie (AR)	konventionelle Therapie (AR)	NNT
Dialyse	26%	46%	5
Amputation	7%	25%	6
Erblindung	14%	35%	5

Ad 2:

Wenn Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Laufe der Erkrankung keine diabetische Nephropathie entwickeln, weisen sie eine der übrigen Bevölkerung

vergleichbare Mortalitätsrate auf (III).^{12,13} Eine diabetische Nephropathie führt zu einem 10- bis 25-fach erhöhten Risiko der zerebro- und kardiovaskulären Morbidität (III).¹²⁻¹⁵

Kardiovaskuläre Ereignisse stellen bei Patienten mit Diabetes Typ 1 und diabetischer Nephropathie die häufigste Todesursache dar (III).^{12,15} In einer prospektiven Studie wurde die kumulative Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern mit und ohne Nephropathie untersucht.¹⁵ Die folgende Tabelle zeigt diese aufgeteilt nach kardialen, zerebralen und allen kardiovaskulären Ereignissen für Patienten im Alter von 40 Jahren (III).¹⁵

Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, die im Alter von 40 Jahren makrovaskuläre Ereignisse erlitten haben, aufgeteilt nach Vorhandensein einer diabetischen Nephropathie ¹⁵					
kardiale Ereignisse		zerebrale Ereignisse		alle kardiovaskulären Ereignisse	
ohne Nephropathie	mit Nephropathie	ohne Nephropathie	mit Nephropathie	ohne Nephropathie	mit Nephropathie
4%	13%	2%	20%	7%	43%

Die Gesamtsterblichkeit und kardiale Sterblichkeit innerhalb von 10 Jahren, abhängig vom Ausmaß der Albuminurie (Mikroalbuminurie: 20-300 mg / 24 Std.; Makroalbuminurie: > 300 mg / 24 Std.) zu Beginn des Beobachtungszeitraums, ist im folgenden dargestellt (III).⁹

Sterblichkeit (gesamt und kardiovaskulär) innerhalb von 10 Jahren, abhängig vom Ausmaß der Albuminurie ⁹			
Ereignis	normale Albuminurie	Mikroalbuminurie	Makroalbuminurie
Gesamtsterblichkeit	3%	5%	31%
kardiovaskulärer Tod (Anteil an der Gesamtsterblichkeit)	1% (34%)	2% (38%)	19% (60%)

Der Effekt einer intensivierten Blutdruck senkenden Therapie (strukturierte Schulung und geplante Nachuntersuchungen) auf die Gesamt- und die kardiale Sterblichkeit bei Patienten mit Hypertonie und manifester diabetischer Nephropathie (Albuminurie > 500 mg / 24 Std. und Serumkreatinin < 3,0 mg/dl) wurde über einen Zeitraum von

10 Jahren prospektiv untersucht (II).¹¹ In der folgenden Tabelle ist dargestellt, welcher Anteil der Patienten, die intensiviert oder konventionell hinsichtlich ihres Blutdruckes behandelt wurden, innerhalb von 10 Jahren verstarb und welcher Anteil einen kardialen Tod erlitt (II).¹¹

Sterblichkeit (gesamt und kardial) innerhalb von 10 Jahren bei Patienten mit Hypertonie und diabetischer Nephropathie in Abhängigkeit von der durchgeführten Blutdruckbehandlung ¹¹			
Ereignis	intensivierte Therapie (AR)	konventionelle Therapie (AR)	NNT
Tod	16%	48%	3
kardialer Tod	4%	33%	4

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Prognose hinsichtlich Morbidität und Mortalität der an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankten Patienten vor allem durch Vermeidung oder Verzögerung des Fortschreitens der diabetischen Nephropathie positiv beeinflussbar ist (I).⁴⁻¹⁵ Hierfür sind sowohl eine normnahe Blutzuckersenkung als auch eine normotone Einstellung des Blutdruckes von entscheidender Bedeutung (I).⁴⁻¹⁵

Erst- und Folgedokumentation, notwendige Untersuchungen:

Zur Entwicklung eines auf den Patienten individuell ausgerichteten Behandlungskonzepts ist die Erfassung folgender Parameter notwendig.

Erstdokumentation:¹⁶

Parameter	Notwendig für
Alter	Prognose
Diabetesdauer	Prognose
aktuelle Insulintherapie	Therapiequalität, Therapieoption
Anamnese einschließlich Raucherstatus, Erfassung mikro- und makrovaskulärer Begleiterkrankungen	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen
körperliche Untersuchung einschließlich Visusprüfung, Funduskopie, 10g Mono-Filament-Test/Vibrationsprüfung	Prognose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Fußstatus einschließlich Pulsstatus, ggf. Schuhversorgung	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Letzter ophthalmologischer Befund	Erfassung von Folgeerkrankungen
Anzahl und Zeitpunkt	Erfassung von Folgeerkrankungen

Lasertherapien	
Anzahl und Zeitpunkt relevanter Hypoglykämien (i.v.-Glukose, Glukagon) in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität
Anzahl und Zeitpunkt stattgehabter Ketoazidosen in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität
Anzahl und Zeitpunkt der strukturierten Schulungen	Therapiequalität
Blutdruck	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen
HbA _{1c}	Beurteilung der aktuellen Stoffwechsellage, Therapiequalität
Serumkreatinin, Albumin im Spontanurin ^S , Urinstatus	Prognose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen

Folgedokumentation:¹⁶

Parameter	Notwendig für
aktuelle Insulintherapie	Therapiequalität, Therapieoption
Anamnese einschließlich Raucherstatus, Erfassung mikro- und makrovaskulärer Begleiterkrankungen	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen
körperliche Untersuchung einschließlich Visusprüfung, Funduskopie, 10g Mono-Filament-Test/Vibrationsprüfung	Prognose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Fußstatus einschließlich Pulsstatus, ggf. Schuhversorgung	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Letzter ophthalmologischer Befund (innerhalb der letzten 12 Monate)	Erfassung von Folgeerkrankungen
Anzahl und Zeitpunkt Lasertherapien in den letzten 12 Monaten	Erfassung von Folgeerkrankungen
Anzahl und Zeitpunkt relevanter Hypoglykämien (i.v.-Glukose, Glukagon) in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität
Anzahl und Zeitpunkt stattgehabter Ketoazidosen in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität
Anzahl und Zeitpunkt der strukturierten Schulungen in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität
Blutdruck	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen

HbA _{1c}	Beurteilung der aktuellen Stoffwechsellage, Therapiequalität
Serumkreatinin, Albumin im Spontanurin [§] , Urinstatus	Prognose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen

Die oben genannten Folgeparameter sollten mindestens jährlich erhoben werden (V).¹⁶

§ Bei Nachweis einer erhöhten Albuminausscheidung im Spontanurin ist zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung einer erhöhten Albuminausscheidungsrate die mehrfache Bestimmung des Albumins im 24-Stunden-Urin erforderlich. Dabei bedeuten: Ausscheidungsraten < 30 mg/24 Std. Normalalbuminurie = keine diabetische Nephropathie, Ausscheidungsrate 30 – 300 mg/24 Std. Mikroalbuminurie = beginnende diabetische Nephropathie, Ausscheidungsrate > 300 mg/24 Std. Makroalbuminurie = manifeste diabetische Nephropathie.³³

Therapie – Therapieziel

Die Substitution von Insulin bei Typ 1 Diabetikern ist bei einer Ketoazidose eine lebensnotwendige und lebensrettende Maßnahme (I).³ Darüber hinaus ergeben sich folgende Therapieziele:¹⁷

1. Verhinderung der Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie) und der jeweiligen Endstadien (Erblindung, Amputation, Nierenersatztherapie)
2. Verhinderung der Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall) durch die Prävention bzw. Verhinderung der Progression der diabetischen Nephropathie
3. Vermeidung von Komplikationen der Therapie (insbesondere schwere Unterzuckerungen)

Medikamente mit Nutzen-Nachweis in Langzeitstudien

Insulin (Humaninsulin, tierisches Insulin)

Ad 1.:

Wie im Abschnitt „Prognose“ ausführlich dargestellt, ist für das Therapieziel der Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen eine normnahe Blutzuckereinstellung von entscheidender Bedeutung. In einer großen, prospektiven, randomisierten Studie wurde der Effekt einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin zweimal täglich, Therapieziele Symptombefreiheit und Vermeidung von Hyper- und Hypoglykämien und Ketoazidosen, Diät) mit dem einer intensivierten Insulintherapie (mehrmals täglich Insulininjektionen oder Insulinpumpentherapie, Therapieziele Blutzucker nüchtern 70 – 120 mg/dl, zwei Stunden postprandial < 180 mg/dl, HbA_{1c} im Normbereich, engmaschige Stoffwechselkontrollen und Insulindosisanpassungen und Folgekontakte) auf Neuentstehung und Fortschreiten mikrovaskulärer Komplikationen verglichen (I).⁵ Die folgenden Tabellen zeigen jeweils das absolute Risiko (AR), eine Komplikation zu entwickeln, sowie die Anzahl der Patienten, die behandelt werden muss, um dies zu vermeiden (NNT) (I).⁵

Erstmanifestation mikrovaskulärer Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus Typ 1			
Ereignis (Beobachtungszeitraum)	intensivierte Therapie (AR)	konventionelle Therapie (AR)	NNT
Retinopathie (6 Jahre)	7%	24%	6
Neuropathie (5 Jahre)	3%	10%	14
Nephropathie (6 Jahre)	13%	17%	25

Progredienz mikrovaskulärer Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus Typ 1			
Ereignis (Beobachtungszeitraum)	intensivierte Therapie (AR)	konventionelle Therapie (AR)	NNT
Retinopathie (6 Jahre)	21%	41%	5
Neuropathie (5 Jahre)	7%	16%	11
Nephropathie (6 Jahre)	20%	30%	10

Auf Grund dieser eindeutigen Ergebnisse und mehrfach reproduzierten Ergebnisse sind prospektive, randomisierte Studien, die eine konventionelle und eine intensivierete Therapie bezüglich des Erleidens relevanter Endstadien (Erblindung, Amputation, Nierenersatztherapie) vergleichend untersuchen, ethisch nicht mehr

vertretbar.^{5,32} In einer Kohortenstudie bei 3674 Typ 1 Diabetikern, die alle intensiviert Blutzucker senkend behandelt wurden und an einem Schulungsprogramm teilgenommen hatten, war nach der diabetischen Nephropathie und einem Fußulkus (also Manifestationen der zu untersuchenden Komplikationen) der HbA_{1c}-Wert wichtigster Vorhersagewert für das Erleiden eines solchen Endstadiums (II).⁴ Ein um absolut 1% erhöhter HbA_{1c}-Wert ging mit einem 2,5-fach erhöhten Risiko einher (II).⁴ Eine normnahe Blutzuckereinstellung verhindert demnach Retinopathie bedingte Erblindungen, Neuropathie bedingte Amputationen und Nephropathie bedingte Nierenersatztherapie (II).⁴

Ad 2.:

Wie im Abschnitt „Prognose“ ausführlich dargestellt, ist für das Therapieziel der Verhinderung makrovaskulärer Komplikationen die Vermeidung einer diabetischen Nephropathie von entscheidender Bedeutung. Eine Metaanalyse der Studien, die intensivierte mit konventioneller Insulintherapie in Bezug auf Erleiden makrovaskulärer Endpunkte untersucht haben, zeigt, dass eine signifikante Reduktion der Ereignisse möglich ist (I).¹⁸ Die Anzahl der Patienten, die mindestens ein Ereignis erleiden, wurde jedoch nicht signifikant vermindert (I).¹⁸ Eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Nephropathie fand nicht statt.¹⁸ Eine intensivierte Insulintherapie kann also, unabhängig von dem Vorhandensein einer diabetischen Nephropathie, zu einer Reduktion von Folgeereignissen bei Typ 1 Diabetikern führen (Sekundärprophylaxe) (I).¹⁸

Ad 3.:

Die Rate schwerer Hypoglykämien unter intensivierter Insulintherapie ist gegenüber konventioneller Insulintherapie etwa dreimal höher, die Rate von Ketoazidosen etwa 1,7-mal so hoch (I).¹⁹ Allerdings treten Ketoazidosen zwar unter Insulinpumpentherapie (7,2-fach erhöhtes Risiko gegenüber konventioneller Therapie), nicht jedoch unter mehrmals täglicher subkutaner Injektion häufiger auf (I).¹⁹ Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien kann durch ein strukturiertes Schulungsprogramm gesenkt werden (siehe Abschnitt „Behandlungs- und Schulungsprogramme für Patienten“) (III).²⁰

Medikamente, für die ein Nutznachweis in Langzeitstudien fehlt

Insulinanaloga

Die intensivierete Blutzucker senkende Therapie mit Insulin Lispro führt gegenüber der mit Humaninsulin möglicherweise zu einer niedrigeren Rate an schweren Hypoglykämien (V).²¹

Dieser Nutzen war in mehreren Einzelstudien nicht nachweisbar (II).²¹ Eine Metaanalyse mehrerer Studien, die einen signifikanten Nutzen zeigte, schloss konventionell behandelte Patienten und Studien mit nicht doppelt-blindem Studiendesign ein, so dass ein Nutzen bezüglich höherer Therapiesicherheit durch Anwendung von Insulin-Analoga fraglich bleibt (II).²¹ Dem gegenüber stehen eine möglicherweise erhöhte mitogene Wirkung durch Insulin-Analoga (IV).^{22,23} Zudem wurde der langfristige Einfluss der Therapie mit Insulin-Analoga auf Morbidität und Mortalität nicht untersucht.²³ Die in Studien gezeigte Verbesserung der Lebensqualität gegenüber dem Gebrauch von Human- oder Schweineinsulin ist möglicherweise durch methodische Schwächen bedingt und war in einer Folgestudie, in denen Diabetikern kein Spritz-Ess-Abstand bei Gebrauch von Humaninsulin vorgeschrieben wurde, nicht nachweisbar (II).^{23,24}

?-Liponsäure

Der positive Einfluss auf Morbidität und Mortalität ist nicht belegt.²⁵

Calziumdobesilat

Der positive Einfluss auf Morbidität und Mortalität ist nicht belegt.³⁴

Blutdrucksenkung

Wie im Abschnitt „Prognose“ ausführlich dargestellt, führt die Behandlung eines erhöhten Blutdruckes zu einer direkten Senkung der mikrovaskulären (Amputation, Erblindung, Nierenersatztherapie) und indirekten Senkung der makrovaskulären (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall) Komplikationen sowie der Gesamtsterblichkeit (I).¹⁰⁻¹² Bei erhöhtem Blutdruck sollte die entsprechende Entscheidungsbasis zu Rate gezogen werden.

Strukturierte Behandlungs- und Schulungsprogramme für Patienten

Die Anwendung des Düsseldorf-Genfer strukturierten Therapie- und

Schulungsprogramms für Typ-1-Diabetiker führt zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes bei gleichzeitig niedrigerer Inzidenz von Hypoglykämien und Ketoazidosen sowie

weniger Krankenhaustagen (III).^{20,26} Das Schulungsprogramm wurde zu Beginn der 90er Jahre als Routinebehandlung der Typ-1-Diabetiker von den Kliniken der Arbeitsgemeinschaft Strukturierte Diabetes-Therapie (ASD) implementiert.²⁰ Die folgende Tabelle zeigt den relativen HbA_{1c}-Wert (gemessener HbA_{1c}-Wert bezogen auf den Normalwert), die Inzidenz schwerer Hypoglykämien und Ketoazidosen pro Jahr sowie die Anzahl der Krankenhaustage pro Jahr, jeweils vor und 12-15 Monate nach Teilnahme an einem strukturierten Schulungsprogramm im Rahmen der durch eine ASD-Klinik durchgeführten Behandlung (III).²⁰

Variable	Studienbeginn	12-15 Monate später
relativer HbA _{1c} -Wert	1,64	1,46
Anzahl schwerer Hypoglykämien (pro Patient pro Jahr)	0,35	0,16 (-54%)
Anzahl Ketoazidosen (pro Patient pro Jahr)	0,08	0,02 (-75%)
Krankenhaustage (pro Patient pro Jahr)	7,27	4,26 (-41%)

Jeder Typ-1-Diabetiker sollte daher innerhalb des ersten Jahres nach Erstmanifestation an einem strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramm teilnehmen, um das Risiko für die oben genannten langfristigen Folgeschäden zu minimieren (III).^{20,26}

Bezüglich ambulanter strukturierter Schulungen bei niedergelassenen Ärzten gibt es bislang lediglich Erfahrungsberichte im Rahmen der Arbeitsgruppe strukturierte Diabetestherapie der DDG (mündliche Mitteilungen im Rahmen der Jahrestagungen der letzten Jahre).

Der Effekt des strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramms bei Typ-1-Diabetikern mit Hypertonie wurde oben bereits ausführlich dargestellt.¹¹

Weiterleitung an Spezialisten oder stationäre Einweisung (siehe flow chart im Anhang)

- ☞ Bei Erstmanifestation ist die stationäre Einweisung notwendig.¹⁷
- ☞ Innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose ist die Weiterleitung an eine Einrichtung, die nach ASD-Kriterien arbeitet, notwendig (III).²⁰
- ☞ Bei Patienten, bei denen bei dem Therapieziel der normnahen Stoffwechseleinstellung trotz Intensivierung der Therapie ein HbA_{1c}-Wert unter

- 7,5% nicht erreicht wird, ist die Weiterleitung an eine nach ASD-Kriterien arbeitende Einrichtung notwendig (III).^{17,20,27}
- ✎ Nach dem Auftreten einer schweren Unterzuckerung ist die Weiterleitung an eine nach ASD-Kriterien arbeitende Einrichtung notwendig (III).^{17,20}
 - ✎ Die Weiterleitung an einen Augenarzt ist bei Erstdiagnose oder Progredienz einer Retinopathie, mindestens jedoch einmal jährlich notwendig (I).¹⁷
 - ✎ Bei Auftreten von Diabetes bedingten Komplikationen ist die Mitbehandlung durch eine nach ASD-Kriterien arbeitende Einrichtung notwendig (V).¹⁷
 - ✎ Bei Fußulzerationen ist die Weiterleitung an eine Fußambulanz mit multidisziplinärer Behandlungsmöglichkeit (ärztliches Personal, Schulungspersonal, eventuell diabeteserfahrener orthopädischer Schuhmachermeister) notwendig.¹⁷ Bei einem diabetischen Fußsyndrom ab Stadium Wagner III ist die stationäre Einweisung notwendig (II).^{17,28,29}
 - ✎ Bei akuter schwerer Stoffwechseldekompensation ist die stationäre Einweisung notwendig (III).³⁰
 - ✎ Bei Schwangeren ist die Weiterleitung an einen Diabetes erfahrenen Gynäkologen und einen Diabetologen notwendig (V).³¹

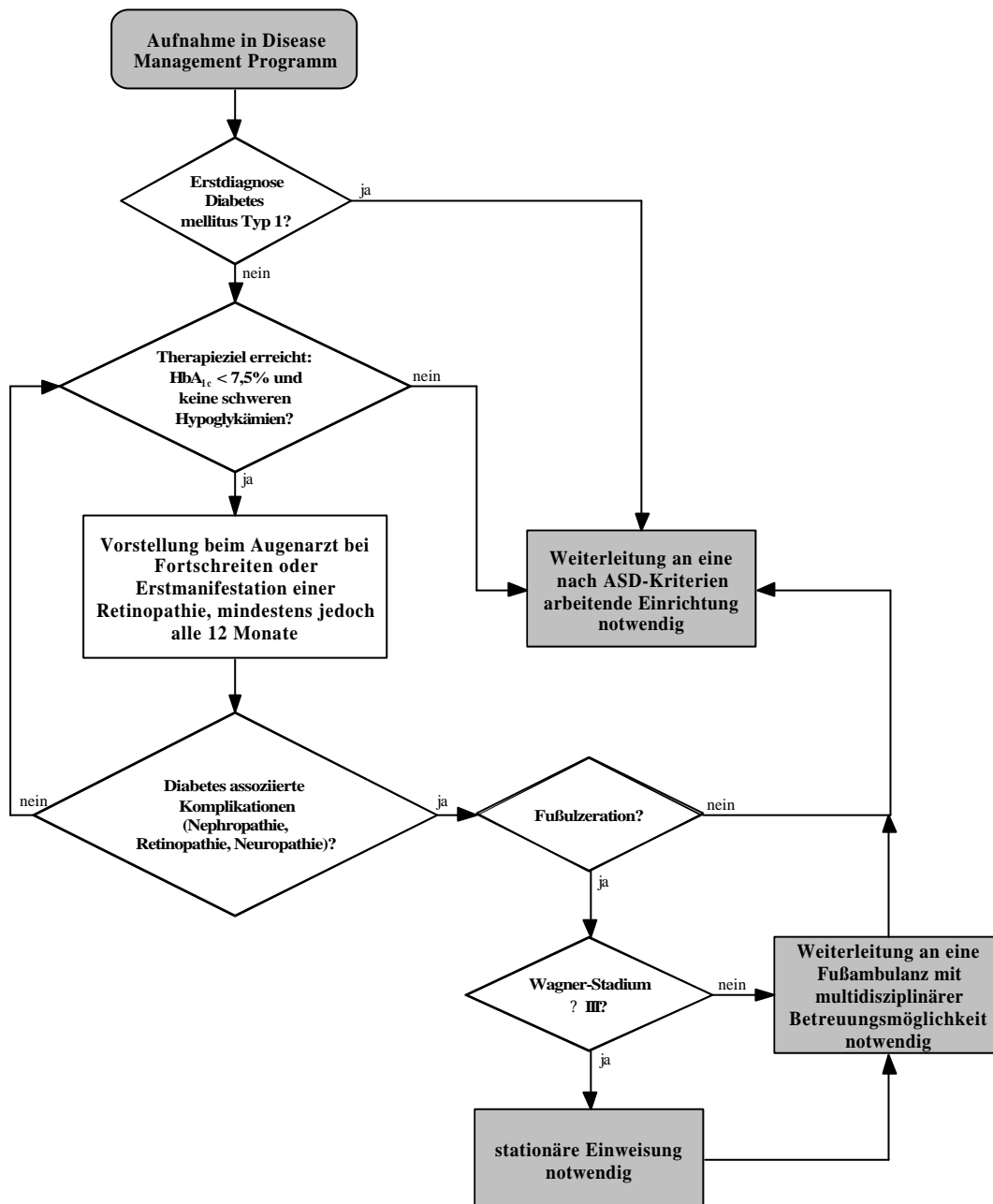
Literatur

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53
2. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva; 59p., WHO/NCD/NCS/99.2
3. M. Berger. Typ-1-Diabetes mellitus. In: *Diabetes Mellitus*. Urban & Fischer. 2. Auflage, 2000
4. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, et al. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with Type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. *Diabet Med* 2000;17:727-34
5. The 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. *NEJM* 1993;329:977-86
6. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105:998-1003
7. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1999;22:951-9
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:743-51
9. Mühlhauser I, Sawicki PT, Blank M, et al. Prognosis of persons with type 1 diabetes on intensified insulin therapy in relation to nephropathy. *J Int Med* 2000;248:333-41
10. Sawicki PT, Bender R, Berger M, et al. Non-linear effects of blood pressure and glycosylated haemoglobin on progression of diabetic nephropathy. *J Int Med* 2000;247:131-8
11. Trocha AK, Schmidtke C, Didjurgeit U, et al. Effects of intensified antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: mortality and morbidity results of a prospective controlled 10-year study. *J Hypertens* 1999;17:1497-1503
12. Sawicki PT, Berger M. Prognosis and treatment of cardiovascular disease in Diabetes mellitus. *J Clin Basic Cardiol* 1999;2:22-33

13. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985;28:590-6
14. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group. Effect of Intensive Diabetes Management on Macrovascular Events and Risk Factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903
15. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41:784-90
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Report on a Recommended Minimum Dataset for Collection in People with Diabetes. Edinburgh, SIGN: 1998 (SIGN Publication No. 25)
17. Primary Care Guidelines for the Management of Core Aspects of Diabetes Care. Published by the New Zealand Guidelines Group, June 2000
18. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, et al. Effect of Intensive Therapy on Early Macrovascular Disease in Young Individuals with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 1999;22 (Suppl. 2):B35-B39
19. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, et al. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997;14:919-28
20. Müller UA, Femerling M, Reinauer KM, et al. Intensified Treatment and Education of Type 1 Diabetes As Clinical Routine. A nationwide quality-circle experience in Germany. *Diabetes Care* 1999;22 (Suppl 2):B29-B34
21. Brunelle RL, Llewelyn J, Anderson JH, et al. Meta-analysis of the Effect of Insulin Lispro on Severe Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1726-31
22. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001;358:739-46
23. Koch K. Insulin Analoga. Arzneimittelbehörde räumt Unsicherheiten ein. *Deutsches Ärzteblatt* 2001;98:B311-B314
24. Gale EAM. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. *Diab Med* 2000;17:209-14

25. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:421-30
26. Berger M, Jörgens V, Mülhauser I. Das Düsseldorf-Genfer strukturierte Therapie- und Edukations-Programm als Evidenz-basierter Standard für die Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 2001;10:105-10
27. M. Berger. Qualitätskontrolle und Effizienznachweis. In: *Diabetes Mellitus*. Urban & Fischer. 2. Auflage, 2000
28. Lengeling HF, Landgraf R, Joost HG. Indikationen für eine stationäre Einweisung von Patienten mit Diabetes mellitus. *Diabetologie Informationen* 2001;5:166-7
29. De Scarpello JHB. What is the evidence for effective treatment of diabetic foot ulceration? *Prac Diab Int* 1999;16:179-84
30. Berger M, Sawicki PT. Coma Diabeticum. In: *Diabetes Mellitus*. Ed. M. Berger. Urban & Fischer Verlag München, Jena. 2. Auflage, 2000.
31. Kimmerle R, Fuhrmann K. Schwangerschaft bei Diabetes mellitus Typ 1. In: *Diabetes Mellitus*. Ed. M. Berger. Urban & Fischer Verlag München, Jena. 2. Auflage, 2000.
32. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9
33. C. Hasslacher. *Diabetic Nephropathy*. Wiley, 2001, Chichester, New York
34. Richter B, Trautner CH, Berger M. Klinische Diabetologie als Public Health Problem. In: *Diabetes Mellitus*. Ed. M. Berger. Urban & Fischer Verlag München, Jena. 2. Auflage, 2000.

Therapieabläufe bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus



Arterielle Hypertonie

Diagnosestellung

Die Diagnose der arteriellen Hypertonie wird nach Messung mehrfach erhöhter Blutdruckwerte (≥ 140 mmHg systolisch *und/oder* ≥ 90 mmHg diastolisch) an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt, unabhängig von Alter oder Begleiterkrankungen.^{1,3,5} Diese Definition bezieht sich auf *durch einen Arzt oder geschultes medizinisches Personal durchgeführte manuelle Messungen im klinischen Umfeld*.^{1,3,5}

Definition	Blutdruck systolisch (mmHg)		Blutdruck diastolisch (mmHg)
Normoton	< 140	<i>und</i>	< 90
Hyperton	≥ 140	<i>und/oder</i>	≥ 90
systolisch hyperten	≥ 140	<i>und</i>	< 90

Technische Durchführung der Blutdruckmessung (V)

- ☞ die Messung sollte nach 5 Minuten Ruhe im Sitzen erfolgen^{1-3,5}
- ☞ der Arm sollte in Herzhöhe aufgelegt werden^{1,3-5}
- ☞ die Blutdruckmanschette sollte hinsichtlich der Größe für den Patienten geeignet sein; für Patienten mit besonders breiten Oberarmen sollte eine besondere, breitere Manschette benutzt werden¹⁻⁵
- ☞ während des Aufpumpens der Manschette sollte der Puls der Arteria radialis palpiert und ein maximaler Druck von 30 mmHg oberhalb des Verschwindens dieses Pulses erreicht werden^{1,5}
- ☞ die Korotkoff-Phasen I (erstmaliges Auftreten) und V (vollständiges Verschwinden) markieren den systolischen bzw. diastolischen Blutdruck; sind die Korotkoff-Töne bis in sehr niedrige diastolische Bereiche zu hören, markiert die Korotkoff-Phase IV den diastolischen Blutdruck¹⁻⁵
- ☞ die Bestimmung sollte auf 2 mmHg genau erfolgen, weshalb eine Druckreduktion um etwa 2 mmHg pro Sekunde nicht überschritten werden sollte^{4,5}
- ☞ die erste Messung wird nicht berücksichtigt⁴

- ✍ im Anschluss sollten Messungen an beiden Armen erfolgen; bei unterschiedlichen Messwerten ist der höhere Wert relevant, spätere Messungen sollten an diesem Arm durchgeführt werden^{1,5}
- ✍ zwischen zwei Messungen sollten mindestens 60 Sekunden vergehen⁵

Weißkittelhypertonie

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer Weißkittelhypertonie, so kann dieser mittels mehrfacher häuslicher Selbstmessungen oder 24-Stunden-Blutdruckmessung(en) bestätigt oder ausgeschlossen werden (V).¹⁻⁵ Die Auswirkung einer Weißkittelhypertonie auf das kardiovaskuläre Gesamtrisiko ist bislang nicht geklärt.³

Auswahl des Blutdruckmessgerätes

Goldstandard ist die Benutzung eines Quecksilber-Sphygmomanometers oder eines Feder-Sphygmomanometers, sofern auf regelmäßige Eichung geachtet wird.¹⁻⁵ Bei der Benutzung eines halb- oder vollautomatischen Gerätes sollte auf ein *validiertes Messgerät* zurückgegriffen werden (V).²⁻⁵ Dies sollte auch dem Patienten mitgeteilt werden, sofern dieser den Erwerb eines Messgerätes für die häusliche Selbstmessung anstrebt oder bereits ein Gerät besitzt.^{2,4,5} Von Messgeräten für das Handgelenk und für den Finger ist wegen in den Validierungsprozessen ermittelter hoher Ungenauigkeit grundsätzlich abzuraten (II).^{2,3}

Diagnostik sekundärer Hypertonieformen

Nur bei weniger als 5% aller Patienten mit Bluthochdruck liegen Hinweise für eine sekundäre Hypertonie vor (III).⁷

Routinemäßige Diagnostik (einem Screening entsprechend) bezüglich sekundärer Hypertonie ist daher wegen einer sehr niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit nicht erforderlich, bei vorliegendem klinischem Verdacht ist statt dessen gezielte Diagnostik ratsam (V).^{1,2} Anamnestische Hinweise für das Vorliegen einer sekundären Hypertonie sind zum Beispiel plötzlicher Beginn, medikamentös nicht kontrollierbare Hypertonie, plötzliche Entgleisung nach Jahren der Stabilität, fehlende Familienanamnese für essentielle Hypertonie, abdominelle Strömungsgeräusche und/oder tastbare Resistenzen, Erythrozyturie, Makroproteinurie (III).^{1,2}

Therapie sekundärer Hypertonieformen

Bei Nachweis einer sekundären Hypertonie sollte die Weiterleitung des Patienten an einen Fachkollegen erwogen werden (Endokrinologe, Nephrologe).^{1,4}

Zur invasiven Therapie der Nierenarterienstenose ist anzumerken, dass in drei prospektiven, kontrollierten Studien mit mehr als 200 Patienten kein signifikanter Nachweis eines langfristigen Nutzen hinsichtlich der Qualität der Blutdruckeinstellung (bei Einsparung im Mittel etwa eines Blutdruckmedikamentes) oder bezüglich Folgeerkrankungen einschließlich Erhaltung der Nierenfunktion erbracht wurde (II).⁸⁻

¹¹ Gerade in Anbetracht einer hohen Rate relevanter Komplikationen (etwa 17% bei Gefäßdarstellungen mit oder ohne Dilatation, 30-Tages-Mortalität 1,3%) ist sorgfältiges Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bereits bei der Diagnostik notwendig (III).¹¹

Risikostratifizierung

Risikostratifizierung bedeutet im Falle der arteriellen Hypertonie, dass zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst werden und aus diesen Informationen das individuelle Risiko des Patienten, eine bestimmte Folgeerkrankung zu erleiden, abgeschätzt wird.¹⁻⁴

Nach Vorgaben der WHO (basierend auf Daten der Framingham Studie) kann eine Risikostratifizierung wie folgt durchgeführt werden (III).³

1. Erfassung der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren

- ✗ männlich und älter als 55 Jahre / weiblich und älter als 65 Jahre
- ✗ Raucher
- ✗ Gesamtcholesterin > 250 mg/dl
- ✗ Familienanamnese früh manifester kardiovaskulärer Erkrankungen

2. Erfassung beginnender Zielorganschäden (a) und manifester assoziierter Erkrankungen (b)

- ✗ kardial
 - a. linksventrikuläre Hypertrophie
 - b. Myokardinfarkt, Angina pectoris, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz

- ✍ zerebrovaskulär
 - a. zerebrovaskuläre Atherosklerose
 - b. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken
- ✍ vaskulär
 - a. Atherosklerose (Aorta, Iliacal- und Femoralgefäße)
 - b. symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit, dissezierendes Aortenaneurysma
- ✍ renal
 - a. pathologische Eiweißausscheidung im Urin, mäßige Kreatininerhöhung (1,2 - 2 mg/dl)
 - b. diabetische Nephropathie, Nierenversagen (Kreatininerhöhung > 2 mg/dl)
- ✍ retinal
 - a. generalisierte oder fokale Verengung der Retinagefäße
 - b. Fundus hypertonicus mit Hämorrhagien oder Exsudaten oder Papillenödem

Aus diesen Informationen kann bei bekanntem Blutdruck und in Kenntnis, ob ein manifester Diabetes mellitus besteht, eine Zuordnung in vier Risikogruppen vorgenommen werden.³

Risikofaktoren und Begleiterkrankungen	Blutdruck (mmHg)		
	140-159 systolisch oder 90-99 diastolisch	160-179 systolisch oder 100-109 diastolisch	? 180 systolisch oder ? 110 diastolisch
keine	<i>niedriges Risiko</i>	<i>mittleres Risiko</i>	<i>hohes Risiko</i>
1 oder 2 Risikofaktoren	<i>mittleres Risiko</i>	<i>mittleres Risiko</i>	<i>sehr hohes Risiko</i>
>2 Risikofaktoren oder Diabetes mellitus oder Zielorganschaden	<i>hohes Risiko</i>	<i>hohes Risiko</i>	<i>sehr hohes Risiko</i>
manifeste assoziierte Erkrankungen	<i>sehr hohes Risiko</i>	<i>sehr hohes Risiko</i>	<i>sehr hohes Risiko</i>

Anhand der Risikogruppe lässt sich die ungefähre Wahrscheinlichkeit (das absolute Risiko, AR), innerhalb eines Zeitraumes von 10 Jahren einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, ermitteln.³

<i>niedriges Risiko</i>	weniger als 15%
<i>mittleres Risiko</i>	15-20%
<i>Hohes Risiko</i>	20-30%
<i>sehr hohes Risiko</i>	mehr als 30%

In großen Interventionsstudien wurde gezeigt, dass die dauerhafte Senkung des Blutdruckes um etwa 10/5 mmHg zu relativ etwa 40% weniger Schlaganfällen, 17% weniger Herzinfarkten und 33% weniger relevanten kardiovaskulären Ereignissen insgesamt führt (I).³ Da diese relative Risikoreduktion (RRR) für alle Risikogruppen (niedriges bis sehr hohes Risiko) gilt, ist bei gleicher Blutdrucksenkung für Patienten mit sehr hohem Risiko ein größerer absoluter Gewinn zu erwarten als für Patienten mit niedrigem Risiko. Man muss also weniger Patienten mit einem sehr hohen Risiko behandeln, um ein relevantes kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, als dies bei Patienten mit niedrigem Risiko notwendig wäre.³

Die folgende Tabelle zeigt für alle Risikogruppen, wie hoch die absolute Risikoreduktion (ARR) ist und wie viele Patienten über 10 Jahre unter Berücksichtigung der genannten Daten behandelt werden müssen, um ein relevantes kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern (number needed to treat, $NNT_{10 \text{ Jahre}}$) (I).³ In der letzten Spalte ist zudem die auf ein Jahr bezogene $NNT_{1 \text{ Jahr}}$ angegeben, da diese den Vergleich mit anderen Interventionen und Therapieformen erleichtert.

Risikogruppe	absolutes Risiko (AR), innerhalb von 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden	ARR	$NNT_{10 \text{ Jahre}}$	$NNT_{1 \text{ Jahr}}$
<i>niedriges Risiko</i>	< 15%	< 5%	> 20	> 200
<i>mittleres Risiko</i>	15 – 20 %	5 – 7 %	15 – 20	150 – 200
<i>Hohes Risiko</i>	20 – 30 %	7 – 10 %	10 – 15	100 – 150
<i>sehr hohes Risiko</i>	> 30 %	> 10 %	< 10	< 100

Man muss also mindestens doppelt so viele Patienten mit niedrigem Risiko (> 20) wie mit sehr hohem Risiko (< 10) behandeln, um den gleichen Effekt hinsichtlich der Verhinderung eines relevanten kardiovaskulären Ereignisses zu erreichen.

Erst- und Folgedokumentation, notwendige Untersuchungen:

Zur Entwicklung eines auf den Patienten individuell ausgerichteten Behandlungskonzepts ist die Erfassung diverser Parameter notwendig.¹⁻⁵

Erstdokumentation:¹⁻⁵

Parameter	Notwendig für
Alter	Risikostratifizierung
Geschlecht	Risikostratifizierung
Größe und Gewicht	Therapieoption
Anamnese mit Raucherstatus	Risikostratifizierung, Differentialdiagnose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
körperliche Untersuchung mit Fundoskopie und Pulsstatus	Risikostratifizierung, Differentialdiagnose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Blutdruck	Diagnosestellung, Risikostratifizierung
Urinstatus mit Eiweiß- und Zuckerausscheidung	Risikostratifizierung, Differentialdiagnose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen

Serumkreatinin	Risikostratifizierung, Differentialdiagnose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen
Serumkalium und Serumnatrium	Differentialdiagnose, Ausgangsbefund vor Therapie
Serumcholesterin (gesamt)	Risikostratifizierung, Erfassung von Begleiterkrankungen
EKG	Risikostratifizierung, Erfassung von Folgeerkrankungen
bisherige Therapie	Risikostratifizierung

Folgedokumentation.^{2,4,5}

Parameter	notwendig für	Intervall
Blutdruck	Therapiekontrolle	<ul style="list-style-type: none"> ✍ alle 3 Monate, falls stabile Einstellung ✍ nach 1 Monat, falls Therapieumstellung (medikamentös), bis Zielwert erreicht ✍ nach 1 Woche, falls RR ? 180/110
Urinstatus, Serumkreatinin, Serumcholesterin, EKG, aktuelle Therapie	Aktualisierung der Risikostratifizierung	jährlich
Serumkalium	Therapieüberwachung	Alle 3 Monate, falls Diuretikatherapie

Die in der Folgedokumentation angegebenen Intervalle sind Richtwerte, die an die individuelle Situation angepasst werden müssen.^{2,4,5}

Therapie – Zielwert

Bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie sind normotone Blutdruckwerte, das heißt systolisch unter 140 mmHg *und* diastolisch unter 90 mmHg, anzustreben.¹⁻⁵

Eine stärkere Blutdrucksenkung ist in ihrem Nutzen nicht belegt (I).^{12,13}

Nicht-medikamentöse Massnahmen:^{1-4,6,14-19}

Intervention	Möglicher Nutzen	Risiko
Gewichtsreduktion, nicht-medikamentös	Fraglich; Blutdrucksenkung um ca. 2,5/1,5 mmHg/kg Gewichtsverlust, langfristiger Effekt unklar (II)	sehr geringes Körpergewicht (body mass index < 20 kg/m ²) ist in epidemiologischen Studien mit erhöhter Mortalität verbunden (III)

Gewichtsreduktion, medikamentös	keiner, da keine Blutdrucksenkung (II)	Langfristig nicht untersucht, Steigerung des kardiovaskulären Risikos möglich (III)
Kochsalzreduktion von ca. 10g auf 5g täglich	Blutdrucksenkung um ca. 5/3 mmHg; Effekt bei ca. 50% der Patienten (II)	langfristiges Risiko durch Änderung des Elektrolythaushaltes unklar (V)
Einschränkung starken Alkoholkonsums	Blutdrucksenkung um etwa 7/7 mmHg (II)	Alkoholabstinenz ist in epidemiologischen Studien gegenüber mäßigem Konsum mit höherer Sterblichkeit verbunden (III)
Körperliche Betätigung	Dynamisch (z.B. Radfahren, Schwimmen), regelmäßig mindestens 3x/Woche jeweils 45 Minuten senkt den Blutdruck um ca. 4-8 mmHg systolisch (II)	isometrische Anstrengungen (z.B. Gewichtheben) können den Blutdruck erhöhen; kardiale Belastbarkeit muss beachtet werden
Ernährung	Mehrkonsum von Früchten & Gemüse kann den Blutdruck um bis zu 7/3 mmHg, zusätzlich fettarm um bis zu 11/6 mmHg senken (II)	keine Nebenwirkung dieser Diät (DASH-Diät) bekannt
Beendigung des Rauchens	Kurzfristig Senkung des Blutdrucks um etwa 20/10 mmHg (II), langfristiger Nutzen bezüglich der Blutdrucksenkung ist unklar	mögliche Zunahme der Depressivität (III); möglicherweise langfristig Blutdrucksteigerung (III).

Für die Blutdrucksenkung durch alleinige nicht-medikamentöse Therapie existiert kein Nachweis einer Reduktion der Mortalität und Morbidität.^{3,4}

Für folgende Interventionen konnte kein sicherer langfristiger blutdrucksenkender Effekt nachgewiesen werden (II-IV):^{1-3,6}

- ✍ Kalium-Substitution
- ✍ Calcium-Substitution
- ✍ Magnesium-Substitution
- ✍ Beendigung des Koffein-Konsums
- ✍ Stress-Management
- ✍ Biofeedback

Medikamentöse Therapie:

Trotz vergleichbarer Blutdrucksenkung können antihypertensive Wirkstoffe verschiedene Effekte auf Morbidität und Mortalität haben.²⁰⁻²² Daher steht bei der therapeutischen Entscheidung die Wirkung des Antihypertensivums auf diese harten klinischen Endpunkte im Vordergrund.

Die wesentliche Evidenz für die verschiedenen Stoffgruppen ist im folgenden aufgelistet.

Medikamente mit Nutzen-Nachweis in Langzeitstudien

Konventionelle Therapie

Thiaziddiuretika

Für diese Präparate konnte in niedriger Dosierung (z.B. 25 mg Hydrochlorothiazid, gegebenenfalls in Kombination mit Triamteren oder Amilorid) sowohl hinsichtlich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität als auch hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit ein langfristiger Nutzen belegt werden (I).^{21,23}

β-Blocker

Für diese Substanzgruppe konnte eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität gezeigt werden (I).^{21,23}

Neuere Präparate

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

ACE-Hemmer bewirken im Vergleich zur konventionellen antihypertensiven Therapie eine ähnliche kardiale Protektion, möglicherweise jedoch eine geringere Reduktion zerebrovaskulärer Ereignisse (I).^{22,24-26}

☞ Calcium-Antagonisten

Calcium-Antagonisten bewirken im Vergleich zur konventionellen antihypertensiven Therapie eine ähnliche zerebrovaskuläre Protektion, möglicherweise jedoch eine geringere Reduktion kardialer Ereignisse (I).^{20,22,24}

☞

Sonstige Medikamente, die bezüglich kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse nicht ausreichend untersucht sind

? -Blocker

Im Vergleich zur diuretischen Therapie wurde für ? -Blocker eine erhöhte Herzinsuffizienz-Rate nachgewiesen (I).²⁷

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

AT-II-Antagonisten sind bezüglich ihrer Effekte bei Hochdruckpatienten nicht untersucht.



Zentral wirksame Antihypertensiva

Diese Präparate sind als Therapie der „ersten Wahl“ bezüglich ihrer Effekte bei Hochdruckpatienten nicht untersucht. Sie werden vor allem in Kombination mit anderen Antihypertensiva eingesetzt (V).

Bei unzureichender Wirkung eines Antihypertensivums wird dieses mit einem Diuretikum, bzw. einem β -Blocker kombiniert (V).¹ Im Weiteren können alle vier erstgenannten Wirkstoffe miteinander kombiniert und ggf. durch ein zentral wirksames Präparat ergänzt werden, siehe Tabelle.

Beispiele für Therapieeskalationen bei arterieller Hypertonie	Therapie der ersten Wahl	Alternativen
Monotherapie	Thiaziddiuretikum + Triamteren/ Amylorid* oder Betablocker	ACE Hemmer ^{1,3}
Kombinationstherapie zweifach	Thiaziddiuretikum + Triamteren/ Amylorid* und Betablocker	1) Thiaziddiuretikum ⁴ und ACE Hemmer ¹ oder 2) β -Blocker und ACE Hemmer ³
Kombinationstherapie dreifach	Thiaziddiuretikum und Betablocker und ACE Hemmer	1) Thiaziddiuretikum ⁴ und Kalziumantagonist und ACE Hemmer ¹ oder 2) Thiaziddiuretikum ⁴

		und Kalziumantagonist ⁵ und Betablocker ²
Kombinationstherapie vierfach	Thiaziddiuretikum und Betablocker und ACE Hemmer und Kalziumantagonist ⁵	1)Thiaziddiuretikum ^{1,4} und Kalziumantagonist und ACE Hemmer und Dihydralazin oder Alphablocker oder Alpha- Methyldopa. 2)Thiaziddiuretikum ^{2,4} und Kalziumantagonist ⁵ und Betablocker und Dihydralazin oder Alphablocker oder Alpha- Methyldopa.

* Triamteren/Amylorid nur bei normalem Serumkreatinin.

- 1 Bei Unverträglichkeiten/Kontraindikationen gegen Betablocker.
- 2 Bei Unverträglichkeiten/Kontraindikationen gegen ACE Hemmer.
- 3 Bei Unverträglichkeiten/Kontraindikationen gegen Thiaziddiuretika.
- 4 Bei Unverträglichkeiten/Kontraindikationen gegen Thiaziddiuretika: ggf. Scheifendiuretika.
- 5 Mit Ausnahme von Verapamil.

Behandlungs- und Schulungsprogramme für Patienten:

In prospektiven, kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass die Teilnahme an einem strukturierten und evaluierten Schulungsprogramm einschließlich der Blutdruckselbstmessung zu einer besseren Blutdruckeinstellung führt und bei Patienten mit sehr hohem Risiko die Mortalität und Morbidität senkt (II).²⁸

Weiterleitung an Spezialisten oder stationäre Einweisung
Bei nicht einstellbarer Hypertonie sollte die Überweisung an einen Facharzt erwogen werden.^{1,4}

Dabei wird sich die Auswahl des Facharztes nach den zusätzlich bestehenden manifesten Zielorganschäden richten (z.B. Kardiologe bei den Hochdruck begleitenden Herzkrankheiten, Nephrologe bei Niereninsuffizienz). Bei sekundärer Hypertonie sollte die Weiterleitung an einen Facharzt (Endokrinologe, Nephrologe) erwogen werden (V).^{1,4}

Bei einer sehr starken Blutdruckerhöhung mit gleichzeitigen Hinweisen auf Endorganschädigung (hypertensive Krise²⁹) sowie bei maligner Hypertonie, die meist mit diastolischen Blutdruckwerten über 140 mm Hg²⁹ einhergeht, ist eine stationäre Einweisung zur sofortigen Blutdrucksenkung erforderlich (V).^{2,4,29}

Literatur

1. Institute for Clinical Systems Integration: Hypertension Diagnosis and Treatment, Bloomington (MN): 1999. Aktualisierte Version (2000), 41 S.
2. National High Blood Pressure Education Program. Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 1997, 70 S., NIH-Publication No. 98-4080.
3. Chalmers J et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 Guidelines for Management of Hypertension. J Hypertens 1999, 17:151-85.
4. British Hypertension Society: Guidelines for management of hypertension: Report of the 3rd working party of the British Hypertension Society. J Hum Hypertens 1999;13:569-92
5. Feldman R, Campbell N, Larochelle P, for the Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension . 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension . CMAJ 1999;161(12 Suppl):S1 ff
6. Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control: Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. CMAJ 1999;160(9 Suppl):S1 ff
7. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Arterielle Hypertonie, 1998, 16 S., <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/ihypto01.htm>
8. Von Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. Effect of Balloon Angioplasty on Hypertension in Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. N Engl J Med 2000;342:1007-14
9. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs. continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. J Hum Hypertens 1998;12:329-35
10. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: A randomized trial. Hypertension 1998;31:823-29
11. Bloch MJ, Pickering T. Renal vascular disease: medical management, angioplasty, and stenting. Semin Nephrol 2000;20:474-88
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG. 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;351:1755-62

13. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13

14. Wirth A, Krause J. Long-term Weight Loss with Sibutramine. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;286:1331-39

15. Glassmann AH, Covey LS, Stetner F, et al. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:1929-32

16. Cale EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass Index and Mortality in an prospective Cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-1105

17. Abnehmen: Mehr Schaden als Nutzen? *arznei-telegramm* 12/1999: 121-123

18. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Pressure* 1996;5:71-77

19. Lee DH, Ha MH, Kim JR, Jacobs DR. Effects of Smoking Cessation on Changes in Blood Pressure and Incidence of Hypertension. *Hypertension* 2001;37:194-198

20. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54

21. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.

22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-64

23. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up program, stratified by other risk factors. *Prev Med* 1985;14:312-35

24. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15

25. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6

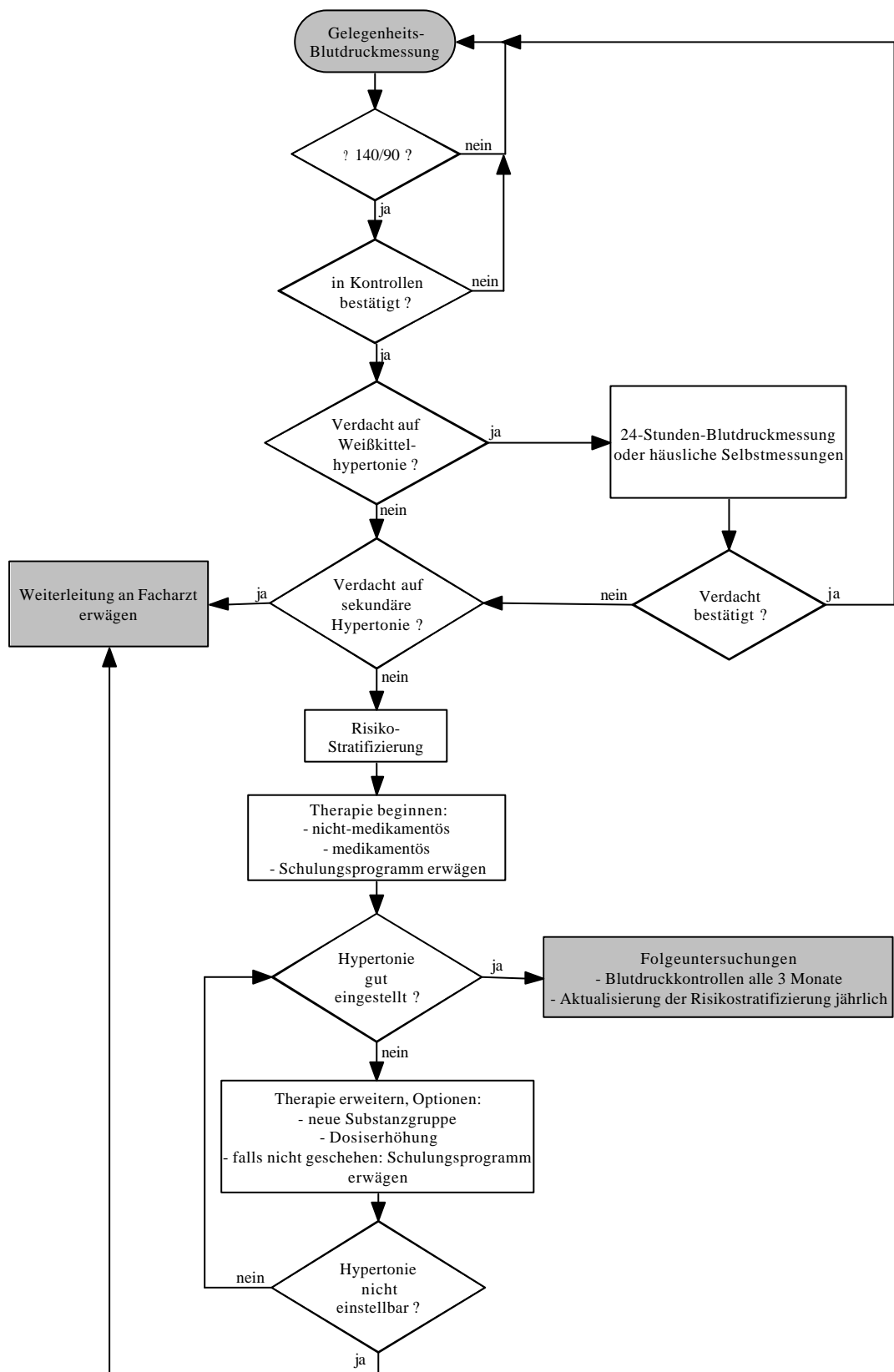
26.PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41

27.ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283:1967-75

28.Heise T, Jennen E, Sawicki PT. Optimierte Hypertonie-Therapie. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2001;95:349-55

29.Hypertensive Crises. In: *Clinical Hypertension*. Ed: Norman M. Kaplan. 1998, Williams & Wilkins.

Flußdiagramm Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie



Koronare Herzkrankheit, stabile Angina pectoris

Definition

Die koronare Herzkrankheit ist aus pathologisch-anatomischer Sicht die Arteriosklerose der Koronararterien.⁵ Diese kann mit oder ohne Symptome einer Koronarinsuffizienz vorkommen, die das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf des Herzens widerspiegelt.⁵

Diagnosestellung

Die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit kann unter folgenden Bedingungen mit hinreichend hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden:⁴²

1. bei einem Herzinfarkt (ST-Hebungs-Infarkt oder intramuraler Myokardinfarkt) in der Vorgeschichte
2. wenn sich aus Symptomatik, klinischer Untersuchung, Anamnese und Begleiterkrankungen, mit oder ohne nicht-invasive Untersuchungsverfahren, eine hohe Wahrscheinlichkeit (> 90%) für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit ergibt⁴⁰
3. durch direkten Nachweis mittels Koronarangiographie

Ad 1:

Bei Patienten, die einen transmuralen oder intramuralen Herzinfarkt erlitten haben, kann die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit gestellt werden.⁴²

Ad 2:

Die klinische Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit kann bei bekanntem Alter, Geschlecht und Symptomatik des Patienten bestimmt werden (IV).⁴⁰

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Vortestwahrscheinlichkeit für verschiedene Kombinationen der genannten Parameter bei Frauen und Männern.⁴⁰

Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit von Alter und Symptomatik bei <i>Frauen</i> ⁴⁰			
Alter (Jahre)	nicht-anginöser Brustschmerz	atypische Angina pectoris	typische Angina pectoris
30-39	0,8%	4%	26%
40-49	3%	13%	55%
50-59	8%	32%	79%
60-69	19%	54%	91%

Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit von Alter und Symptomatik bei <i>Männern</i> ⁴⁰			
Alter (Jahre)	nicht-anginöser Brustschmerz	atypische Angina pectoris	typische Angina pectoris
30-39	5%	22%	70%
40-49	14%	46%	87%
50-59	22%	59%	92%
60-69	28%	67%	94%

In Kenntnis dieser Vortestwahrscheinlichkeiten kann entweder die Diagnose mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden (< 1%, **unterlegt**), mit hinreichender Sicherheit ohne weitere Untersuchungen angenommen werden (> 90%, **unterlegt**) oder die Durchführung weiterer Untersuchungen zum Ausschluss oder zur Bestätigung der Diagnose einer koronaren Herzkrankheit notwendig sein.⁴⁰ Bei bekanntem positiven Wahrscheinlichkeitsverhältnis (likelihood ratio, LR+) einer Untersuchung, das sich aus Sensitivität und Spezifität errechnen lässt, kann die Nachtestwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Untersuchungsergebnisses bestimmt werden.⁴¹ Die folgende Tabelle zeigt das jeweilige positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis für das genannte Ergebnis des Belastungs-EKGs.^{40,41}

Ergebnis des Belastungs-EKGs (nicht aszendierende ST-Strecken-Senkung in mm)	positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis (LR+) ⁴⁰
0-0,5	0,2
0,5-1	0,9
1-1,5	2,1
1,5-2	4,2
2-2,5	11,1
>2,5	39,0

Die folgenden Tabellen zeigen die Nachtestwahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Ausmaß der im Belastungs-EKG aufgetretenen nicht aszendierenden ST-Strecken-Senkungen (in mm) bei den Patienten, bei denen durch Alter, Geschlecht

und Symptomatik die Diagnose nicht bereits ausgeschlossen oder bestätigt werden konnte.⁴⁰

Nachtstwahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit von Alter, Symptomatik und Ergebnis des Belastungs-EKGs bei <i>Frauen</i> ⁴⁰												
Alter (Jahre)	nicht-anginöser Brustschmerz				atypische Angina pectoris				typische Angina pectoris			
	ST-Strecken-Senkung in mm				ST-Strecken-Senkung in mm				ST-Strecken-Senkung in mm			
	0-0,5	1-1,5	2-2,5	>2,5	0-0,5	1-1,5	2-2,5	>2,5	0-0,5	1-1,5	2-2,5	>2,5
30-39	-*	-*	-*	-*	1,0%	9%	32%	63%	7%	42%	79%	93%
40-49	0,7%	6%	24%	53%	3%	25%	63%	86%	22%	72%	93%	98%
50-59	2%	16%	50%	78%	10%	50%	84%	95%	47%	89%	98%	99%
60-69	5%	33%	72%	89,9%	21%	72%	93%	98%	-*	-*	-*	-*

Nachtstwahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit von Alter, Symptomatik und Ergebnis des Belastungs-EKGs bei <i>Männern</i> ⁴⁰												
Alter (Jahre)	nicht-anginöser Brustschmerz				atypische Angina pectoris				typische Angina pectoris			
	ST-Strecken-Senkung in mm				ST-Strecken-Senkung in mm				ST-Strecken-Senkung in mm			
	0-0,5	1-1,5	2-2,5	>2,5	0-0,5	1-1,5	2-2,5	>2,5	0-0,5	1-1,5	2-2,5	>2,5
30-39	1,2%	10%	38%	68%	6%	38%	76%	92%	25%	83%	96%	99%
40-49	4%	26%	65%	87%	16%	64%	91%	97%	61%	94%	99%	100%
50-59	6%	37%	75%	91%	25%	75%	94%	98%	-*	-*	-*	-*
60-69	8%	45%	81%	94%	32%	81%	98%	99%	-*	-*	-*	-*

* Bei diesen Patienten ist bereits aufgrund Alter, Geschlecht und Symptomatik die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit mit hoher Wahrscheinlichkeit gesichert bzw. ausgeschlossen. Die Durchführung eines Belastungs-EKG ist hierfür nicht notwendig.⁴⁰

Wenn man eine geringere Wahrscheinlichkeit als 1% zum Diagnoseausschluss und eine höhere Wahrscheinlichkeit als 90% zur Diagnosesicherung fordert, ist dies

demnach durch das Belastungs-EKG bei folgenden Patienten im Alter von 30-69 Jahren möglich (I):⁴⁰

- ✍ bei Frauen von 40 bis 49 Jahren mit nicht-anginösem Brustschmerz zum Diagnoseausschluss (I)
- ✍ bei Frauen von 30 bis 59 Jahren mit typischer Angina pectoris und bei Frauen von 50 bis 69 Jahren mit atypischer Angina pectoris zur Diagnosesicherung (I)
- ✍ bei Männern von 50-69 Jahren mit nicht-anginösem Brustschmerz, bei allen Männern mit atypischer Angina pectoris und bei Männern von 30-49 Jahren mit typischer Angina pectoris zur Diagnosesicherung (I)

Ein Ausschluss der Diagnose „Koronare Herzkrankheit“ ist bei symptomatischen Männern zwischen 30 und 69 Jahren unter diesen Annahmen mittels Belastungs-EKG demnach nicht möglich.⁴⁰

Ad 3:

Eine Koronarangiographie kann die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit bei den Patienten, bei denen durch das oben genannte Schema die Diagnose nicht hinreichend sicher ausgeschlossen oder bestätigt werden konnte, gesichert oder ausgeschlossen werden (I).⁵ Je nach bereits vorliegender Vortestwahrscheinlichkeit für eine koronare Herzkrankheit auf Grund des Alters, Geschlechts und der Symptomatik sind dabei Nutzen und Risiko einer solchen Vorgehensweise sorgfältig abzuwägen und zu überlegen, ob auf Grund des individuell vorliegenden sonstigen Risikoprofils (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum, familiäre Anamnese) eine konservative Therapie auch ohne invasive Diagnosesicherung eingeleitet werden könnte (V).⁵ Es existieren keine validen Studien, die den Nutzen einer diagnostischen Koronarangiographie hinsichtlich Reduktion der Morbidität und Mortalität bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit belegen.

Asymptomatische koronare Herzkrankheit

Die asymptomatische koronare Herzkrankheit entzieht sich oft der Diagnosestellung.^{40,42} Die Prävalenz je nach Geschlecht und Altersgruppe ist in der folgenden Tabelle angegeben.⁴⁰

Geschlecht	30-39 J.	40-49 J.	50-59 J.	60-69 J.
Männer	1,9%	5,5%	9,7%	12,3%
Frauen	0,3%	1,0%	3,2%	7,5%

Die nach der o.g. Tabelle determinierte Vortestwahrscheinlichkeit ist so klein, dass auch bei pathologischem EKG oder Belastungs-EKG eine koronare Herzkrankheit nicht hinreichend sicher anzunehmen ist (I).⁴⁰ Die Diagnose wird in aller Regel durch die Kenntnis von Befunden bildgebender Verfahren, wie z.B. dem Befund einer Koronarangiographie, gestellt, ohne dass Symptome einer koronaren Herzkrankheit zu dieser Untersuchung veranlasst hätten. Eine Therapie ist nur indiziert, wenn hierdurch die Prognose der Erkrankung verbessert wird. Dies ist für ASS in niedriger Dosis belegt (I).^{15,51} Für Cholesterin-Synthese-Hemmer konnte im Kollektiv von Hochrisikopatienten als Primärprävention ein Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, nicht jedoch auf die Gesamtmortalität belegt werden (I).⁴³ Andere Medikamente sind in ihrem Nutzen bei asymptomatischer koronarer Herzkrankheit nicht belegt, gleiches gilt für die Koronarangiographie, die Koronardilatation und die koronare Bypass-Operation.

akutes Koronarsyndrom

Die Diagnose wird durch die Schmerzanamnese, das EKG und Blutuntersuchung gestellt.⁴² Das akute Koronarsyndrom beinhaltet die als Notfallsituationen zu betrachtenden Verlaufsformen der koronaren Herzkrankheit: den ST-Hebungsinfarkt, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt, die instabile Angina pectoris.⁴² Diese erfordern die unmittelbare stationäre Therapie und sind daher nicht Bestandteil des Disease Management Programms.⁴²

Prognose

Zur Beurteilung der Prognose von Patienten mit oder ohne Herzinfarkt in der Vorgeschichte, siehe Entscheidungsbasis „Diabetes mellitus Typ 2; Prognose“.

Erst- und Folgedokumentation, notwendige Untersuchungen

Zur Entwicklung eines auf den Patienten individuell ausgerichteten Behandlungskonzepts ist die Erfassung folgender Parameter notwendig.⁵

Erstdokumentation:⁵

Parameter	Notwendig für
Alter	Prognose
Geschlecht	Prognose
Größe und Gewicht	Prognose, Therapieoptionen
Krankheitsdauer	Prognose
aktuelle Therapie	Therapiequalität, Therapieoptionen
Anamnese, insbesondere Folge- und Begleiterkrankungen (Herzinfarkt, Diabetes mellitus, Hypertonie, Schlaganfall, Herzklappenfehler, Herzrhythmusstörungen), Raucherstatus, Alkoholanamnese, Berufsanamnese, familiäre Vorbelastung	Erfassung von Folge- und Begleit-Erkrankungen, Differentialdiagnose, Therapieoptionen
kardiale Vorbefunde (Gefäßdarstellung, Interventionen (Ballondilatationen, Bypassoperationen, Herzklappenoperationen), Ischämiediagnostik (Belastungs-EKG, Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie))	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Therapiequalität, Therapieoptionen, Prognose
Aktuelle Belastbarkeit und Beschwerden (Häufigkeit und Ausmaß der Belastung (in Treppenetagen) zum Zeitpunkt des Auftretens von Beschwerden, Art der Beschwerden (Angina pectoris, Äquivalente))	Therapiequalität, Therapieoptionen, Prognose
Körperliche Untersuchung, insbesondere Auskultation von Herz und Lunge, peripherer Pulsstatus	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Differentialdiagnose
Blutdruck	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen, Therapieoptionen
Ruhe-EKG	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Therapieoptionen
Serumcholesterin (gesamt, HDL, LDL)	Prognose, Therapiekontrolle

Folgedokumentation:⁵

Parameter	Notwendig für
Gewicht	Prognose, Therapieoptionen
aktuelle Therapie	Therapiequalität, Therapieoptionen
Anamnese, insbesondere Raucherstatus	Erfassung von Folge- und Begleit-Erkrankungen, Therapieoptionen
Aktuelle Belastbarkeit und Beschwerden (Häufigkeit und Ausmaß der Belastung (in Treppenetagen) zum Zeitpunkt des Auftretens von Beschwerden, Art der Beschwerden (Angina pectoris, Äquivalente))	Therapiequalität, Therapieoptionen, Prognose
Körperliche Untersuchung, insbesondere Auskultation von Herz und Lunge, peripherer Pulsstatus	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Differentialdiagnose
Blutdruck	Prognose, Erfassung von Begleiterkrankungen, Therapieoptionen
Ruhe-EKG	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Therapieoptionen
Serumcholesterin (gesamt, HDL, LDL)	Prognose, Therapiekontrolle

Die oben genannten Folgeparameter sollten mindestens einmal jährlich erhoben werden.⁵

Therapie - Therapieoptionen

Eine koronare Herzkrankheit ist mit erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden.⁵ Bei häufigem Auftreten von Angina pectoris-Beschwerden ist die Lebensqualität vermindert, zudem kommt es gehäuft zu Krankenhausaufenthalten (III).⁵ Es ergeben sich daher folgende Therapieziele:⁵

1. Reduktion der Sterblichkeit
2. Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung von Herzinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz
3. Steigerung der Lebensqualität durch Vermeidung von Angina pectoris-Beschwerden bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und Erhaltung der Belastungsfähigkeit

Die Interventionsmöglichkeiten werden im Folgenden in Hinblick auf ihren Nutzen zur Erlangung der oben genannten Therapieziele betrachtet und einer Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen.

Nicht-medikamentöse und nicht-interventionelle Therapie

Beendigung des Rauchens

Rauchen ist in Beobachtungsstudien bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit höherer Morbidität und Mortalität verbunden (III).^{5,6} Innerhalb von 6 Jahren war das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden oder zu versterben, gegenüber Ex-Rauchern 1,7-fach erhöht (III).^{5,6} Nach einem Herzinfarkt haben Raucher gegenüber Ex-Rauchern ein um 50% erhöhtes Risiko, innerhalb von 5 Jahren zu versterben (III).⁵ Frauen, die einen Herzinfarkt erlitten haben und mit dem Rauchen aufhören, haben nach etwa drei Jahren ein mit Nichtraucherinnen, die ebenfalls einen Herzinfarkt erlitten hatten, vergleichbares Risiko eines erneuten Herzinfarktes (III).⁵ Eine Metaanalyse von 12 Studien (retrospektive Analysen, Untergruppenanalysen, Erhebung mittels Fragebögen) mit einer mittleren Beobachtungszeit von 4,8 Jahren zeigte, dass Patienten, die nach einem Herzinfarkt das Rauchen beendeten, gegenüber denen, die weiterrauchten, ein um 46% niedriges Risiko hatten zu versterben (II).⁵³

In einer randomisierten Studie bei Rauchern zwischen 40 und 59 Jahren mit hohem kardiovaskulären oder pulmonalen Risiko wurde der Effekt der intensiven Gesundheitsaufklärung mit dem Ziel der Nikotinabstinenz in der Interventionsgruppe im Vergleich zu keiner Aufklärung in der Kontrollgruppe auf das Rauchverhalten sowie Morbidität und Mortalität untersucht (I).³⁴ Intensiv aufgeklärte Patienten rauchten durchschnittlich weniger, ein statistisch nicht-signifikanter Nutzen bestand hinsichtlich kardiovaskulärer (NNT_{1 Jahr} = 625) und pulmonaler (Lungenkrebs) Sterblichkeit (NNT_{1 Jahr} = 3333), die Gesamtsterblichkeit war in beiden Gruppen vergleichbar (I).³⁴ Ob eine Beendigung des Rauchens einen relevanten Einfluss auf Angina pectoris-Beschwerden hat, ist nicht untersucht.

Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung, die über 10 Wochen mit einem Nikotinpflaster zur Rauchentwöhnung behandelt wurden, waren gegenüber Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, nach 14 Wochen von weniger kardialen Ereignissen betroffen (statistisch nicht signifikant) (I).⁵⁴ Die Abstinenzrate

war nach 14 Wochen statistisch signifikant (21% vs. 9%, NNT = 9), nach 24 Wochen statistisch nicht signifikant höher (I).⁵⁴ Die neunwöchige Therapie mit Bupropion führte nach 12 Monaten zu einer höheren Abstinenzrate als die Gabe von Placebo oder die achtwöchige Therapie mit einem Nikotinpflaster (I).⁵⁵ Die zusätzliche Applikation eines Nikotinpflasters erbrachte keinen zusätzlichen Nutzen (I).⁵⁵ Beendet ein Patient mit Depressionsanamnese das Rauchen, besteht ein erhöhtes Risiko für eine erneute Depressionsepisode innerhalb von 6 Monaten (absolut 31% vs. 6%; NNH 4) (II).⁷

Gewichtsabnahme bei Übergewicht

Es scheint eine U-Assoziation zwischen Gewicht und Mortalitätsrisiko vorzuliegen, das heißt, sowohl Übergewicht als auch Untergewicht scheinen allgemein mit erhöhter Sterblichkeit verbunden zu sein (II).⁸ Auch Gewichtsschwankungen („Jojo-Effekt“) z.B. auf Grund mehrfach versuchter Gewichtsabnahme sind mit erhöhter Sterblichkeit verbunden (III).⁹ Der Einfluss einer langfristigen Gewichtsabnahme sowohl auf Mortalität als auch Morbidität ist umstritten.⁹ Eine starke Gewichtsabnahme ist möglicherweise mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (III).⁹ Eine medikamentöse Gewichtsreduktion kann zu einer Steigerung des kardiovaskulären Risikos führen (IV).⁴⁹

Der Einfluss auf Angina pectoris-Beschwerden ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nicht untersucht. Die beobachtete Gewichtszunahme unter β -Blocker-Therapie von ca. 2-4 kg hat keinen negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität (II).⁵⁶

Körperliche Bewegung

Körperliche Fitness ist in Beobachtungsstudien mit verringerter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität verbunden, was möglicherweise mit der geringeren Schwere der Erkrankung, bei Menschen, die sich mehr körperlich belasten, erklärt werden kann (III).^{5,10} Dass eine vermehrte körperliche Bewegung bei Menschen, die bereits an einer koronaren Herzkrankheit leiden, zu verminderter Morbidität und Mortalität führt, kann hieraus nicht geschlossen werden.

Der Einfluss auf die Häufigkeit von Angina pectoris-Episoden ist wegen widersprüchlicher Ergebnisse unklar.⁵

Menschen mit einer bekannten koronaren Herzkrankheit schätzen sich selbst häufig als körperlich behindert ein und glauben Aktivitäten des täglichen Lebens nicht gut verrichten zu können.⁴⁵ Die Teilnahme an einem Trainingsprogramm (z.B. Koronarsport) kann zur Besserung der messbaren und selbst berichteten körperlichen Leistungsfähigkeit führen (II).^{45,46} Unter medizinischer Aufsicht treten während solcher Trainingsprogramme selten Komplikationen auf (in der Größenordnung 1 Herzstillstand pro 100.000 Übungsstunden, 1 Herzinfarkt pro 300.000 Übungsstunden, 1 Todesfall pro 700.000 Übungsstunden).^{45,47} Bei Männern mit bekannter koronarer Herzkrankheit im mittleren Alter von 63 Jahren war retrospektiv die Gesamtsterblichkeit nach 5 Jahren vom Grad der körperlichen Belastung abhängig, wobei bei hoher Belastung der Mortalitätsrückgang deutlich geringer war als bei wenig Belastung, was die folgende Tabelle zeigt (III).⁴⁸

Gesamtsterblichkeit nach 5 Jahren bei Männern mit bekannter koronarer Herzkrankheit in Abhängigkeit von der körperlichen Betätigung ⁴⁸	
Ausmaß der körperlichen Betätigung	Reduktion des Sterberisikos im Vergleich zu Patienten, die sich kaum körperlich betätigen
wenig	Reduktion um 58%
mäßig	Reduktion um 53%
mäßig bis viel	Reduktion um 37%, statistisch nicht signifikant

Änderung des Alkoholkonsums

Sowohl exzessiver Alkoholkonsum (mehr als drei Drinks täglich, was mehr als 50 g reinen Alkohol pro Tag entspricht, also mehr als ein Liter Bier oder 500 ml Wein pro Tag) als auch Alkoholabstinenz scheinen mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Gesamtsterblichkeit verbunden zu sein (III).^{5,11} Der Einfluss auf Angina pectoris-Beschwerden ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nicht untersucht.

Diät

Eine „mediterrane Diät“ mit Mehrkonsum von Kohlehydraten, Gemüse, Früchten, Fisch und Geflügel, geringerem Konsum von Lamm- und Schweinefleisch, Butter, Sahne sowie regelmäßigem moderaten Weinkonsum (etwa ein bis zwei Gläser pro

Tag) über 46 Monate führte bei Patienten mit stattgehabtem Herzinfarkt im Vergleich zu keiner speziellen Diät zu geringerer Sterblichkeit und geringerer Inzidenz eines erneuten Herzinfarktes (I).¹² Die folgende Tabelle zeigt das absolute Risiko (AR) für die beiden Ereignisse und die ungefähre Anzahl der Patienten, die sich einer Diät über 12 Monate unterziehen müssen, damit ein Ereignis verhindert wird ($NNT_{1 \text{ Jahr}}$) (I).¹²

Einfluss einer mediterranen Diät über 46 Monate auf Sterblichkeit und Inzidenz überlebter Herzinfarkte bei Patienten mit stattgehabtem Herzinfarkt ¹²			
Ereignis	mediterrane Diät (AR)	Kontrolle (AR)	NNT
Tod	6%	12%	73
überlebter Herzinfarkt	4%	12%	46

Der mittlere Serum-Cholesterinspiegel war nach 46 Monaten zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.¹² Der häufigere Gebrauch von Thrombozytenaggregationshemmern in der Diät-Gruppe (76% vs. 70%) kann zum positiven Effekt beigetragen haben und schränkt die Aussagekraft dieser Ergebnisse ein.¹²

Der Ratschlag, mindestens zweimal wöchentlich fetthaltigen Fisch zu essen, führte bei Männern mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte zu einer Senkung der Gesamtsterblichkeit und der kardialen Sterblichkeit nach zwei Jahren, während der Rat, fettarm zu essen, keinen Effekt und der Rat, ballaststoffreich zu essen, zu einer statistisch nicht signifikanten Steigerung der Sterblichkeit führte (I).³⁵ Keine dieser Diätformen beeinflusste die Wahrscheinlichkeit eines Re-Herzinfarktes signifikant (I).³⁵ Der quantitative Nutzen ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben (I).³⁵

Einfluss verschiedener Diätformen über 2 Jahre auf die Gesamtsterblichkeit bei Männern mit stattgehabtem Herzinfarkt ³⁵			
Diätform	Sterblichkeit bei Durchführung der Diät (AR)	Sterblichkeit, wenn die Diät nicht durchgeführt wurde (AR)	$NNT_{1 \text{ Jahr}}$ (n.s. = nicht signifikant)
fettreduziert (< 30%)	10,9%	11,1%	n.s.
fetthaltiger Fisch	9,3%	12,8%	57
ballaststoffreich	12,1%	9,9%	n.s.

Der Einfluss einer Diät auf die Häufigkeit von Angina pectoris Beschwerden ist nicht untersucht.

Der Einfluss einer fettmodifizierten und cholesterinreduzierten Diät auf das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen wurde bislang nur in einer randomisierten kontrollierten prospektiven kombinierten Primär- und Sekundärpräventions-Langzeitstudie untersucht⁵⁹. 846 Männer mit und ohne koronare Herzerkrankung wurden zufällig zu einer Diät mit 40% Kalorieanteil aus Tierfett oder 40% Kalorieanteil aus ungesättigten Fettsäuren pflanzlichen Ursprungs zugeteilt und über eine Zeit von 8 Jahren verfolgt. Der primäre kombinierte Studienendpunkt „plötzlicher Herztod“ oder „Herzinfarkt“ wurde durch die Diät nicht signifikant beeinflusst (I)⁵⁹.

Zusammenfassung nicht-medikamentöse, nicht-interventionelle Therapie:

1. Beendigung des Rauchens, regelmäßige körperliche Bewegung, und eine „mediterrane“ Ernährung mit fetthaltigem Fisch und mäßigem Alkoholkonsum haben wahrscheinlich einen positiven Effekt auf Mortalität und/oder Morbidität und/oder Lebensqualität
2. der Effekt einer Gewichtsabnahme auf die Gesamtsterblichkeit bei Übergewichtigen mit und ohne koronare Herzkrankheit ist nicht geklärt
3. der Nutzen einer cholesterinreduzierten Diät, einer Diät mit Austausch von gesättigten gegen ungesättigte Fettsäuren, einer fettreduzierten Diät und einer ballaststoffreichen Diät ist nicht belegt.

Medikamentöse Therapie

β-Blocker

Die Langzeitbehandlung der stabilen Angina pectoris mit einem β-Blocker führt zur Reduktion der pectanginösen Symptome (I).² In einer vergleichenden Metaanalyse ist die antianginöse Wirkung einer β-Blocker-Therapie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris mit oder ohne stattgehabtem Herzinfarkt der einer Therapie mit Calcium-Antagonisten überlegen und führte zu weniger Nebenwirkungen (I).² Die bessere Verträglichkeit bestand sowohl gegenüber kurzwirksamen als auch gegenüber langwirksamen Calcium-Antagonisten (I).² Möglicherweise besteht auch

bei Patienten mit stabiler Angina pectoris ohne stattgehabten Herzinfarkt und ohne sonstige Indikation für die Einnahme eines β -Blockers hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ein langfristiger Nutzen (II).²¹ In einer Population von Patienten mit Hinweisen auf eine koronare Herzkrankheit, von denen etwa 50% bislang keinen Herzinfarkt erlitten hatten, konnte durch die Gabe eines β_1 -selektiven β -Blockers (Bisoprolol) mindestens eine Woche vor und 30 Tage nach einer größeren Gefäßoperation eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erreicht werden, was in der folgenden Tabelle dargestellt wird (II).²¹

Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses bis 30 Tage nach einer größeren Gefäßoperation in Abhängigkeit von einer oralen β -Blocker-Therapie (Bisoprolol) ²¹			
Ereignis	mit β -Blocker (AR)	ohne β -Blocker (AR)	NNT
kardialer Tod	3,4%	17%	7
überlebter Herzinfarkt	0%	17%	6

Auch die Gabe von Atenolol peri- und postoperativ führte bei einer vergleichbaren Population zu einer Senkung der 1-Jahres-Mortalität und der kardialen Ereignisse (I).³⁶

1-Jahres-Mortalität nach nicht-kardialer Operation bei kardialen Hoch-Risiko-Patienten, abhängig von peri- und postoperativer Gabe eines β -Blockers (Atenolol) ³⁶			
Ereignis	mit β -Blocker (AR)	ohne β -Blocker (AR)	NNT
Tod	3%	14%	9
alle kardialen Ereignisse	7%	22%	7

Der Nutzen von β -Blockern in der Langzeitbehandlung nach Myokardinfarkt hinsichtlich Mortalität und Morbidität ist mehrfach belegt (I).^{1,3,13,22} Eine Metaanalyse von Studien mit einer Behandlungsdauer von 6-48 Monaten zeigte eine relative Reduktion des Sterberisikos um 23% bei dauerhafter Einnahme eines β -Blockers (Zusammenfassung der Daten aller Substanzen) im Vergleich mit Placebo (I).¹ Es müssen 84 Patienten ein Jahr lang mit einem β -Blocker behandelt werden, damit ein Todesfall verhindert wird (I).¹ 107 Patienten müssen ein Jahr lang behandelt werden, damit ein überlebter Herzinfarkt verhindert wird (I).¹ Die Analyse der Einzelsubstanzen zeigte, dass eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit für Acebutolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol nachgewiesen wurde (I). In einer

retrospektiven Analyse der Daten von mehr als 200.000 Patienten mit stattgehabtem Herzinfarkt wurde der Effekt einer β -Blocker-Therapie auf die Gesamtsterblichkeit nach zwei Jahren für die gesamte Population und verschiedenen Untergruppen untersucht (IV).¹³

Alle Untergruppen profitierten hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit signifikant (IV).¹³ In der folgenden Tabelle ist dies an Hand des absoluten Risikos (AR) und der ungefähren Anzahl der ein Jahr lang zu behandelnden Patienten, um einen Tod zu verhindern ($\text{NNT}_{1 \text{ Jahr}}$) beispielhaft für einige Untergruppen dargestellt (IV).¹³

Risiko, innerhalb von zwei Jahren nach einem Herzinfarkt zu versterben, abhängig von der Einnahme eines β -Blockers ¹³			
Untergruppe	Mortalitätsrisiko mit β -Blocker (AR)	Mortalitätsrisiko ohne β -Blocker (AR)	$\text{NNT}_{1 \text{ Jahr}}$
Patienten ohne Komplikationen	14%	24%	22
jünger als 70 Jahre	11%	19%	28
80 Jahre oder älter	23%	33%	20
bekannte COPD	17%	27%	18
bekanntes Asthma bronchiale	12%	20%	26
bekannter Diabetes mellitus	17%	27%	20
schwere Herzinsuffizienz	24%	35%	18
keine Herzinsuffizienz	12%	19%	26

Den größten absoluten Nutzen einer β -Blocker-Therapie hatten also Patienten, die 80 Jahre oder älter waren, bei denen eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung bekannt war, die an einem Diabetes mellitus erkrankt waren oder bei denen eine schwere Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion unter 20% vorlag (IV).¹³ Trotz zuvor mehrfach nachgewiesenen Benefits waren nur 34% der gesamten Studienpopulation mit einem β -Blocker behandelt worden (IV).¹³

Die Gabe eines β_1 -selektiven β -Blockers führt bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung nicht zu gehäuftem Auftreten von Exazerbationen (I).⁵⁰ Bei Diabetikern führt die Therapie mit β_1 -selektiven β -Blockern weder zu einer relevanten Verschlechterung der Stoffwechsellage noch zu einer Maskierung von Hypoglykämien, noch zu einer Steigerung des Risikos für schwere Hypoglykämien (I).⁵⁷ Die schmerzfreie Gehstrecke bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit wird durch eine β -Blocker-Therapie nicht negativ beeinflusst (I).⁵⁸

Die Therapie mit Sotalol bei Patienten mit kürzlich oder längere Zeit zuvor stattgehabtem Herzinfarkt und bestehender Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Funktion < 40%) führte zu einer erhöhten Sterblichkeit, die Studie wurde daher frühzeitig beendet (I).⁴⁴

Zusammenfassend ist die medikamentöse Therapie mit einem der genannten β -Blocker (außer Sotalol) für alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit und ohne *absolute* (z.B. höhergradiger AV-Block) Kontraindikation hinsichtlich Morbidität und Mortalität von Nutzen (I).^{1-3,13,21}

Calcium-Antagonisten

Die Langzeitbehandlung der stabilen Angina pectoris mit Calcium-Antagonisten führt zur Reduktion der pectanginösen Symptome (I).² In einer vergleichenden Metaanalyse ist die antianginöse Wirkung einer Therapie mit Calcium-Antagonisten bei Patienten mit stabiler Angina pectoris mit oder ohne stattgehabtem Herzinfarkt der mit β -Blockern unterlegen, außerdem kam es häufiger zu Nebenwirkungen (I).² Der langfristige Nutzen hinsichtlich Morbidität und Mortalität bei Patienten mit stabiler Angina pectoris ohne stattgehabten Herzinfarkt und ohne sonstige Indikation für die Einnahme eines Calcium-Antagonisten ist nicht belegt.

Die Therapie mit Calcium-Antagonisten nach einem Herzinfarkt erbringt hinsichtlich Mortalität keinen Nutzen, möglicherweise jedoch Schaden (I).³ In einer systematischen Übersicht war eine Senkung der Sterblichkeit weder für Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridintyp noch für die Herzfrequenz begrenzenden Calcium-Antagonisten (Verapamil, Diltiazem) nachweisbar (I).³ Eine Tendenz zur Mortalitätssteigerung bestand in mehreren Studien nach Gabe eines Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridintyp, insbesondere Nifedipin (I).²⁴ Bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne Hinweise für eine Herzinsuffizienz sind möglicherweise Verapamil oder Diltiazem bezüglich kardiovaskulärer Morbidität von Nutzen, bei Herzinsuffizienz ist ein negativer Effekt durch die Medikamente möglich (II).⁴

Nitrate

Die Langzeittherapie der stabilen Angina pectoris mit kurz und langwirkenden Nitratpräparaten führt zu einer Reduktion der Symptome, falls durch Einlegen einer

täglich mehrstündigen Therapiepause ein Gewöhnungseffekt verhindert wird (III).⁵ In einer Metaanalyse konnte bei allerdings geringer Anzahl direkt vergleichender Studien kein signifikanter Unterschied zu β -Blockern oder Calcium-Antagonisten in Bezug auf Wirksamkeit oder Verträglichkeit festgestellt werden (I).²

Ein positiver Einfluss auf Sterblichkeit oder Morbidität ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit oder ohne stattgehabtem Herzinfarkt nicht nachgewiesen.

Cholesterinsenkende Therapie

Erhöhte Cholesterinkonzentrationen (über 250 mg/dl) im Blut sind in epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und Gesamtmortalität verbunden (III).^{5,51} Die cholesterinsenkende Therapie mittels Diät oder Gabe von cholesterinsenkenden Medikamenten der ersten Generation (Gemfibrozil, Clofibrat, Colestipol, Cholestyramin) bewirkte eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität bei gleichzeitiger Steigerung der nicht-kardiovaskulären Mortalität, so dass die Gesamtmortalität nicht signifikant beeinflusst wurde und damit der Gesamtnutzen für diese Therapieformen nicht belegt ist (I).¹⁴

Die cholesterinsenkende Therapie mit Pravastatin oder Simvastatin (Cholesterin-Synthese-Hemmer) führt zu einer Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit stattgehabtem Herzinfarkt (I).^{18,19,20} Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris ohne Infarktanamnese profitieren möglicherweise ebenfalls, der Anteil dieser Patienten betrug in den zwei großen Studien jedoch nur 21% bzw. 36% (I).^{19,20} Der absolute Nutzen einer Therapie mit Simvastatin oder Pravastatin hinsichtlich relevanter Endpunkte sowie die ungefähre Zahl der ein Jahr lang zu behandelnden Patienten, damit ein Ereignis verhindert werden kann ($NNT_{1 \text{ Jahr}}$) ist in den folgenden Tabellen dargestellt (I).^{19,20}

Ereignisrate über 6,1 Jahre unter Pravastatintherapie und Placebo bei Patienten mit Herzinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Vorgeschichte ¹⁹			
Ereignis	Pravastatin (AR)	Placebo (AR)	$NNT_{1 \text{ Jahr}}$
Tod	11%	14,1%	197
Herzinfarkt	7,4%	10,3%	210
Schlaganfall	3,7%	4,5%	763

Die Therapie mit Pravastatin erfolgte durchgehend in einer Dosis von 40mg täglich, ein LDL-Zielbereich war nicht vorgegeben und lässt sich nicht ableiten (I).¹⁹

Behandelt wurden Patienten mit einem Serumcholesterinwert zwischen 155 mg/dl und 271 mg/dl.¹⁹ Der positive Effekt war bei Patienten mit einem LDL-Cholesterinwert unter 135 mg/dl zu Studienbeginn nicht signifikant (I).¹⁹ Bei Patienten mit einem LDL-Cholesterinwert unter 125 mg/dl zu Studienbeginn bestand eine nicht-signifikante Steigerung der Gesamtsterblichkeit durch Pravastatin-Therapie (I).¹⁸

Ereignisrate über 5,4 Jahre unter Simvastatintherapie und Placebo bei Patienten mit Herzinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Vorgeschichte ²⁰			
Ereignis	Simvastatin (AR)	Placebo (AR)	NNT _{1 Jahr}
Tod	8,2%	11,5%	164
Herzinfarkt	12,6%	18,8%	87
Schlaganfall	2,7%	4,3%	338

Die Therapie mit Simvastatin erfolgte mit zunächst 20 mg täglich und wurde bei Bedarf auf 40mg täglich erhöht (Ziel: Serumcholesterin 116 bis 200 mg/dl) (I).²⁰ Auch aus dieser Studie lässt sich kein LDL-Zielbereich ableiten.²⁰ Behandelt wurden Patienten mit einem Serumcholesterinwert > 212 mg/dl.²⁰

Die cholesterinsenkende Therapie mit Pravastatin (40 mg täglich) bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten (Männer zwischen 45 und 64 Jahren, LDL-Cholesterin > 173 mg/dl, bezüglich Rhythmus und Ischämiezeichen unauffälliges EKG, stabile Angina pectoris möglich; Einstufung als Hochrisikopatient siehe Abschnitt „Prognose“ in der Entscheidungsbasis zur arteriellen Hypertonie) ohne gesicherte Diagnose einer koronaren Herzkrankheit führte zu einer Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, die Gesamtsterblichkeit war statistisch grenzwertig signifikant (I).^{43,51}

Ereignisrate über 4,9 Jahre unter Pravastatintherapie und Placebo bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten (nach Definition der WHO) ohne gesicherte Diagnose einer koronaren Herzkrankheit ^{43,51}			
Ereignis	Pravastatin (AR)	Placebo (AR)	NNT _{1 Jahr}
kardiovaskulärer Tod	1,6%	2,3%	700
Tod	3,2%	4,1%	544, grenzwertig signifikant
Herzinfarkt	5,8%	7,8%	245

Schlaganfall	1,6%	1,6%	kein Einfluss
--------------	------	------	---------------

Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE) -Hemmer

In einer randomisierten Studie führte die tägliche Gabe eines ACE Hemmers bei Patienten mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko (siehe Abschnitt „Prognose“ der Entscheidungsbasis zur arteriellen Hypertonie) zu einer signifikanten Senkung der Gesamtmortalität und der zerebro- und kardiovaskulären Morbidität (I).^{37,51} Da bei fast 50% der Patienten in beiden Gruppen eine arterielle Hypertonie bekannt war und bei fast 50% der Patienten eine Herzinsuffizienz nicht ausgeschlossen worden war, obwohl das Studiendesign dies vorgesehen hatte, ist der Nutzen möglicherweise durch das Vorenthalten einer potentiell morbiditäts- und mortalitätssenkenden ACE-Hemmer-Therapie in der Placebogruppe bedingt und kann somit nicht für alle Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit angenommen werden (I).³⁷ Die folgende Tabelle zeigt den absoluten Nutzen in der untersuchten Population (I).³⁷

Ereignisrate über 5 Jahre unter ACE-Hemmer-Therapie (Ramipril) und Placebo bei Patienten mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko (nach Definition der WHO) ohne gesicherte Diagnose einer koronaren Herzkrankheit ^{43,51}			
Ereignis	ACE-Hemmer (AR)	Placebo (AR)	NNT _{1 Jahr}
Tod	10,4%	12,2%	278
Herzinfarkt	9,9%	12,3%	208
Schlaganfall	3,4%	4,9%	333

Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäure (ASS)

Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko ohne Herzinfarkt in der Vorgeschichte (z.B. instabile Angina, Koronarrevaskularisation in der Vorgeschichte, stabile Angina) profitieren von einer Langzeittherapie mit einem

Thrombozytenaggregationshemmer hinsichtlich Morbidität und Mortalität (I).¹⁵ Das absolute Risiko und die ungefähre Zahl der über 1 Jahr zu behandelnden Patienten, um ein solches Ereignis zu verhindern ($NNT_{1 \text{ Jahr}}$), ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben (I).¹⁵

Ereignisrate und Risikoreduktion über etwa 15 Monate unter Thrombozytenaggregations-Hemmung (TAH) bei Patienten ohne Herzinfarkt, aber mit z.B. Angina pectoris oder Koronarrevaskularisation in der Vorgeschichte ¹⁵			
Ereignis	TAH (AR)	Placebo (AR)	$NNT_{1 \text{ Jahr}}$
Tod	4,1%	4,8%	179
überlebter Herzinfarkt	3,3%	4,5%	104
überlebter Schlaganfall	1,1%	1,9%	156
irgendein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis	6,9%	9,2%	54

Auch Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte profitieren von einer Langzeittherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (I).¹⁵

Risikoreduktion über etwa 27 Monate durch Thrombozytenaggregations-Hemmung (TAH) bei Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte ¹⁵			
Ereignis	TAH (AR)	Placebo (AR)	$NNT_{1 \text{ Jahr}}$
Tod	9,2%	10,4%	188
überlebter Herzinfarkt	4,7%	6,5%	125
überlebter Schlaganfall	1,0%	1,5%	450
irgendein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis	13,5%	17,1%	63

Der absolute Nutzen bei Patienten mit Herzinfarkt ist insgesamt höher als in der obigen Tabelle angegeben, da der zusätzliche Nutzen im Rahmen der

Akuttherapie inklusive der ersten 30 Tage (siehe folgende Tabelle) vergleichbar, aber oben nicht eingerechnet ist (I).¹⁵

Risikoreduktion über 30 Tage durch Thrombozytenaggregations-Hemmung (TAH) bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ¹⁵			
Ereignis	TAH (AR)	Placebo (AR)	NNT _{30 Tage}
Tod	9,3%	11,7%	42
überlebter Re- Herzinfarkt	1,0%	2,2%	83
überlebter Schlaganfall	0,4%	0,6%	nicht signifikant
irgendein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis	10,6%	14,4%	26

Im Vergleich war eine ASS-Therapie in niedriger bis mittlerer Dosis (75mg – 325mg täglich) in der Wirksamkeit sowohl einer höheren Dosis als auch anderen Medikamenten, auch in Kombination, mindestens gleichwertig (I).¹⁵

Clopidogrel

Bei Patienten mit Herzinfarkt, Schlaganfall oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit war die Therapie mit Clopidogrel 75mg täglich der mit Aspirin 325mg täglich sowohl hinsichtlich Morbidität als auch Mortalität gleichwertig (I).¹⁶ Die Rate der schwerwiegenden, auch gastrointestinalen Blutungen war statistisch nicht signifikant unterschiedlich, lediglich nicht-schwerwiegende gastrointestinale Blutungen traten unter Clopidogrel signifikant seltener auf (absolute Risikoreduktion 0,45% über 1,91 Jahre, NNT_{1 Jahr} = 424) (I).^{16,17} Unter ASS traten insgesamt häufiger sonstige gastrointestinale Nebenwirkungen auf (für alle gastrointestinalen Nebenwirkungen NNH_{1 Jahr} = 71), Hautreaktionen waren in vergleichbarer Größenordnung unter Clopidogrel häufiger (NNH_{1 Jahr} = 70) (I).¹⁷

Zusammenfassung medikamentöse Therapie

- ☞ Sowohl für die Behandlung der stabilen Angina pectoris als auch bei Zustand nach Herzinfarkt sind kardioselektive β -Blocker hinsichtlich Morbidität und

Mortalität von Nutzen und Therapie der ersten Wahl, auch bei relativen Kontraindikationen (I).

- ✍ Bei absoluten Kontraindikationen für β -Blocker (z.B. Asthma bronchiale, höhergradiger AV-Block) ist die Therapie der stabilen Angina pectoris mit Verapamil oder Diltiazem alternativ von Nutzen, falls keine Herzinsuffizienz vorliegt (I).
- ✍ Für die Kombinationstherapie der stabilen Angina pectoris sind β -Blocker plus Diltiazem (falls keine Herzinsuffizienz vorliegt) und/oder Nitrate von Nutzen (I).
- ✍ Die cholesterinsenkende Therapie mit Pravastatin ist für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten hinsichtlich Morbidität, möglicherweise aber nicht hinsichtlich Gesamtmortalität von Nutzen (I).
- ✍ Die cholesterinsenkende Therapie mit Simvastatin und Pravastatin ist zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit stattgehabtem Herzinfarkt und vermutlich auch Patienten mit stabiler Angina pectoris hinsichtlich Morbidität und Mortalität von Nutzen, falls der LDL-Cholesterinwert ohne medikamentöse Behandlung über 130 mg/dl liegt (I). Der Nutzen der Ausrichtung der Therapie an einem LDL-Zielwert ist nicht belegt.
- ✍ Bei Hochrisikopatienten ohne Herzinfarkt oder Angina pectoris in der Vorgeschichte ist eine cholesterinsenkende Therapie ab einem LDL Cholesterin von über 173 mg/dl von Nutzen (I)
- ✍ Für die ACE-Hemmer Therapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne Herzinsuffizienz und ohne arterielle Hypertonie ist der Nachweis eines Nutzen hinsichtlich Morbidität und Mortalität nicht erbracht.
- ✍ Die Thrombozytenaggregations-Hemmung mit ASS in niedriger bis mittlerer Dosis (75 mg – 325 mg) ist für Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit und ohne stattgehabten Herzinfarkt hinsichtlich Morbidität und Mortalität von Nutzen und im Vergleich mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern, auch in Kombination, in der Wirksamkeit mindestens gleichwertig (I). Zwischen ASS und Clopidogrel besteht in Bezug auf schwere Blutungen, auch gastrointestinale, kein statistisch signifikanter Unterschied (I).

Interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation – Koronarangiographie

Die Koronarangiographie, koronare Ballondilatation und die Bypass-Operation sind als invasive Verfahren mit einem relevanten akuten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko behaftet (III).²⁵ Eine genaue Information der Patienten über den Nutzen und die Risikorelation ist daher rechtzeitig vor der Intervention unabdingbar. Aus den obigen Aussagen zur diagnostischen Koronarangiographie ergibt sich, dass diese hinsichtlich Morbidität und Mortalität nur dann sinnvoll ist, wenn invasive therapeutische Konsequenzen von Nutzen sind (z.B. bei Herzinsuffizienz und therapierefraktärer Angina pectoris, siehe unten).⁵²

Koronare Bypass-Operation bei stabiler Angina pectoris

Koronare Bypass-Operation vs. medikamentöse Behandlung

In einer systematischen Übersicht war der Nutzen hinsichtlich Senkung der Gesamtmortalität durch eine koronare Bypass-Operation gegenüber einer medikamentösen Therapie nach 5 Jahren und 10 Jahren, aber nicht mehr nach 12 Jahren signifikant nachweisbar (I).²⁶ In der Untergruppenanalyse war dieser Nutzen für Patienten mit einer Dreigefäßerkrankung (aber nicht mit Ein- oder Zweigefäßerkrankungen), für Patienten mit Ischämienachweis im Belastungs-EKG sowie für Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz nachweisbar (I).²⁶ Auf Grund des höheren Basisrisikos profitierten Patienten mit einer Herzinsuffizienz absolut erheblich mehr als Patienten ohne Herzinsuffizienz (I).²⁶ Da nur sehr wenige Patienten mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt worden waren (25,5% der operierten, nur 18,8% der nicht-operierten), die medikamentöse Therapie also offensichtlich nicht optimal durchgeführt wurde, sind diese Ergebnisse nur eingeschränkt zu verwerten (I).²⁶ Die Herzinfarktrate war innerhalb des ersten Jahres signifikant höher bei operierten Patienten, nach 5 Jahren bestand kein signifikanter Unterschied (I).²⁶ Eine retrospektive Analyse zeigt, dass bei Patienten mit einer Stenose der linken koronaren Hauptstammarterie von mindestens 50% der Nutzen hinsichtlich einer Mortalitätsreduktion noch nach 16 Jahren nachweisbar ist (IV).³⁹ Episoden einer Angina pectoris traten nach Bypass-Operation seltener auf, obwohl weniger Patienten mit einem β -Blocker behandelt wurden als in der primär medikamentös behandelten Gruppe (19,5% vs. 61,1%) (I).²⁶

Koronare Bypass-Operation vs. PTCA

Hinsichtlich Mortalität und Morbidität unterscheiden sich die beiden Verfahren auf längere Sicht nicht (I).²⁷⁻³² Dies gilt für Eingefäß- und Mehrgefäßerkrankungen sowie für Patienten mit oder ohne Herzinsuffizienz (I).^{27,28} Patienten mit Diabetes mellitus profitieren von einer Bypassoperation mehr als von einer PTCA (Mortalität 5,4 Jahre nach Operation 19,4% vs. 34,5% nach PTCA, NNT = 7) (I).²⁸ Diabetiker hatten gegenüber Nicht-Diabetikern ein etwa zweifaches Risiko, innerhalb von 4 Jahren nach PTCA zu versterben, während der Unterschied nach einer Bypass-Operation nicht signifikant war (I).³⁸ Pektanginöse Beschwerden in Ruhe oder bei leichter körperlicher Belastung treten nach Operation zunächst seltener, nach drei Jahren gleich häufig auf (I).²⁷ Nach PTCA ist eine Re-Intervention häufiger notwendig, vor allem innerhalb des ersten Jahres (34,5% vs. 3,2%, NNH 3), allerdings wurden zumeist keine Stents eingelegt (I).²⁷⁻³²

Interventionsrisiko einer koronaren Bypass-Operation

Häufigkeit relevanter Komplikationen während des stationären Aufenthaltes nach koronarer Bypass-Operation ²⁵	
Endpunkt	Häufigkeit
Tod	1,4%
Herzinfarkt	4,8%
Schlaganfall	1,1%
Kombinierter Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Koma, Notfall-Re-Revaskularisation	7,0%

Koronare Ballondilatation – PTCA – bei stabiler Angina pectoris

PTCA vs. medikamentöse Behandlung

Hinsichtlich Morbidität und Mortalität bringt die PTCA im Vergleich mit medikamentöser Behandlung keinen Vorteil (I).^{33,34} Auf Grund der Akutkomplikationen ist diesbezüglich eventuell auch langfristig ein negativer Effekt möglich, was die folgende Tabelle zeigt (I).³⁴

Mortalität und Morbidität nach PTCA bei stabiler Angina pectoris im Vergleich mit medikamentöser Therapie, Beobachtungszeitraum 2,7 Jahre. n.s.= nicht signifikant			
Ereignis	PTCA (AR)	medikamentös (AR)	NNH
Tod	2,2%	1,4%	n.s.
überlebter Herzinfarkt	4,2%	1,9%	n.s.
Tod oder Herzinfarkt	6,3%	3,3%	33

Patienten, die primär einer PTCA zugeführt wurden, hatten seltener Episoden einer Angina pectoris als Patienten, die primär medikamentös antianginös behandelt wurden (0,7-faches Risiko), wurden aber über den Beobachtungszeitraum von etwa 2,5 Jahren 1,6 mal so häufig einer Bypass-Operation zugeführt, was möglicherweise diesen Effekt erklärt (I).³³ Nach 6 Monaten waren 67% der medikamentös behandelten und 79% der mittels PTCA behandelten Patienten in Ruhe oder bei mäßiger Belastung beschwerdefrei (NNT_{6 Monate} = 9) (I).³⁴

PTCA vs. Koronare Bypass-Operation

siehe oben, Abschnitt „koronare Bypass-Operation bei stabiler Angina pectoris – koronare Bypass-Operation vs. PTCA“

<i>Häufigkeit relevanter Komplikationen während des stationären Aufenthaltes nach PTCA²⁵</i>	
Endpunkt	Häufigkeit
Tod	0,9%
Herzinfarkt	2,5%
Schlaganfall	0,1%
Notfall-Re-PTCA	2,3%
Notfall-Bypass-Operation	5,0%
Kombinierter Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Koma, Notfall-Re-Revaskularisation	8,4%

Zusammenfassung interventionelle Therapie bei KHK

- ✍ Koronare Interventionen wie Ballondilatation, Stent-Einlage und Bypass-Operation sind mit einem wesentlichen akuten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko behaftet (I).
- ✍ Der Nachweis eines Nutzens der interventionellen Therapie hinsichtlich der Reduktion der Morbidität und Mortalität ist im Vergleich zur maximalen konventionellen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina pectoris, bzw. bei Z. n. Myokardinfarkt nicht erbracht.
- ✍ Interventionelle Therapie reduziert im Vergleich zur medikamentösen Behandlung stärker die Schwere pectanginöser Beschwerdesymptomatik (I).
- ✍ Patienten mit Diabetes mellitus weisen nach einer Bypass-Operation der Koronargefäße eine geringere Langzeitmortalität als nach Ballondilatation auf (I).

Literatur:

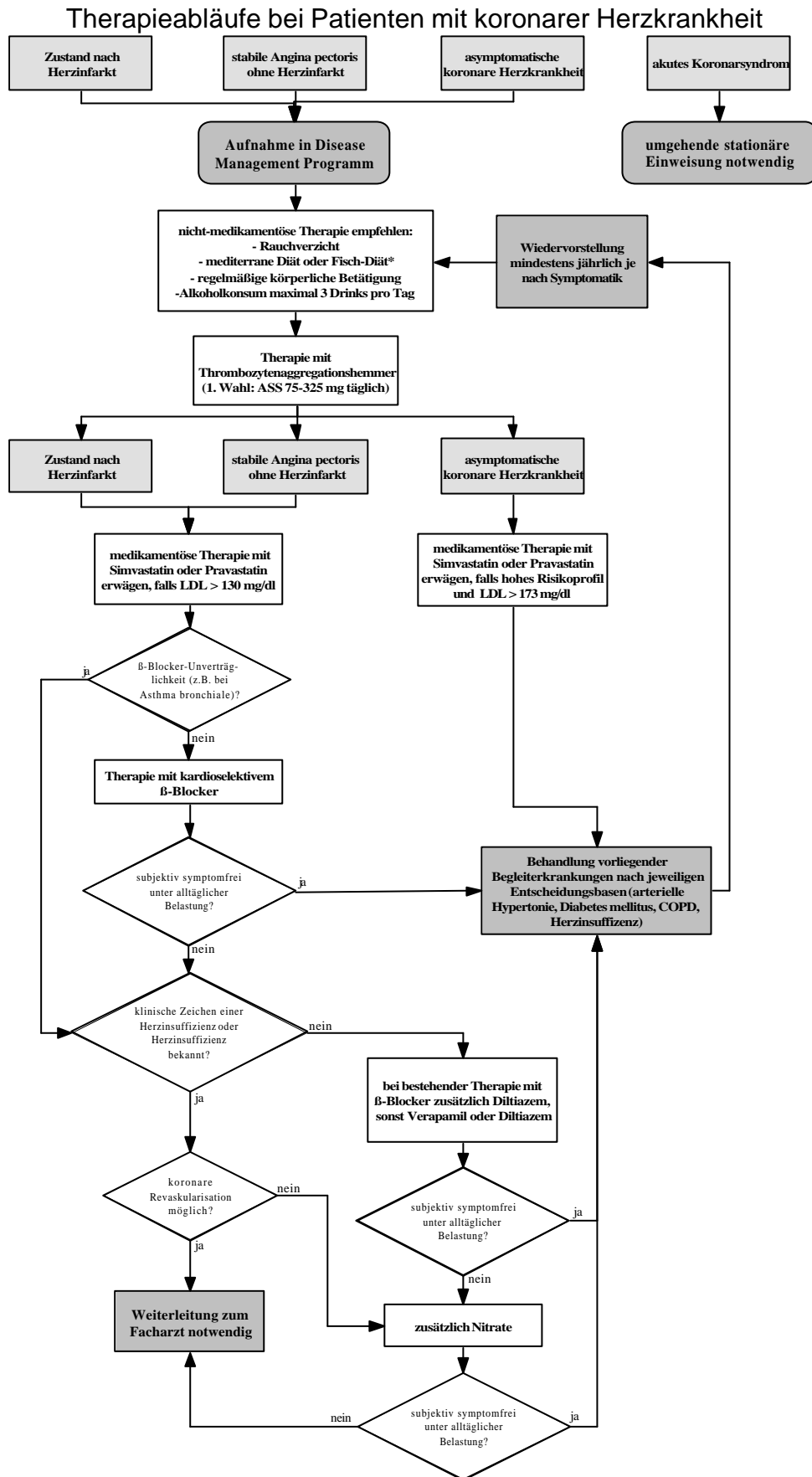
1. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. β Blockade after myocardial infarction: a systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7
2. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing β -blockers, calcium-antagonists and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-36
3. Koon KT, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-95
4. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of Diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-92
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of stable angina. A national clinical guideline. Edinburgh, SIGN: 2001 (SIGN Publication No. 51)
6. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal Ra, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988;319:1365-9
7. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, et al. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:1929-32
8. Cale EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105
9. Abnehmen: Mehr Schaden als Nutzen? *arznei-telegramm* 12/1999:121-3
10. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, et al. Influences of cardio respiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996;276:205-10
11. Gronbaek M. Factors influencing the relation between alcohol and mortality – with focus on wine. *J Intern Med* 2001;250:291-308
12. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85

13. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-97
14. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990;301:309-14
15. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106
16. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39
17. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, et al. Comparative safety and tolerability of Clopidogrel and Aspirin. *Drug Safety* 1999;21:325-35
18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9
19. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57
20. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;334:1383-9
21. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of Bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1789-94
22. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988;9:8-16
23. Jespersen CM. The effect of verapamil on major events in patients with impaired cardiac function recovering from acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:540-5

24. Gibson RS, Boden WE. Calcium Channel Antagonists: Friend or foe in postinfarction patients? *Am J Hypertens* 1996;9:172S-176S
25. Rihal CS, Sutton-Tyrrell K, Guo P, et al. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularisation investigation. *Circulation* 1999;100:171-7
26. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70
27. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-9
28. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25
29. Hlatky MA, Rogers WJ, Johnstone I, et al. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1997;336:92-9
30. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, et al. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. *Lancet* 1998;352:1419-25
31. King SB, Kosinski AS, Guyton RA, et al. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116-21
32. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9
33. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-7
34. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461-8
35. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989;ii:757-61

36. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al. Effect of Atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1713-20
37. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53
38. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilesley CD, et al. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001;87:947-50;A3
39. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:2325-34
40. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8
41. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al. *Evidenzbasierte Medizin*. Dt. Ausg.: R. Kunz, L. Fritsche. Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt, 1999
42. Harrison *Innere Medizin: Übersetzung der 14. Auflage*. Ed. Fauci AS, et al. Hrsg. der 14. dt. Ausgabe Berdel WE, et al. London, Frankfurt am Main: McGraw-Hill, 1999
43. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with Pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7
44. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996;348:7-12
45. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001;345:892-902
46. Ades PA, Maloney A, Savage P, et al. Determinants of physical functioning in coronary patients: response to cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med* 1999;159:2357-60
47. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy. A 16-Year Follow-Up. *Chest* 1998;114:902-6
48. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 2000;102:1358-63

49. Abnehmen: Mehr Schaden als Nutzen? *arznei-telegramm* 12/1999:121-3
50. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software
51. Chalmers J et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 Guidelines for Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999, 17:151-85
52. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Coronary revascularisation in the management of stable Angina pectoris. Edinburgh, SIGN: 1998 (SIGN Publication No. 32)
53. Wilson K, Gibson N, Willan A, et al. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction. Meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939-44
54. Joseph AM, Normann SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792-8
55. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release Bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91
56. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:703-13
57. Sawicki PT, Siebenhofer A. Betablocker treatment in diabetes mellitus. *J Intern Med* 2001;250:11-7
58. Radack K, Deck C. β -adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769-76
59. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Dixon WJ, Tomiyasu W. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969; XL; Suppl 2: 1-63



? Der Nachweis des Nutzens dieser Diätformen ist nur für Patienten mit stattgehabtem Herzinfarkt erbracht.

Herzinsuffizienz bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion

Definition

Herzinsuffizienz ist die Unfähigkeit des Herzens, die Gewebe mit genügend Blut, und damit Sauerstoff, zu versorgen.¹ Bei einer Herzinsuffizienz auf Grund einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion ist dies auf eine verminderte Auswurfleistung des linken Ventrikels zurückzuführen.¹ Die Auswurfleistung des linken Ventrikels (Ejektionsfraktion) beträgt dabei 40% oder weniger.¹ Klinisch kann eine Herzinsuffizienz in Form von Luftnot, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention imponieren, sie kann aber auch asymptomatisch bleiben.¹

Diese Entscheidungsgrundlage befasst sich ausschließlich mit der Form der Herzinsuffizienz, die auf eine symptomatische oder asymptomatische systolische linksventrikuläre Dysfunktion zurückzuführen ist (im weiteren „Herzinsuffizienz“ genannt).

Ursachen

Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz ist die ischämische Kardiomyopathie (in 50-70% der Fälle), die bei 30-50% der Patienten von einer arteriellen Hypertonie begleitet wird.² In diesen Fällen können die Entscheidungsbasen für die jeweiligen Erkrankungen hinzu gezogen werden. Weitere Ursachen sind eine isolierte arterielle Hypertonie, Herzklappenfehler, alkoholische Kardiomyopathien, Myokarditiden, Endokarditiden und andere.² Die Symptome einer Herzinsuffizienz können durch Herzrhythmusstörungen, eine Anämie und eine Hyperthyreose verschlechtert werden.^{1,2}

Stadien

Die Stadieneinteilung orientiert sich an der klinischen Symptomatik.¹ Sie hat prognostische und therapeutische Bedeutung.¹

Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA-Klassifikation) ¹	
Stadium	Symptomatik
NYHA I	Keine. Gewöhnliche körperliche Betätigung verursacht keine Müdigkeit, Atemnot oder Palpitationen (asymptomatische systolische Dysfunktion).
NYHA II	Geringe Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Gewöhnliche körperliche Betätigung führt zu Müdigkeit, Palpitationen, Atemnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Deutliche Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Geringe körperliche Betätigung führt zu den genannten Symptomen.
NYHA IV	Schwere Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Symptome sind bereits in Ruhe präsent, bei geringer körperlicher Betätigung verschlechtern sich die Beschwerden.

Diagnosestellung:

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz, definiert als asymptotische oder symptomatische systolische Dysfunktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 40% ohne Therapie, lässt sich allein anhand der klinischen Untersuchung und Anamnese nicht mit ausreichender Sicherheit stellen oder ausschließen (II).³

Zur sicheren Diagnosestellung ist daher die Durchführung einer Echokardiographie notwendig, zudem ist die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion auch von prognostischer und therapeutischer Bedeutung.¹ In die meisten Interventionsstudien wurden Patienten aufgenommen, die eine Auswurfleistung von 35-40% oder darunter hatten.¹ Die Annahme dieser Grenze zur Definition der Herzinsuffizienz ist deshalb dadurch gerechtfertigt, dass für diese Patienten ein Nutzen hinsichtlich Morbidität und Mortalität durch medikamentöse Behandlung in mehreren Interventionsstudien übereinstimmend nachgewiesen wurde (I).¹

Häufiger als die Echokardiographie wurde die Radionuklid-Ventrikulographie in den Interventionsstudien zur Bestimmung der Auswurfleistung durchgeführt, diese dient als invasives Verfahren jedoch nur in Ausnahmefällen bei nicht beurteilbarer Echokardiographie der Diagnosestellung.¹

Prognose

Eine Herzinsuffizienz ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden.^{1,2} Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 5 Jahren zu versterben, lag bei herzinsuffizienten Patienten in der Framingham-Studie bei etwa 70% (Männer) bzw. 40% (Frauen).² In 34% der Todesfälle geht dem Tod ein größeres ischämisches Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) voraus.⁴ Der plötzliche Herztod, hauptsächlich durch ventrikuläre Arrhythmien verursacht, ist die Haupttodesursache bei Patienten mit Herzinsuffizienz (in 25-50% der Fälle).⁵

Das Sterberisiko korreliert mit dem Grad der Dysfunktion (gemessen an der linksventrikulären Ejektionsfraktion) und der Belastbarkeit (eingeteilt nach der NYHA-Klassifikation).^{1,6} Dies wird deutlich, wenn man das Sterberisiko bei Patienten betrachtet, die sich im Placeboarm einer Interventionsstudie zur Prüfung der Wirksamkeit einer ACE-Hemmer-Therapie befanden:⁶

Sterberisiko innerhalb von 3,5 Jahren bei Patienten, die nicht mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, in Abhängigkeit von der systolischen Dysfunktion ⁶	
linksventrikuläre Ejektionsfraktion	Sterberisiko
6-22%	50%
23-29%	39%
30-35%	28%

Sterberisiko innerhalb von 3,5 Jahren bei Patienten, die nicht mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, in Abhängigkeit von der Symptomatik (NYHA-Stadium) ⁶	
NYHA-Stadium	Sterberisiko
I	30%
II	35%
III	51%

IV	64%
----	-----

Bis zu 16% der Patienten müssen innerhalb von 6 Monaten nach erstmaliger stationärer Behandlung erneut eingewiesen werden, auch dieses Risiko ist vom Grad der systolischen Dysfunktion und der Symptomatik abhängig.⁷

Die Notwendigkeit einer stationären Behandlung wegen Herzinsuffizienz ist ebenfalls ein prognostisch schlechtes Zeichen.⁸ Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, bekannter systolischer Dysfunktion und notwendiger stationärer Behandlung wegen Herzinsuffizienz hatten innerhalb von 3,5 Jahren ein über sechsfach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit gleicher Vorgeschichte, aber ohne stationär behandlungsbedürftige kardiale Dekompensation.⁸

Erst- und Folgedokumentation, notwendige Untersuchungen:

Zur Entwicklung eines auf den Patienten individuell ausgerichteten Behandlungskonzepts ist die Erfassung folgender Parameter notwendig.¹

Erstdokumentation:¹

Parameter	Notwendig für
Alter	Risikostratifizierung
Größe und Gewicht	Risikostratifizierung, Therapieoptionen
Krankheitsdauer	Risikostratifizierung
aktuelle Therapie	Therapiequalität, Therapieoptionen
Anamnese, insbesondere Folge- und Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonie, Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, Herzklappenfehler, Herzrhythmusstörungen, Anämie, Erkrankungen von Lunge, Leber, Nieren, Schilddrüse), Raucherstatus, Alkoholanamnese, Berufsanamnese	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Differentialdiagnose, Therapieoptionen
aktuelle Belastbarkeit in Etagen	Therapiequalität,

(Dokumentation des NYHA-Stadiums (I-IV)), sonstige Beschwerden (Palpitationen, Nykturie, nächtlicher Husten, Müdigkeit)	Therapieoptionen, Risikostratifizierung
Körperliche Untersuchung, insbesondere Auskultation von Herz (dritter Herzton, Herzgeräusche) und Lunge (Rasselgeräusche), periphere Ödeme, Hepatomegalie, Halsvenenstauung, peripherer Pulsstatus	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Differentialdiagnose, Risikostratifizierung, Therapiequalität, Therapieoptionen
Anzahl und Zeitpunkt der stationären Aufenthalte auf Grund kardialer Dekompensationen in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität, Therapieoptionen
Blutdruck	Risikostratifizierung, Erfassung von Begleiterkrankungen, Therapieoptionen
Ruhe-EKG	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Therapieoptionen
Echokardiographie (seit Symptombeginn)	Risikostratifizierung, Therapieoptionen
Hämoglobin	Therapieoptionen
Serumkreatinin	Erfassung von Begleiterkrankungen, Therapiekontrolle
Serumnatrium und -kalium	Therapiekontrolle
TSH (seit Symptombeginn, längstens vor 6 Monaten)	Erfassung von Begleiterkrankungen

Folgedokumentation:¹

Parameter	Notwendig für
Gewicht	Risikostratifizierung, Therapieoptionen
aktuelle Therapie	Therapiequalität, Therapieoptionen
Anamnese, insbesondere Raucherstatus	Therapieoptionen
aktuelle Belastbarkeit in Etagen (Dokumentation des NYHA-Stadiums (I-IV)), sonstige Beschwerden (Palpitationen, Nykturie, nächtlicher Husten, Müdigkeit)	Therapiequalität, Therapieoptionen, Risikostratifizierung
Körperliche Untersuchung, insbesondere Auskultation von Herz (dritter Herzton, Herzgeräusche) und Lunge (Rasselgeräusche), periphere Ödeme, Hepatomegalie, Halsvenenstauung, peripherer Pulsstatus	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Risikostratifizierung, Therapiequalität, Therapieoptionen
Anzahl und Zeitpunkt der stationären Aufenthalte auf Grund kardialer Dekompensationen in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität, Therapieoptionen
Blutdruck	Risikostratifizierung, Erfassung von Begleiterkrankungen, Therapieoptionen
Ruhe-EKG	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Therapieoptionen
Hämoglobin	Therapieoptionen
Serumkreatinin	Erfassung von Begleiterkrankungen, Therapiekontrolle
Serumnatrium und –kalium	Therapiekontrolle

Die oben genannten Folgeparameter sollten mindestens einmal jährlich erhoben werden.¹

Therapie – Therapieziele

Eine Herzinsuffizienz ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden.¹ Wiederholte Dekompensationen führen zu häufigen Krankenhauseinweisungen und vermindern die Lebensqualität.¹ Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko steigen mit dem Ausmaß der Symptomatik und dem Ausmaß der echokardiographisch gemessenen Schwere der systolischen Dysfunktion.⁶ Es ergeben sich daher folgende Therapieziele:¹

1. Reduktion der Morbidität und Mortalität
2. Verhinderung von Dekompensationen und Krankenhauseinweisungen
3. Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung von Symptomen der Erkrankung und der Therapie

Nicht medikamentöse Therapie

Schulungs- und Behandlungsprogramme, multidisziplinäre Intervention:

Die Implementierung eines Schulungs- und Behandlungsprogramms, das neben Übersichten der Evidenz basierten Therapie für die Behandelnden Schulungsmaterial für Patienten zur medikamentösen und nicht medikamentösen Therapie sowie zur Erkennung kardialer Dekompensationen beinhaltet und in dessen Rahmen regelmäßige Patientenkontakte vorgesehen waren, führte über eine Beobachtungszeit von 5 Monaten zu weniger stationären Aufenthalten und häufigerem Verschreiben eines ACE-Hemmers und/oder β -Blockers (III).⁹

Eine systematische Übersicht multidisziplinärer Interventionsprogramme, die zumeist durch speziell ausgebildetes nicht-ärztliches Personal (Krankenschwestern) geleitet wurden, zeigt, dass durch Teilnahme an einem solchen Programm die Rate der Krankenhauseinweisungen um relativ 27% bis 73% (je nach Qualität der Schulung) gesenkt und die Lebensqualität verbessert wurde (I).¹⁰

Die Implementierung eines Programms, das Patienten häufige Kontakte zu medizinischem Personal ermöglichte *ohne* inhaltliche Vorgaben für Patient oder Behandelnden führte dagegen zu einer Zunahme der Krankenhauseinweisungen (I).¹¹

Körperliches Training

Patienten mit Herzinsuffizienz, die über 14 Monate regelmäßig körperlich trainierten (zunächst dreimal wöchentlich jeweils eine Stunde, später zweimal wöchentlich jeweils eine Stunde), mussten seltener stationär behandelt werden und hatten ein niedrigeres kardiales Sterberisiko (I).¹²

Risikoreduktion durch regelmäßiges körperliches Training bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 40% über eine Dauer von 14 Monaten ¹²			
Ereignis	körperliches Training (AR)	kein körperliches Training (AR)	NNT _{1 Jahr}
kardialer Tod	18%	41%	5
Krankenhauseinweisung wegen kardialer Dekompensation	10%	29%	6

Auch die Lebensqualität wurde verbessert (I).¹² Weder die Gesamtsterblichkeit noch die Häufigkeit der Krankenhauseinweisungen aus anderen Gründen werden in der Publikation erwähnt, was die Aussagekraft dieser Studie einschränkt.¹² Zudem waren Frauen in dieser Studie nur mit 16% vertreten.¹²

Salzrestriktion

Wir haben keine randomisierten, kontrollierten Studien gefunden, die den Effekt einer Salzrestriktion mit dem eines uneingeschränkten Salzkonsums vergleichen. Die Evidenz beschränkt sich auf Fallbeobachtungen und Expertenmeinungen.¹

Dies kann die Folge einer Research Bias sein. Die retrospektive Analyse der im Rahmen einer Interventionsstudie erhobenen Daten zeigte, dass in 22% der Fälle die Nicht-Einhaltung einer zuvor empfohlenen Einschränkung des Salzkonsums wahrscheinlichste Ursache einer Verschlechterung oder Dekompensation der bestehenden Herzinsuffizienz war (IV).¹³ Eine zu empfehlende Grenze täglichen Salzkonsums lässt sich hieraus nicht ableiten, Vermeidung exzessiven Salzkonsums ist vermutlich von Nutzen (IV).¹³

Flüssigkeitsrestriktion

Auch eine Flüssigkeitsrestriktion ist in ihrem Effekt nicht prospektiv kontrolliert untersucht, der Nutzen wurde in Fallbeobachtungen gesehen (IV).¹⁴

Zusammenfassung der nicht medikamentösen Therapie

- ✍ Inhaltlich strukturierte Schulungsprogramme können die Lebensqualität verbessern und führen zu weniger Krankenhauseinweisungen (I).¹⁰ Disease Management Programme, die den Behandelnden Übersichten zur Evidenzbasierten Therapie zur Verfügung stellen, führen zur Zunahme der Verschreibung morbiditäts- und mortalitätssenkender Medikamente und zu weniger kardialen Dekompensationen (III).⁹
- ✍ Regelmäßiges, moderates körperliches Training bei stabilen Patienten kann möglicherweise die Sterblichkeit und die Rate der Dekompensationen positiv beeinflussen (I).¹²
- ✍ Salz- und Flüssigkeitsrestriktion sind in Fallbeobachtungen von Nutzen (IV).^{13,14}

Medikamentöse Therapie

Als harte klinische Endpunkte bei Studien zur Herzinsuffizienz werden Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhauseinweisungen und Lebensqualität angesehen. Medikamente, die diesbezüglich nachweislich von Nutzen sind, werden daher bevorzugt eingesetzt. Medikamente, für die lediglich eine Besserung von Surrogatparametern nachgewiesen ist (z.B. hämodynamische Funktion), spielen keine Rolle in der Therapie, da trotz Besserung solcher Parameter eine insgesamt schädliche Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann (z.B. Milrinon: Besserung der Leistungsfähigkeit des Herzens, aber erhöhte Sterblichkeit bei herzinsuffizienten Patienten) (I).¹⁵

Medikamente für die der Nutznachweis hinsichtlich Mortalität und/oder Morbidität erbracht wurde:

ACE-Hemmer:

In einer Vielzahl großer, prospektiver, kontrollierter Studien wurde der Nutzen einer ACE-Hemmer-Dauertherapie für Patienten mit Herzinsuffizienz hinsichtlich Reduktion der Morbidität und Mortalität nachgewiesen (I).^{1,16,17} Je höher das Basisrisiko ist

(gemessen unter anderem anhand der NYHA-Klassifikation), um so höher ist der absolute Nutzen dieser Therapie (I).^{1,16,17} In einer Studie, in der ausnahmslos Patienten im Stadium NYHA IV behandelt wurden, betrug die Mortalität bei einer mittleren Beobachtungszeit von 6 Monaten unter Enalapril 39%, unter Placebo 54% (absolute Risikoreduktion 15%, $NNT_{6\text{ Monate}} = 7$) (I).¹⁸ In einer Studie, in der zu fast 90% Patienten im Stadium NYHA II oder III eingeschlossen wurden, betrug die Mortalität nach 3,5 Jahren unter Enalapril 35,2%, unter Placebo 39,7% (absolute Risikoreduktion 4,5%, $NNT_{3,5\text{ Jahre}} = 22$) (I).⁶

Die Ergebnisse verschiedener großer Interventionsstudien, die in einer homogenen Metaanalyse zusammengefasst wurden, werden im folgenden wiedergegeben (I).¹⁷

Risikoreduktion durch ACE-Hemmer-Therapie über eine Dauer von bis zu 4 Jahren bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und einer mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion von 29% ¹⁷				
Ereignis	ACE-Hemmer (AR)	Placebo (AR)	$NNT_{\text{follow-up}}$	$NNT_{1\text{ Jahr}}$
Tod	22%	26%	26	105
Herzinfarkt	9%	11%	48	120
Schlaganfall	3,7%	3,9%	nicht signifikant	
Krankenhauseinweisung	14%	19%	19	48

Auch Patienten mit asymptomatischer systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35-40%, NYHA-Stadium I) profitieren, insbesondere die Progredienz der Herzinsuffizienz in ein Stadium NYHA II oder höher kann beeinflusst werden, was die folgende Tabelle zeigt:¹⁹

Risikoreduktion durch ACE-Hemmer-Therapie (Enalapril) über eine Dauer von 40 Monaten bei Patienten mit asymptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA I, Ejektionsfraktion < 35%) ¹⁹				
Ereignis	ACE-Hemmer (AR)	Placebo (AR)	$NNT_{40\text{ Monate}}$	$NNT_{1\text{ Jahr}}$

Tod	15%	16%	nicht signifikant	
Herzinfarkt	8%	10%	50	167
Progredienz zu symptoma-tischer Herzinsuffizienz	21%	30%	11	37

Wird die ACE-Hemmer-Therapie innerhalb von 16 Tagen nach einem Herzinfarkt bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion begonnen, ist der absolute Nutzen auf Grund des höheren Basisrisikos auch bezüglich der Gesamtsterblichkeit sicher gegeben (I).⁸

Risikoreduktion durch ACE-Hemmer-Therapie (Captopril) über eine Dauer von 42 Monaten bei Patienten mit kürzlich stattgehabtem Herzinfarkt und asymptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA I, Ejektionsfraktion < 40%) ⁸				
Ereignis	ACE-Hemmer (AR)	Placebo (AR)	NNT _{42 Monate}	NNT _{1 Jahr}
Tod	20%	25%	24	83
Herzinfarkt	12%	15%	30	106
Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz	14%	17%	29	103

Die ACE-Hemmer-Therapie wurde im Rahmen der Studien zunächst in niedriger Dosis begonnen und auf eine möglichst hohe Dosis, je nach Verträglichkeit, gesteigert.^{1,16,17} Im direkten Dosisvergleich war die Mortalitätsrate über 3,8 Jahre in beiden Gruppen einer Therapie mit Lisinopril (im Mittel 33mg vs. 5mg) nicht statistisch signifikant unterschiedlich (I).²⁰ Die Zahl der Krankenhausaufnahmen konnte jedoch verringert werden (0,64 vs. 0,73, Krankenhausaufnahmen / Patient / Jahr) (I).²⁰ Nebenwirkungen aller Art außer chronischer Husten waren unter der Hochdosistherapie tendenziell häufiger, obwohl in einer Vorauswahl bereits Patienten ausgeschlossen worden waren, die eine Dosis von 15mg täglich nicht vertragen hatten.²⁰ Der verringerten Zahl an Krankenhausaufenthalten unter Hochdosistherapie mit Lisinopril steht also eine höhere Nebenwirkungsrate

gegenüber bei nicht nachgewiesenem zusätzlichen Nutzen hinsichtlich Mortalität (I).²⁰

β-Blocker:

Eine Vielzahl großer, randomisierter, kontrollierter Studien zeigt den Nutzen einer zusätzlichen β-Blocker-Therapie (β-Blocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA)) für Patienten mit Herzinsuffizienz hinsichtlich Reduktion der Morbidität und Mortalität (I).^{21,22} Dieser Nutzen wurde für kardioselektive (Bisoprolol und Metoprolol) und nicht-kardioselektive β-Blocker (Carvedilol) nachgewiesen (I).^{21,22} Die in einer Metaanalyse zusammengefassten Ergebnisse der Studien mit mindestens drei Monaten Nachbeobachtungszeit bezüglich Gesamtsterblichkeit und Krankenhauseinweisungen sind im folgenden dargestellt (I).²²

Risikoreduktion durch β-Blocker-Therapie (ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität) bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 35%-40% über eine Dauer von 14 Monaten ²²			
Ereignis	β-Blocker (AR)	Placebo (AR)	NNT _{1 Jahr}
Tod	8,4%	12,8%	27
Krankenhauseinweisung	10,3%	15,6%	22

Mehr als 95% der in den Studien eingeschlossenen Patienten befanden sich im Stadium NYHA II-III, weniger als 5% im Stadium NYHA IV und weniger als 1% im Stadium NYHA I.²² In einer Studie, die ausschließlich Patienten im Stadium NYHA III und IV einschloss, konnte ebenfalls eine Senkung der Mortalität durch eine β-Blocker-Therapie (Carvedilol) erreicht werden (I).³⁶

Risikoreduktion durch β-Blocker-Therapie (Carvedilol) bei Patienten im Stadium NYHA III oder IV mit einer mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion von 20% über eine Dauer von 10 Monaten ³⁶			
Ereignis	β-Blocker (AR)	Placebo (AR)	NNT _{1 Jahr}
Tod	11%	17%	15

Der Nutzen einer β -Blocker Therapie ist demnach für Patienten im Stadium NYHA II bis IV belegt, im Stadium NYHA I nicht.

Nebenwirkungen traten in der bislang größten publizierten Einzelstudie unter β -Blocker (Metoprolol) tendenziell seltener als unter Placebo auf.²³

Der direkte Vergleich eines kardioselektiven β -Blockers (Metoprolol) mit einem β -Blocker mit vasodilatierender Komponente (Carvedilol) zeigte bezüglich der Endpunkte Lebensqualität und Belastbarkeit keinen statistisch signifikanten Unterschied (I).²⁴

β -Blocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität sowie Sotalol erhöhen bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Mortalität (I).^{21,22} Die bislang größte Studie mit Bucindolol, die Patienten mit einer Herzinsuffizienz überwiegend im Stadium NYHA III (92%) untersuchte, zeigte bezüglich Gesamtmortalität keinen statistisch signifikanten Nutzen (I).²⁵ Offenbar liegt kein Klasseneffekt vor (also keine gleichwertige Wirksamkeit aller β -Blocker), der Nachweis einer Mortalitätssenkung wurde bislang nur für Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol in Einzelstudien nachgewiesen (I).²²

Diuretika:

Spirolacton:

Die Gabe von 25-50 mg Spirolacton täglich zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmer und Diuretika führte bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz im Stadium III oder IV und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 35% zu einer Senkung der Gesamtsterblichkeit, eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz trat ebenfalls seltener auf (I).²⁶

Risikoreduktion durch Therapie mit Spirolacton 25 mg täglich (zusätzlich zur Standardtherapie) bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder IV über eine Dauer von 2 Jahren ²⁶				
Ereignis	Spirolacton (AR)	Placebo (AR)	NNT ₂ Jahre	NNT ₁ Jahr
Tod	35%	46%	9	18
Progression der Herzinsuffizienz	38%	48%	10	20

Ein medianer Serum-Kreatininanstieg unter 0,1 mg/dl über 2 Jahre wurde beobachtet, ebenso ein Anstieg der Serumkalium um 0,3 mmol/l (keine Änderung unter Placebo).²⁶ Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten mit einem Serumkreatinin > 2,5 mg/dl und einem Serumkaliumwert > 5 mmol/l.²⁶

Schleifen- und Thiaziddiuretika

Wir fanden keine prospektiven, kontrollierten Studien, die den Nutzen einer Diuretikatherapie bezüglich harter klinischer Endpunkte bei Herzinsuffizienz belegen. Dies kann durch eine Research Bias bedingt sein. In den Interventionsstudien, die den Effekt einer β -Blocker- und ACE-Hemmer-Therapie untersucht haben, wurden die meisten Patienten auch mit einem Schleifen- und/oder Thiaziddiuretikum therapiert.^{19,21,22} Hieraus kann nicht geschlossen werden, dass Patienten ohne Diuretikatherapie häufiger versterben oder kardial dekomensieren. In einzelnen Fällen führte jedoch der Auslassversuch einer Diuretikatherapie zur Entwicklung eines Lungenödems.^{1,27}

Periphere Ödeme lassen sich durch Thiazid- oder Schleifendiuretika, eventuell in Kombination bei Therapieresistenz, reduzieren.^{1,27} Die Kombination mit Kalium sparenden Diuretika nützt unter ACE-Hemmer-Therapie nur in Ausnahmefällen bei bestehender Tendenz zur Hypokaliämie.^{1,27}

Medikamente, die keinen Einfluss auf die Mortalität haben, für die aber einen Nutzen hinsichtlich Lebensqualität oder Zahl der Krankenhauseinweisungen gesichert ist:

Digoxin:

Die Therapie der symptomatischen Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion < 45%, ca. 84% der Patienten im Stadium NYHA II oder III, ca. 2% im Stadium NYHA IV) mit Digoxin *zusätzlich* zur Gabe eines ACE-Hemmers und Diuretikums bei Patienten *mit Sinusrhythmus im EKG* hat keinen Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit (I).²⁸ Die Rate der Krankenhauseinweisungen war marginal geringer als unter Placebogabe (0,61 vs. 0,65 Einweisungen / Patient / Jahr) (I).²⁸ Der Effekt der Therapie mit Digoxin ist bei Patienten im Stadium NYHA I und IV nicht ausreichend untersucht. Für die Therapie mit Digitoxin und gleicher Indikationsstellung existieren keine validen Studien.

Medikamente, für die ein Nutzensnachweis nicht erbracht ist:

Antikoagulation bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus im EKG:
Retrospektive Analysen der großen Interventionsstudien zeigen bezüglich des Nutzens einer Antikoagulation bei herzinsuffizienten Patienten im Sinusrhythmus widersprüchliche Ergebnisse.²⁹ Eine prospektive, kontrollierte Studie fanden wir hierzu nicht. Auch die Indikationsstellung anhand der Ejektionsfraktion, also der Nutzen einer Antikoagulation bei Patienten mit besonders niedriger Auswurfleistung, ist nicht erwiesen.

Thrombozytenaggregations-Hemmung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus im EKG und ohne koronare Herzkrankheit
Auch für die Thrombozytenaggregations-Hemmung bei herzinsuffizienten Patienten im Sinusrhythmus ist der Nutzensnachweis nicht erbracht, sofern keine andere, indikationsstellende Begleiterkrankung vorliegt oder Ursache der Herzinsuffizienz ist (z.B. koronare Herzkrankheit).³⁰

Nitrate

Der Nutzen einer Nitrattherapie in Kombination mit einem ACE-Hemmer und/oder β -Blocker bezüglich Morbidität und Mortalität ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht belegt.

Medikamente, die potentiell schädlich sind:

Angiotensin-II-Antagonisten

Unter Therapie mit Candesartan sowohl allein als auch in Kombination mit Enalapril kam es im Vergleich zu einer Therapie mit Enalapril zu erhöhter Sterblichkeit und häufigeren Krankenhauseinweisungen (I).³¹ Die Studie wurde vorzeitig beendet.³¹

Risikozunahme unter Therapie mit Candesartan allein oder in Kombination mit Enalapril im Vergleich mit Enalapril allein, Beobachtungszeit 10 Monate ³¹			
Ereignis	Candesartan (AR)	Enalapril (AR)	NNH ₁ Jahr
Tod	7,4%	3,7%	nicht signifikant
Krankenhauseinweisung	9%	3,7%	16

Auch die Therapie mit Losartan war bei Patienten im Stadium NYHA II und III (< 5% NYHA IV) im Vergleich zu der mit Captopril nicht von Nutzen, es wurde ebenfalls eine statistisch nicht signifikant erhöhte Gesamtsterblichkeit festgestellt (17,7% vs. 15,9%) (I).³² Patienten, die mit einem β -Blocker behandelt wurden, hatten ein 1,8-fach erhöhtes Sterberisiko (statistisch signifikant), wenn sie zusätzlich Losartan einnahmen.³² Krankenhauseinweisungen traten unter Losartan-Therapie nicht häufiger auf als unter ACE-Hemmer-Therapie, die Nebenwirkungsrate war geringer (I).³²

Ein Klasseneffekt (also gleichwertige Wirksamkeit aller Angiotensin-Antagonisten) ist nach diesen Studienergebnissen nicht wahrscheinlich. Der Nutzen einer Kombinationstherapie eines Angiotensin-Antagonisten mit einem ACE-Hemmer lässt sich ebenfalls nicht ableiten.

Calcium-Antagonisten

Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ, aber auch Diltiazem und Verapamil können eine bestehende Herzinsuffizienz verschlechtern (I).¹ Felodipin erbrachte als Zusatztherapie zu Enalapril in keinem der gewählten Endpunkte einen statistisch signifikanten Nutzen nach Ablauf von 12 Monaten (I).³³ Amlodipin als Zusatztherapie zu ACE-Hemmer, Digoxin und Diuretika hatte bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV, mittlere Ejektionsfraktion 20%) keinen statistisch signifikanten Nutzen hinsichtlich Mortalität oder Morbidität, in einer Untergruppenanalyse konnte allerdings eine Risikoreduktion hinsichtlich Gesamtsterblichkeit über 14 Monate bei Patienten mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz festgestellt werden (22% vs. 35%, NNT_{1 Jahr}=9) (I).³⁴ Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Niereninsuffizienz führte die Therapie mit Amlodipin häufiger

zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz als die Gabe von Placebo (keine Angabe des absoluten Risikos in der Publikation).³⁵

Milrinon

Die Therapie führte bei herzinsuffizienten Patienten zu erhöhter Sterblichkeit (I).¹⁵

Bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, Hypertonie oder Diabetes mellitus, siehe zwecks Therapieergänzung die entsprechenden Entscheidungsgrundlagen.

Zusammenfassung der medikamentösen Therapie

- ✍ ACE-Hemmer senken in allen Stadien der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium I bis IV, Ejektionsfraktion < 40%) die Sterblichkeit sowie die Rate der Krankenhauseinweisungen und der Progredienz der Herzinsuffizienz (I).^{6,8,16-20}
- ✍ β -Blocker senken bei Patienten im NYHA-Stadium II-IV die Sterblichkeit sowie die Rate der Krankenhauseinweisungen (I).^{21-25,36} Ein Klasseneffekt, also gleichwertige Wirksamkeit aller β -Blocker, liegt vermutlich nicht vor, der Nachweis wurde für Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol erbracht (I).^{21-25,36}
- ✍ Spironolacton in einer Dosis von 25-50 mg täglich senkt die Sterblichkeit und verlangsamt die Progression der Herzinsuffizienz bei Patienten im Stadium NYHA III und IV (I).²⁶
- ✍ Mit Schleifen- und Thiaziddiuretika können kardiale Dekompensationen verhindert bzw. behandelt werden (IV).^{1,27}
- ✍ Digoxin senkt bei Patienten im Stadium NYHA II und III in geringem Maße die Rate der Krankenhauseinweisungen, hat auf die Mortalität aber keinen Einfluss (I).²⁸
- ✍ Die Antikoagulationstherapie und die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern sind in ihrem Nutzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und ohne sonstige indikationsstellende Erkrankungen nicht belegt.^{29,30}
- ✍ Der Nutzen einer Nitrattherapie zusätzlich zur ACE-Hemmer- und/oder β -Blocker-Therapie ist bei herzinsuffizienten Patienten nicht belegt.
- ✍ Angiotensin-Antagonisten führen bei herzinsuffizienten Patienten, die mit β -Blockern behandelt sind zu erhöhter Sterblichkeit (I).^{31,32} Losartan ist bei Patienten, die weder ACE-Hemmer noch β -Blocker vertragen, einem ACE-Hemmer hinsichtlich Morbidität und Mortalität möglicherweise gleichwertig (I).³²

Ein Klasseneffekt (also gleichwertige Wirksamkeit aller Angiotensin-Antagonisten) ist nicht belegt, eine Therapie mit Candesartan führt zu häufigeren Krankenhauseinweisungen und möglicherweise zu höherer Sterblichkeit (I).³¹

- ✎ Calcium-Antagonisten können eine bestehende Herzinsuffizienz verschlechtern (I).¹ Ein Nutzen hinsichtlich Morbidität und Mortalität ist für keinen Calcium-Antagonisten belegt mit der Einschränkung, dass Amlodipin möglicherweise bei nicht-ischämischer Herzinsuffizienz die Sterblichkeit senkt (I).^{33,34} Unter Therapie mit Amlodipin kommt es allerdings bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Niereninsuffizienz häufiger zu einer Herzinsuffizienz als unter Plazebo.³⁵
- ✎ Milrinon führt zu erhöhter Sterblichkeit (I).¹⁵

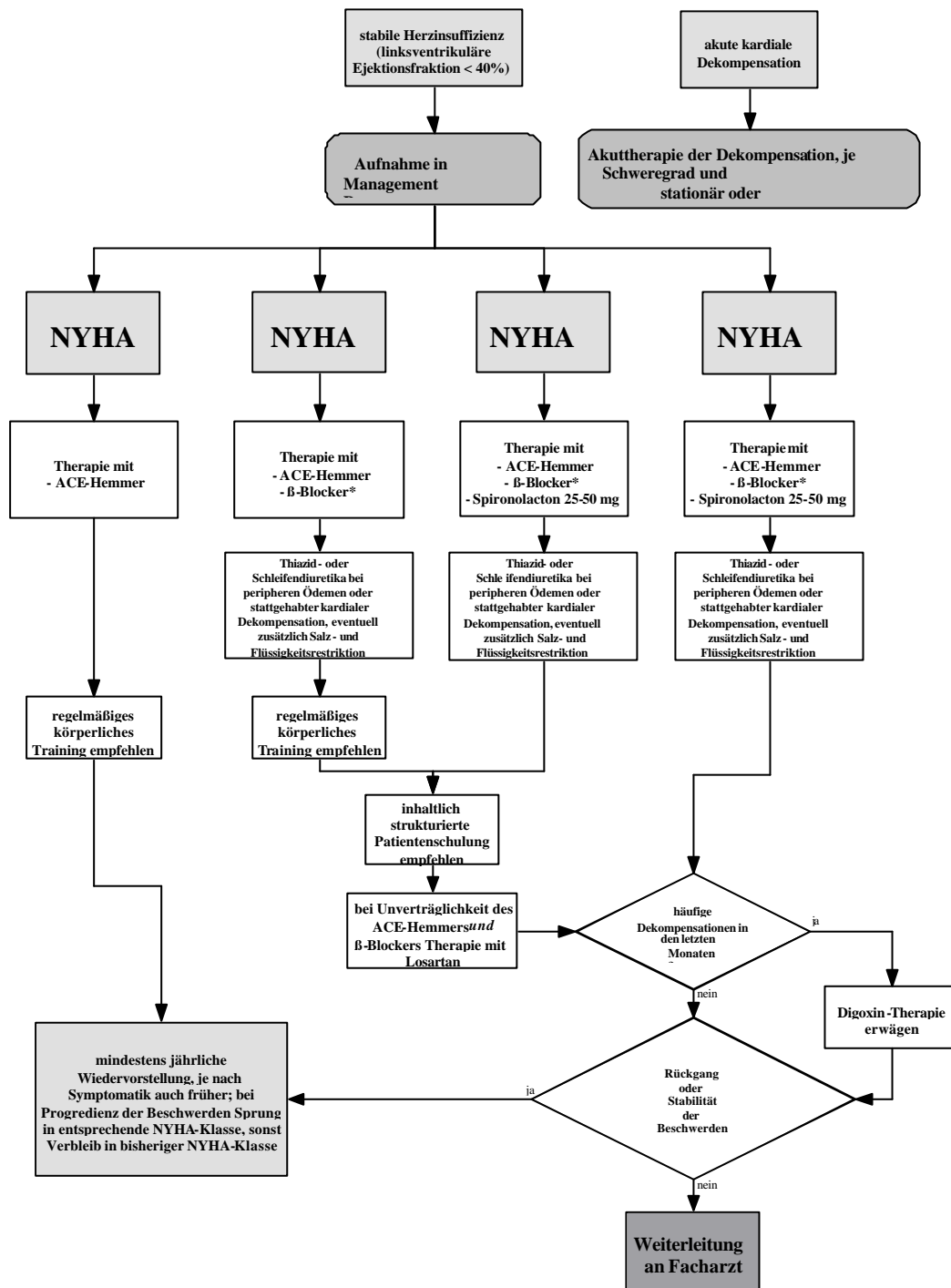
Literatur:

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and treatment of heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. Edinburgh, SIGN: 1999 (SIGN Publication No. 35)
2. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602
3. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart-failure in adults? *JAMA* 1997;277:1712-9
4. Yussuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173-78
5. Gheorghide M, Benatar D, Konstam MA, et al. Pharmacotherapy for systolic dysfunction: a review of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 1997;80(Suppl 8B):14H-27H
6. The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302
7. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25
8. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-77
9. Whellan DJ, Gaulden L, Gattis WA, et al. The benefit of implementing a heart failure disease management program. *Arch Intern Med* 2001;161:2223-8
10. Rich MW. Heart failure disease management: a critical review. *J Cardiac Fail* 1999;5:64-75
11. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? *N Engl J Med* 1996;334:1441-7
12. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1173-82
13. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold MO, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med* 2001;161:2337-42

14. Kjekshus J, Swedberg K. Treatment of heart failure. *J Intern Med* 1996;239:335-43
15. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468-75
16. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6
17. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81
18. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35
19. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91
20. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8
21. Bonet S, Augusti A, Arnau JM, et al. β -adrenergic blocking agents in heart failure. *Arch Intern Med* 2000;160:621-7
22. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. β -blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-60
23. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *JAMA* 2000;283:1295-1302
24. Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of β -blockers in patients with heart failure. A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000;102:546-551
25. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. The beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67

26. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17
27. Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, 2001
28. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33
29. Lip GYH, Gibbs CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
30. Lip GYH, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
31. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. *Circulation* 1999;100:1056-64
32. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7
33. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. V-HeFT III. *Circulation* 1997;96:856-63
34. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107-14
35. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60
36. Packer M, Coats AJS, Fowler B, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8

Flussdiagramm zur Therapie bei Herzinsuffizienz



NYHA = Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz nach Symptomen gemäß der New York Heart Association, siehe Text.

*: Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprolol

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Definition

Als chronisch obstruktive Lungenerkrankung wird die nicht oder wenig reversible Obstruktion der Atemwege bezeichnet, die zumeist auf Grund eines Lungenemphysems oder einer chronischen Bronchitis entstanden ist.^{1,2}

Diagnosestellung

Der Verdacht auf eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung ergibt sich durch Anamnese und körperliche Untersuchung.^{1,2} Insbesondere starker Nikotinkonsum in der Vorgeschichte, Lebensalter über 45 Jahre und leises Atemgeräusch in der pulmonalen Auskultation erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, die Diagnose kann durch alleinige klinische und anamnestische Angaben jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit gestellt werden (II).³⁻⁵

Die Diagnose wird durch Nachweis der Atemwegsobstruktion und Ausschluss der weitgehenden oder vollständigen Reversibilität dieser Obstruktion gestellt.^{1,2} Ein Maß hierfür ist die forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1) als Einzelwert und bezogen auf die forcierte Vitalkapazität (FVC).^{1,2} Beide Werte werden spirometrisch bestimmt, der jeweils beste Wert von drei Messungen wird zur Beurteilung herangezogen.^{1,2} Bei einer $FEV_1 < 80\%$ vom Sollwert sowie $FEV_1/FVC < 70\%$ kann von einer relevanten Atemwegsobstruktion ausgegangen werden (V).² Die Sollwerte der beiden spirometrischen Parameter sind durch das Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht vorgegeben.^{1,2}

Ist die bestätigte Atemwegsobstruktion nach Gabe eines Bronchodilatators nicht oder wenig reversibel (Zunahme der FEV_1 um weniger als 200 ml *und* um weniger als 15% des Ausgangswertes), kann die Diagnose „chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ gestellt werden, anderenfalls ist echtes Asthma bronchiale differentialdiagnostisch zu bedenken (V).² Die Diagnosestellung sollte nicht zum Zeitpunkt einer akuten Infektion der Atemwege gestellt werden.^{1,2}

Seltene Ursachen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Seltene Ursache für ein Lungenemphysem ist der kongenitale Mangel an Alpha-1-Proteaseinhibitor (Alpha-1-Antitrypsin).^{1,2} Für den Nachweis des Nutzens einer

Substitution mit humanem Alpha-1-Antitrypsin-Serumkonzentrat existieren keine validen Studien. Die monatliche Infusion von Alpha-1-Antitrypsin war nach drei Jahren im Vergleich zur monatlichen Infusion von Humanalbumin weder hinsichtlich der Ausbildung des Lungenemphysems (Computertomographie) noch hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV_1) von klinisch relevantem Nutzen.³²

Prognose, Risikostratifizierung

Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung haben gegenüber Patienten mit normaler Lungenfunktion eine geringere Lebenserwartung (II).^{1,2} Die

Fünfjahresüberlebensrate betrug in mehreren Kohortenstudien zwischen 40% und

70% (II).⁶ Neben der Krankheit selbst waren kardiovaskuläre Erkrankungen und

Lungenkrebs die häufigsten Todesursachen (II).⁶ In einer Population von fast 10.000

Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung war das Risiko innerhalb von

6 bis 10 Jahren zu versterben im Vergleich zur für die gesunde Bevölkerung

erwarteten Sterberate für Männer 2,6-fach erhöht, für Frauen 2,9-fach (II).⁷

In einer retrospektiven Analyse waren höheres Alter, starker Nikotinkonsum und

niedrige FEV_1 nach Bronchodilatation aussagekräftigste Parameter für eine

schlechtere Prognose (IV).⁸ Daneben scheint ein Body Mass Index unter 20 kg/m^2

bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, insbesondere mit einer

FEV_1 unterhalb von 50% des Sollwertes, mit erhöhter Sterblichkeit verbunden zu sein

(III).^{1,2,9,10} Bei Patienten mit einer starken Reduktion der Einsekundenkapazität war

ein Body Mass Index über 30 kg/m^2 Prädiktor für eine bessere Prognose (III).¹⁰

Weiterhin sind ein arterieller pO_2 unter 60 mmHg, ein arterieller pCO_2 über 46 mmHg

(beide unter Raumluft) sowie ein Cor pulmonale negative Prädiktoren für die weitere

Prognose.^{1,11,12}

Akute Exazerbationen treten bei Patienten mit chronisch obstruktiver

Lungenerkrankung häufig in Wintermonaten auf (IV).^{1,2,51} Infektionen sind die

häufigste Ursache.^{1,2,51} Der Schweregrad einer akuten Exazerbation kann nach

klinischen Kriterien erfasst werden, diese Einteilung kann bei der Indikationsstellung

zur stationären Einweisung behilflich sein.⁵¹

Kardinalsymptome sind⁵¹:

- ☞ Zunahme der Luftnot
- ☞ Zunahme der Sputummenge
- ☞ Purulenz des Sputums

Bei gleichzeitigem Vorliegen Fiebers unklarer Ursache, eines Infektes der oberen Atemwege, Spastik, Husten oder einer Zunahme der Herz- oder Atemfrequenz um 20% kann bei Vorhandenseins eines Kardinalsymptoms von einer leichten, bei zwei Kardinalsymptomen von einer mittelschweren und bei allen drei Kardinalsymptomen von einer schweren akuten Exazerbation ausgegangen werden.⁵¹

Erst- und Folgedokumentation, notwendige Untersuchungen

Zur Entwicklung eines auf den Patienten individuell ausgerichteten Behandlungskonzepts ist die Erfassung folgender Parameter notwendig.^{1,2}

Erstdokumentation:^{1,2}

Parameter	notwendig für
Alter	Risikostratifizierung
Geschlecht	Risikostratifizierung
Größe und Gewicht	Risikostratifizierung
Krankheitsdauer	Risikostratifizierung
aktuelle Therapie inklusive Art der Anwendung der Inhalativa	Therapiequalität, Therapieoptionen
häusliche Sauerstofftherapie (ja/nein, Dosis) ☞ falls ja: pO ₂ und pCO ₂ ohne und mit Sauerstoffgabe (Bestimmung nicht älter als 12 Monate)	Therapiequalität, Therapieoptionen
Anamnese, insbesondere Folge- und Begleiterkrankungen, Raucherstatus, allergologische Anamnese, Berufsanamnese, Häufigkeit und Auslöser von Symptomen (Atemnot, Spastik, Husten), Belastbarkeit, Sputum (Menge, Konsistenz, Farbe)	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Differentialdiagnose, Risikostratifizierung, Therapiequalität, Therapieoptionen
Körperliche Untersuchung, insbesondere Zeichen der Zyanose, Zeichen der Rechtsherzbelastung, Auskultation von Herz und Lunge	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Risikostratifizierung, Differentialdiagnose

Anzahl und Zeitpunkt relevanter Exazerbationen in den letzten 12 Monaten (Notarzt, stationäre Behandlung, ambulante Behandlung mindestens mittelschwerer Exazerbationen nach obiger Definition) mit Begleitumständen (bronchopulmonale Infekte, Jahreszeit)	Therapiequalität, Therapieoptionen, Risikostratifizierung
Anzahl und Zeitpunkt von Patientenschulungen	Therapiequalität, Therapieoptionen
Anzahl und Zeitpunkt von Rehabilitationsmaßnahmen	Therapiequalität, Therapieoptionen
Einsekundenkapazität (FEV ₁) nach Bronchodilatation	Risikostratifizierung
FEV ₁ / FVC	Differentialdiagnose
Ruhe-EKG	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Risikostratifizierung, Therapiequalität, Therapieoptionen
Röntgen Thorax in zwei Ebenen (seit Symptombeginn, längstens vor 12 Monaten)	Differentialdiagnose, Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen

Folgedokumentation:^{1,2}

Parameter	notwendig für
Gewicht	Risikostratifizierung
aktuelle Therapie inklusive Art der Anwendung der Inhalativa	Therapiequalität, Therapieoptionen
häusliche Sauerstofftherapie (ja/nein, Dosis) ☞ falls ja: pO ₂ und pCO ₂ ohne und mit Sauerstoffgabe (Bestimmung nicht älter als 12 Monate)	Therapiequalität, Therapieoptionen
Anamnese, insbesondere Raucherstatus, Häufigkeit und Auslöser von Symptomen (Atemnot, Spastik, Husten), Belastbarkeit, Sputum (Menge, Konsistenz, Farbe)	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Therapiequalität, Therapieoptionen, Risikostratifizierung

Körperliche Untersuchung, insbesondere Zeichen der Zyanose, Zeichen der Rechtsherzbelastung, Auskultation von Lunge und Herz	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Risikostratifizierung, Differentialdiagnose
Anzahl und Zeitpunkt relevanter Exazerbationen in den letzten 12 Monaten (Notarzt, stationäre Behandlung, ambulante Behandlung mindestens mittelschwerer Exazerbationen nach obiger Definition) mit Begleitumständen (bronchopulmonale Infekte, Jahreszeit)	Therapiequalität, Therapieoptionen, Risikostratifizierung
Anzahl und Zeitpunkt von Patientenschulungen	Therapiequalität, Therapieoptionen
Anzahl und Zeitpunkt von Rehabilitationsmaßnahmen in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität, Therapieoptionen
Einsekundenkapazität (FEV ₁) nach Bronchodilatation	Risikostratifizierung
Ruhe-EKG	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Risikostratifizierung, Therapiequalität, Therapieoptionen

Die oben genannten Folgeparameter sollten mindestens einmal jährlich erhoben werden.^{1,2}

Therapie – Therapieziele

Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist mit erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden.^{1,2} Bei häufigem Auftreten von Exazerbationen ist die Lebensqualität vermindert, zudem kommt es gehäuft zu Krankenhausaufenthalten.^{1,2} Es ergeben sich daher folgende Therapieziele:^{1,2}

1. Reduktion der Sterblichkeit

2. Reduktion der pulmonalen kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung eines Cor pulmonale und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz
3. Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung von Symptomen der Erkrankung und Therapie, Vermeidung von Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten, Erhalt oder Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Nicht-medikamentöse Therapie

Rauchverzicht

Mehr als 80% der Patienten mit Erstmanifestation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung sind Raucher (IV).^{1,2,11,13} Innerhalb einer Beobachtungszeit von 25 Jahren hatten Ex-Raucher gegenüber Nichtrauchern ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko, an den Folgen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zu versterben (III).¹⁴ Bei Ex-Rauchern war dieses Risiko abhängig von der Dauer der Abstinenz: bei Abstinenz unter einem Jahr war das Risiko 2,7-fach erhöht, bei Abstinenz von 1-9 Jahren 2,4-fach erhöht und bei einer Abstinenz von mehr als 10 Jahren dem von Nichtrauchern gleichzusetzen (III).¹⁴

Rauchverzicht ist die einzige Intervention, für die ein sicherer langfristiger positiver Effekt auf die messbare Obstruktion (FEV₁) nachgewiesen wurde (I).^{15,16} Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, die der Interventionsgruppe angehörten (individuelle Gesundheitsaufklärung, regelmäßige Gruppensitzungen, Nikotin-Ersatztherapie) hatten während eines Zeitraums von fünf Jahren einen nur etwa halb so hohen Rückgang der FEV₁ wie Patienten, die keinem speziellen Programm zum Rauchverzicht angehörten (31 ml/Jahr vs. 62 ml/Jahr) (I).¹⁵ Der durchschnittliche jährliche Rückgang der FEV₁ war mit dem bei nicht lungenkranken Patienten vergleichbar.^{1,2,15} Dieser Nutzen war bei Patienten mit stark und leicht erniedrigter FEV₁ zu Studienbeginn, jüngeren und älteren Patienten sowie bei Patienten mit geringem und starkem Zigarettenkonsum zu Studienbeginn nachweisbar (I).¹⁵ Die zusätzliche Gabe von Ipratropiumbromid inhalativ während dieses Zeitraums brachte bezogen auf die messbare Obstruktion keinen zusätzlichen Nutzen (I).¹⁶ Ein statistisch signifikanter Nutzen hinsichtlich Mortalität und Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte bestand nicht (I).¹⁶

In einer randomisierten Studie bei Rauchern zwischen 40 und 59 Jahren mit hohem kardiovaskulären oder pulmonalen Risiko wurde der Effekt der intensiven Gesundheitsaufklärung auf das Rauchverhalten sowie Morbidität und Mortalität untersucht (I).¹⁷ Intensiv aufgeklärte Patienten rauchten durchschnittlich weniger, ein Nutzen bestand hinsichtlich kardiovaskulärer (NNT_{1 Jahr} = 625, statistisch nicht signifikant) und pulmonaler (Lungenkrebs) Sterblichkeit (NNT_{1 Jahr} = 3333, statistisch nicht signifikant), nicht jedoch hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit (I).¹⁷

Beendet ein Patient mit Depressionsanamnese das Rauchen, besteht ein erhöhtes Risiko für eine erneute Depressionsepisode innerhalb von 6 Monaten (absolut 31% vs. 6%; NNH 4) (II).¹⁹

☞ Medikamentöse Unterstützung des Rauchverzichts mit Antidepressiva

Die Therapie mit Bupropion über 12 Wochen führte bei Patienten mit milder bis mäßig schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (FEV₁ ? 35% des Sollwertes) zu einer höheren Abstinenzrate nach 6 Monaten als die Gabe von Placebo (16% vs. 9%, NNT_{6 Monate} = 14) (I).¹³ Die gleichzeitige Applikation eines Nikotinpflasters bei Patienten, die Bupropion erhielten, war nicht von zusätzlichem Nutzen (I).¹⁸ Neben Bupropion ist für Nortritptylin der Nutznachweis hinsichtlich Erhöhung der Abstinenzrate bei Rauchverzicht erbracht (I).⁴²

Gewichtsintervention

Ein Body Mass Index unter 20 kg/m² bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, insbesondere mit einer FEV₁ unterhalb von 50% des Sollwertes, scheint mit erhöhter Sterblichkeit verbunden zu sein (III).^{1,2,9,10} Hieraus kann nicht geschlossen werden, dass eine Steigerung des Gewichts durch kalorienreiche Ernährung oder medikamentöse Intervention zu einer Senkung des Sterberisikos führt.

Eine Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Studien bei untergewichtigen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung zeigte keinen relevanten Nutzen einer hochkalorischen Ernährung oder medikamentösen Intervention (z.B. Wachstumshormon) hinsichtlich Lungenfunktion oder Belastbarkeit, obwohl eine Gewichtssteigerung von durchschnittlich 1,65 kg erreicht wurde (I).²⁰ Die Interventionsdauer betrug 2 bis 13 Wochen.²⁰ Der Nutzen einer Langzeitintervention ist mittels randomisierter, kontrollierter Studien nicht untersucht.

Rehabilitation

Eine Rehabilitationsmaßnahme über mindestens 4 Wochen, die ein körperliches Trainingsprogramm beinhaltet, führt bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung ohne schwerwiegende begleitende kardiale Erkrankungen zur Besserung der Leistungsfähigkeit (Zunahme um 8,3 Watt im Fahrradergometer) und Lebensqualität, insbesondere auf Grund rückläufiger Atemnot (I).³⁹ Ob Folgerehabilitationen einen kumulativen Effekt bewirken, ist nicht untersucht.

Patientenschulungen

Häusliche Schulungen durch speziell ausgebildetes Schulungspersonal, die neben wiederholter Erläuterung der richtigen Anwendung der Inhalativa und frühzeitiger Erkennung von Exazerbationen eine Schnittstellenfunktion zum betreuenden Arzt beinhalten, verbessern die Lebensqualität bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (I).⁴³ Die Gesamtsterblichkeit innerhalb eines Jahres war bei geschulten Patienten gegenüber nicht geschulten statistisch nicht signifikant niedriger (I).⁴³ In einer nachträglichen (post hoc) Auswertung war der Nutzen für Patienten mit mittelgradiger, aber nicht für Patienten mit schwerer Einschränkung der Lungenfunktion (mittlere FEV₁ 33% des Sollwertes) nachweisbar.⁴³ Hinsichtlich Belastungsfähigkeit (6 Minuten Gehstrecke) und FEV₁ profitieren Patienten von den beschriebenen Schulungen nicht (I).⁴³

Medikamentöse Therapie

Medikamente, für die ein Nutzen hinsichtlich Mortalität erwiesen ist

häusliche Sauerstoff-Langzeittherapie

Die Sauerstoff-Langzeittherapie ist die einzige Intervention, für die bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eine Senkung der Mortalität nachgewiesen wurde (I).²³⁻²⁵ Bei Patienten unter 70 Jahren, einem arteriellen Sauerstoff-Partialdruck (PaO₂) bei Raumluft zwischen 40 und 60 mmHg und einer FEV₁ unter 1,2 Liter führte die tägliche Gabe von Sauerstoff mittels Sauerstoffkonzentrator (mindestens 15 Stunden/Tag, mindestens 2 Liter/Minute) über fünf Jahre zu einer Senkung der Mortalität gegenüber Patienten, die keine Therapie erhielten (45% vs. 67%, NNT_{5 Jahre} = 5) (II).²⁴ Dieser Nutzen war bei Frauen bereits kurze Zeit nach Therapiebeginn, bei Männern erst 500 Tage nach Therapiebeginn sichtbar, eine Ursache wurde hierfür nicht festgestellt.²⁴ Sowohl zu Beginn der Therapie als auch

nach fünf Jahren waren der Anteil an Rauchern in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (52% vs. 33% zu Beginn, 44% vs. 27% nach fünf Jahren).²⁴ Bei Patienten über 35 Jahren mit einem PaO₂ bei Raumluft unter 60 mmHg und gleichzeitigen Hinweisen auf ein Cor pulmonale oder unter 56 mmHg führte die tägliche Gabe von Sauerstoff (mindestens 12 Stunden/Tag, 1-4 Liter/Minute) über zwei Jahre ebenfalls zu einer Senkung der Mortalität (23% vs. 41%, NNT_{2 Jahre} = 6) (I).²⁵ Die alleinige nächtliche Sauerstofftherapie und die Sauerstofftherapie bei Patienten mit einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck bei Raumluft zwischen 56 und 65 mmHg zeigte keinen Nutzen hinsichtlich Mortalität (I).²³

Die Benutzung offenen Feuers bei Gebrauch eines häuslichen Sauerstoffgerätes kann zu stationär behandlungsbedürftigen Verbrennungen führen (IV).²⁶ 70% der Patienten, die in einer Verbrennungsklinik aus diesem Grund behandelt wurden (insgesamt 23 Patienten über 12 Jahre), waren Raucher.²⁶ Wie oben erwähnt ist der absolute Nutzen der Sauerstofftherapie hinsichtlich Mortalität allerdings vermutlich auch bei Patienten gegeben, die nach Therapiebeginn weiter rauchen.²⁴

Medikamente, für die ein Nutzen hinsichtlich Morbidität erwiesen ist

Antibiotika-Therapie

Im Falle einer auf Grund einer bakteriellen Infektion verursachten akuten Exazerbation, definiert als Zunahme der Luftnot, Zunahme der Menge und Purulenz des Sputums, führt die antibiotische Therapie häufiger zu einem Therapieerfolg innerhalb von 21 Tagen und seltener zur Notwendigkeit eines Therapiewechsels oder stationärer Einweisung (I).^{49,50}

Nutzen der Antibiotikatherapie bei klinischen Hinweisen auf eine bakterielle Infektion als Ursache einer akuten Exazerbation bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung ⁴⁹			
Parameter	unter Antibiotikatherapie (AR)	unter Placebogabe (AR)	NNT
Therapieerfolg nach 21 Tagen	68%	55%	8
Vermeidung der Notwendigkeit eines	10%	19%	11

Therapiewechsels oder einer stationären Behandlung wegen Verschlechterung			
---	--	--	--

Ein Nutznachweis hinsichtlich Morbidität, Mortalität oder Lebensqualität existiert für eine Langzeittherapie mit Antibiotika nicht.

Influenza-Immunisierung

Die Influenza-Immunisierung führt bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung zu einer Senkung der Exazerbationsrate (I).⁴⁴ Bei über 65 Jahre alten Patienten mit chronischer Lungenerkrankung, von denen etwa 50% an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung litten, bewirkte eine trivalente Impfung im Oktober eine Reduktion der Häufigkeit von Pneumonien und Exazerbationen bis einschließlich März des folgenden Jahres (17,7% vs. 26,1%, NNT=12) (II).²⁷ Bei Patienten unter 65 Jahren kam es nach Impfung (statistisch nicht signifikant) häufiger zu Pneumonien und Exazerbationen (II).²⁷

Mukolytika

Die Dauertherapie mit Mukolytika kann die Häufigkeit der Exazerbationen, Zahl der Krankheitstage und Häufigkeit der Antibiotikaeinnahme verringern (I).^{21,46} Über einen Zeitraum von zwei bis sechs Monaten führte die Gabe eines Mukolytikums (vornehmlich N-Acetylcystein 600 mg täglich) zu 0,07 weniger Exazerbationen pro Monat pro Patient (NNT_{1Monat} = 16) (I).²¹ Die Zahl der Krankheitstage wurde um etwa 7 Tage pro Patient pro Jahr reduziert, die Zahl der Tage, während derer eine Antibiotikatherapie notwendig war, um 6 Tage pro Patient pro Jahr (I).²¹ Lungenfunktionsparameter wurden durch die mukolytische Therapie nicht verbessert (I).²¹ Die Heterogenität der Studien schränkt die Aussagekraft dieser Metaanalyse ein.²¹

Medikamente, für die ein Nutzen hinsichtlich Verbesserung der Symptomatik erwiesen ist

Ipratropiumbromid inhalativ

In mehreren Kurzzeitstudien wurde der Nutzen einer inhalativen Therapie mit Ipratropiumbromid hinsichtlich Reduktion der Atemnot nachgewiesen (I).^{1,2,11,22} Die

Dauergabe führt, verglichen mit einer Benutzung bei Bedarf, möglicherweise zu einer stärkeren Verschlechterung der Lungenfunktion, ohne dass die Häufigkeit der Exazerbationen oder das Ausmaß der Symptome positiv beeinflusst wird (I).²⁸ Patienten, die zusätzlich zur Raucherentwöhnungstherapie Ipratropiumbromid erhielten, hatten nach fünf Jahren einen mit der Kontrollgruppe vergleichbaren Rückgang der Lungenfunktionsparameter, während eine Raucherentwöhnungstherapie alleine zu einem geringeren Verlust der Lungenfunktion führte (I).¹⁶ Ein Gewöhnungseffekt hinsichtlich bronchodilatatorischer Wirkung trat nach fünf Jahren Therapie mit Ipratropiumbromid nicht auf (I).¹⁶ Hinsichtlich Symptomreduktion sind Ipratropiumbromid und kurz wirksame β -Mimetika in der Akuttherapie gleichwertig (I).⁴⁵

kurz wirksame β -Mimetika inhalativ

In vielen Kurzzeitstudien wurde der Nutzen einer inhalativen Therapie mit kurz wirksamen β -Mimetika hinsichtlich Reduktion der Atemnot nachgewiesen (I).^{1,2,11,22,29} Wesentliche Unterschiede in der Wirksamkeit bestanden zwischen den unterschiedlichen Substanzen nicht (I).²⁹ Die Dauergabe führt, verglichen mit einer Benutzung bei Bedarf, möglicherweise zu einer stärkeren Verschlechterung der Lungenfunktion, ohne dass die Häufigkeit der Exazerbationen oder das Ausmaß der Symptome positiv beeinflusst wird (I).²⁸ Es existieren keine validen Studien zur Untersuchung des Langzeiteffekts.²⁹ Hinsichtlich Symptomreduktion sind kurz wirksame β -Mimetika und Ipratropiumbromid in der Akuttherapie gleichwertig (I).⁴⁵

lang wirksame β -Mimetika inhalativ

In mehreren Kurzzeitstudien wurde der Nutzen einer inhalativen Therapie mit Salmeterol 50 μ g zweimal täglich hinsichtlich Reduktion der Atemnot nachgewiesen, nicht jedoch hinsichtlich der Belastbarkeit (6 Minuten Gehstrecke) (I).^{22,47} Die zusätzliche Benutzung eines kurz wirksamen β -Mimetikums als Notfall-Medikation war dabei in den meisten Fällen notwendig (I).²²

Für kein Präparat dieser Substanzgruppe existieren valide Studien zur Untersuchung des Langzeiteffekts.^{22,47} Der Nachweis einer Überlegenheit gegenüber der Bedarfsanwendung kurz wirksamer β -Mimetika hinsichtlich Lebensqualität oder Reduktion der Symptome ist nicht erbracht. Die Anwendung eines lang wirksamen β -Mimetikums führt möglicherweise zur Häufung von Herzrhythmusstörungen (I).³⁰

Kombinationstherapie von Ipratropiumbromid und β -Mimetika

Die Kombinationstherapie von Ipratropiumbromid mit kurz wirksamen β -Mimetika oder lang wirksamen β -Mimetika ist einer jeweiligen Einzeltherapie hinsichtlich Reduktion der Symptome in Kurzzeitstudien überlegen (I).²²

Kortisontherapie

orale Therapie:

Die orale Kortisongabe im Rahmen einer akuten Exazerbation verbessert die Lungenfunktion (I).³¹ Dieser Nutzen ist über 72 Stunden bei fortgesetzter Gabe nachweisbar, ein über diesen Zeitpunkt hinaus gehender Nutzen ist nicht belegt (I).³¹ Die Kortisongabe hat auf die Dauer eines eventuell notwendigen Krankenhausaufenthaltes keinen Einfluss (I).³¹ Das Risiko eines Therapieversagens, definiert als wiederholte Vorstellung in einer Notfallambulanz oder Wechsel der medikamentösen Therapie, ist unter oraler Kortisontherapie im Vergleich zur Therapie mit Placebo im Akutfall halbiert (I).³¹ Nebenwirkungen vor allem leichter Art (Hyperglykämie) sind unter oraler Kortisongabe im Rahmen der Akuttherapie 2,7 mal häufiger als unter Placebogabe (I).³¹ Auf die Gesamtsterblichkeit hat die orale Kortisongabe keinen Einfluss (I).³¹ Der Nutzen einer oralen Kortisontherapie als Langzeitgabe ist nicht belegt.^{22,31}

inhalative Therapie:

Die inhalative Kortisongabe als Kurzzeittherapie führt nicht zu einer Besserung der Lungenfunktionsparameter (I).^{22,33} Der Nutzensnachweis in der Akuttherapie ist nicht erbracht.

Der Nutzen einer inhalativen Kortisongabe als Langzeittherapie ist nicht geklärt, die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien sind widersprüchlich.^{22,34-37} Möglicherweise kann die Rate der Exazerbationen durch regelmäßige Gabe von Fluticason 2x500 μ g täglich reduziert werden, das Ergebnis der entsprechenden Studie ist jedoch auf Grund einer hohen Rate von Therapieabbrüchen (43% in der Interventionsgruppe, 53% in der Kontrollgruppe) nur eingeschränkt verwertbar, zudem ist der beobachtete Nutzen marginal (Verhinderung einer Exazerbation pro Patient in drei Jahren durch tägliche Kortisontherapie) (I).³⁶

Therapien, für die ein Nutznachweis nicht erbracht wurde oder bei denen Hinweise für einen relevanten negativen Effekt vorliegen

- ✍ Ein Nutznachweis hinsichtlich Morbidität, Mortalität oder Lebensqualität existiert für die *Pneumokokkenimpfung* nicht.
- ✍ Der Nutzen einer Therapie mit *Theophyllin als Langzeitgabe* ist nicht belegt.²² In einzelnen Fällen wird über eine Besserung der Symptomatik im Akutfall berichtet, der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Theophyllin zur Standardtherapie im Rahmen einer akuten Exazerbation ist nicht nachgewiesen (I).^{1,2,22} Es treten häufiger relevante Nebenwirkungen auf als unter Placebo (III).²² Valide Studien zur Langzeittherapie existieren nicht.²²
- ✍ Die Gabe von *Methyl-Xanthinen*, oral oder intravenös, im Falle einer akuten Exazerbation ist im Vergleich zu Placebo bezüglich pulmonaler Parameter nicht von Nutzen, es kommt jedoch häufiger zu gastrointestinalen Nebenwirkungen (I).⁴⁸
- ✍ Der Nutzen einer *bronchopulmonalen Hygiene mittels physikalischer Therapie* ist nicht nachgewiesen.³⁸
- ✍ Es existieren keine validen Studien, die den Nutzen der *Reduktionschirurgie* bei Patienten mit Lungenemphysem und weit fortgeschrittener Einschränkung der Lungenfunktion im Vergleich mit optimaler konservativer Therapie belegen.⁴⁰ In einer randomisierten kontrollierten Studie war das Risiko der Sterblichkeit sowohl nach 30 Tagen als auch nach fast einem Jahr bei Patienten mit einer Einsekundenkapazität unter 20% des Sollwertes, die sich der chirurgischen Intervention unterzogen hatten, deutlich erhöht (nach 0,9 Jahren 47% vs. 14%, NNH = 3) (I).⁴¹

Zusammenfassung - Therapie der stabilen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung:

- ✍ Die Reduktion der Symptome ist mittels inhalativer Bedarfsgabe eines kurz wirksamen Betamimetikums oder von Ipratropiumbromid gleichwertig möglich (I).^{22,28,29} Die Kombinationsgabe der beiden Medikamente ist der jeweiligen Einzelgabe überlegen (I).⁴⁵
- ✍ Lang wirksame Betamimetika sind zur Reduktion der Symptome ebenfalls geeignet, allerdings hinsichtlich ihrer negativen Langzeiteffekte schlechter untersucht (I).^{22,30,47} Eine Überlegenheit gegenüber kurz wirksamen β -Mimetika oder Ipratropiumbromid ist nicht belegt.
- ✍ Der Nutzen einer oralen Kortisongabe als Langzeittherapie nicht belegt.³¹

- ✍ Der Nutzen einer inhalativen Kortisongabe in der Langzeittherapie ist unklar, möglicherweise besteht ein marginaler Nutzen hinsichtlich Reduktion der Exazerbationsrate.^{22,33-37}
- ✍ Die Dauergabe von Theophyllin oder Methyl-Xanthinen ist in ihrem Nutzen nicht belegt, Nebenwirkungen treten häufig auf (I).^{22,48}
- ✍ Mukolytika, vor allem ACC, sind hinsichtlich Reduktion der Exazerbationsrate, Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie und Hospitalisierungsrate von Nutzen (I).^{21,46}
- ✍ Die Influenza-Immunisierung ist bei Patienten über 65 Jahren hinsichtlich Morbidität von Nutzen (II).^{27,44}
- ✍ Die häusliche Sauerstofftherapie über mindestens 12-15 Stunden täglich mittels Konzentrator senkt bei Patienten mit starker Hypoxämie ($PO_2 < 60$ mmHg) die Sterblichkeit (I).²³⁻²⁵
- ✍ Rauchverzicht kann den Verlust der Lungenfunktion, gemessen an der Einsekundenkapazität, auf lange Sicht verringern (I).^{15,16} Eine medikamentöse Unterstützung erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Abstinenzerschlusses (I).^{13,18,42}
- ✍ Rehabilitationsbehandlungen über vier Wochen mit körperlichem Training können die Lebensqualität bessern und die Belastungsfähigkeit erhöhen (II).³⁹
- ✍ Häusliche Schulungen durch entsprechend ausgebildetes Personal können zur Besserung der Lebensqualität beitragen (I).⁴³
- ✍ Eine Langzeit-Antibiotikatherapie, Gewichtsintervention durch hochkalorische Kost oder Medikamente, Pneumokokkenimpfung und bronchopulmonale Hygiene mittels physikalischer Therapie erbringen hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Lebensqualität keinen Nutzen.^{20,22}
- ✍ Die Reduktionschirurgie erhöht bei Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Lungenfunktion die Sterblichkeit, ein Nutznachweis hinsichtlich Lebensqualität oder Belastungsfähigkeit ist nicht erbracht (I).^{40,41}

Zusammenfassung - Therapie der akuten Exazerbation:

- ✍ Die Reduktion der Symptome ist mittels inhalativer Bedarfsgabe eines kurz wirksamen Betamimetikums oder von Ipratropiumbromid gleichwertig möglich (I).²⁹ Die Kombinationsgabe der beiden Medikamente ist der jeweiligen Einzelgabe überlegen (I).⁴⁵
- ✍ Die orale Kortisongabe ist zur Behandlung der akuten Exazerbation über insgesamt 72 Stunden von Nutzen (I).³¹

- ✍ Die zusätzliche Gabe von Theophyllin zur Standardtherapie ist im Rahmen einer akuten Exazerbation nicht von Nutzen (I).²²
- ✍ Eine Antibiotikatherapie führt im Rahmen einer akuten Exazerbation bei klinischem Verdacht auf eine bakterielle Ursache der Exazerbation zu häufigerem Therapieerfolg und Reduktion der Hospitalisierungsrate (I).^{49,50}

Die Möglichkeiten der stationären Behandlung einer akuten Exazerbation (z.B. Sauerstofftherapie unter Kontrolle der Blutgase, invasive und nicht-invasive Beatmung) sind für die ambulante Therapie nicht relevant und werden in diesem Zusammenhang nicht besprochen.

Literatur:

1. The pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administrations, Publication No. 99-0012, Updated June 1999.
2. The COPD guidelines group of the standards of care committee of the BTS. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):S1-S28
3. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94:188-96
4. Strauss SE, McAlister FA, Sackett DL, et al. The accuracy of patient history, wheezing, and laryngeal measurements in diagnosing obstructive airway disease. CARE-COAD1 Group. Clinical assessment of the reliability of the examination – chronic obstructive airway disease. *JAMA* 2000;283:1853-7
5. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995;273:313-9
6. Nishimura K, Tsukino M. Clinical course and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:127-32
7. Sunyer J, Anto JM, McFarlane D, et al. Sex differences in mortality of people who visited emergency rooms for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:851-6
8. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, et al. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1267-71
9. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7
10. Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61
11. The COPD Board, Northern Region, Guideline Development Group. The COPD Booklet. Guidelines to the best practice for management of stable COPD. 1999 COPD Board, Northern Region, New Zealand

12. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale. A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999;99:1600-5
13. Tashkin DP, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5
14. Jacobs DR, Adachi H, Mulder I, et al. Cigarette smoking and mortality risk. Twenty-five year follow-up of the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1999;159:733-40
15. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructiv pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90
16. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505
17. Rose G, Hamilton PJS, Colwell L, et al. A randomised controlled trial of anti-smoking advice: 10-year results. *J Epidemiol Community Health* 1982;36:102-8
18. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustainde-release Bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91
19. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, et al. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:1929-32
20. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, et al. Nutritional support for individuals with COPD. A meta-analysis. *Chest* 2000;117:672-8
21. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271-4
22. Clinical evidence. Chronic obstructive pulmonary disease. 2001. (www.clinicalevidence.org)
23. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
24. The Medical Research Council Working Party. Long term domilicary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;i:681-5

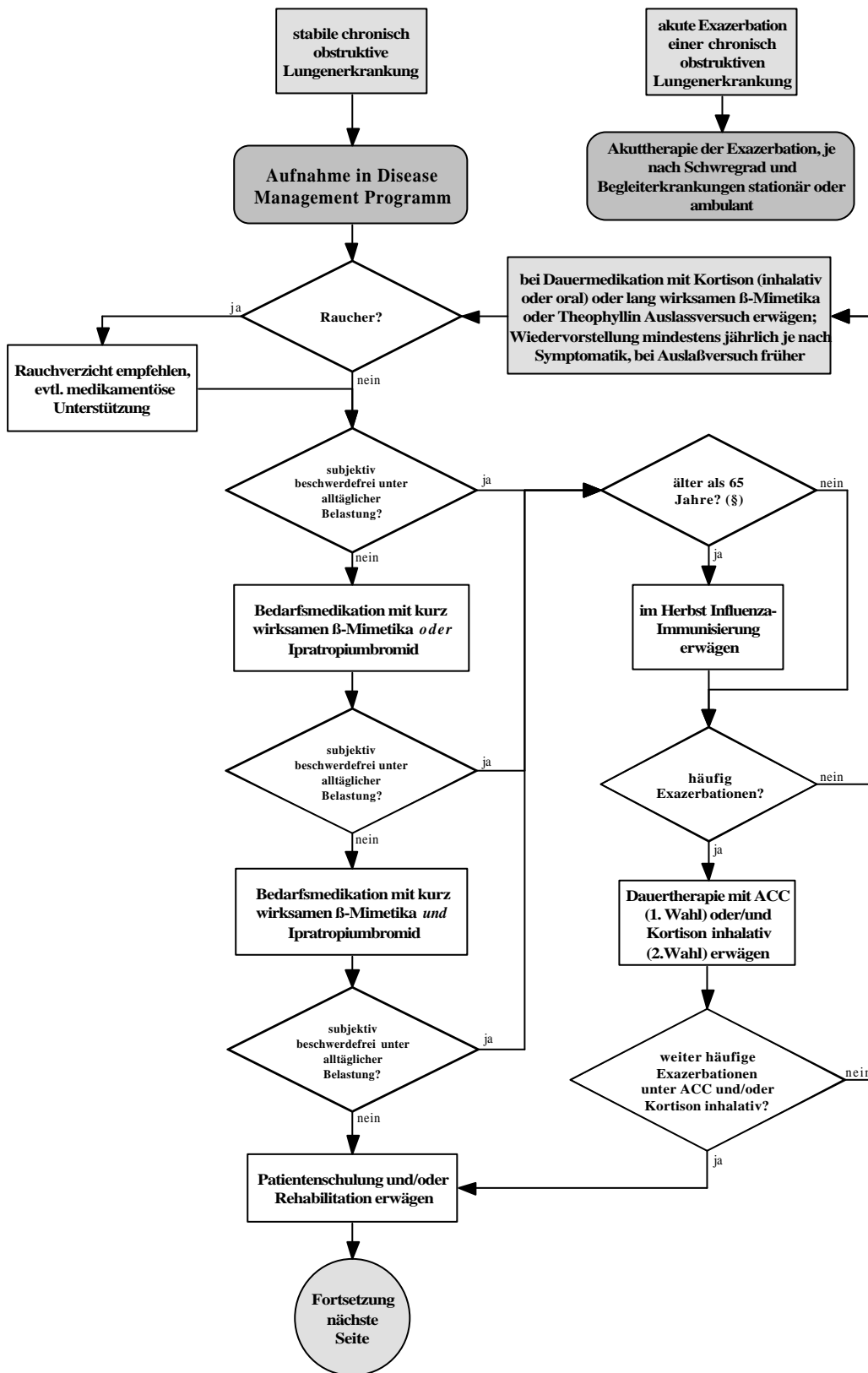
25. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8
26. Chang TT, Lipinski CA, Sherman HF. A hazard of home oxygen therapy. *J Burn Care Rehabil* 2001;22:71-4
27. Hak E, van Essen GA, Buskens E, et al. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, the Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998 52:120-5
28. van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CLA, et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *BMJ* 1991;303:1426-31
29. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
30. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998;114:411-5
31. Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
32. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1468-72
33. Postma DS, Kerstjens HAM. Are inhaled glucocorticosteroids effective in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S66-S71
34. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23
35. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53
36. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303

37. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;351:773-80
38. Jones AP, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
39. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9
40. Hensley M, Coughlan JL, Davies HR, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
41. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patient at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83
42. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
43. Smith B, Appleton S, Adams R, et al. Home care by outreach nursing for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
44. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
45. McCrory DC, Brown CD. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
46. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
47. Appleton S, Smith B, Veale A, et al. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
48. Barr RG, Bowe BH, Camargo CA. Methyl-xanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software

- 49.** Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204
- 50.** Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60
- 51.** Bach PB, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134:600-20

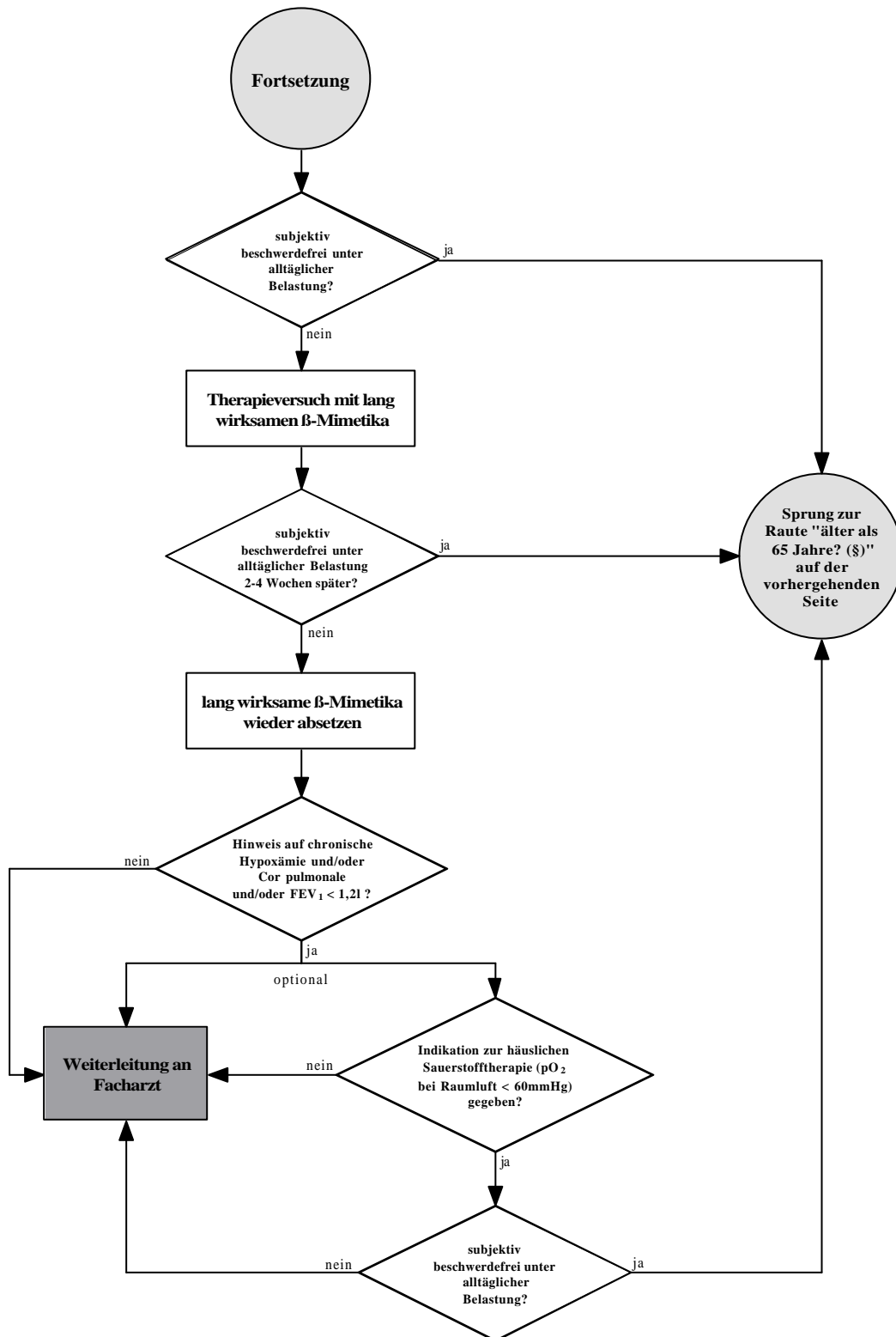
Flussdiagramm zur Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Seite 1 von 2



Flussdiagramm zur Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung,

Seite 2 von 2



Chronisches Asthma bronchiale

Definition

Asthma bronchiale ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege, charakterisiert durch bronchiale Hyperreagibilität und variable Atemwegsobstruktion.^{1,2}

Diagnosestellung

Der Verdacht auf Asthma bronchiale ergibt sich durch Anamnese und körperliche Untersuchung.^{1,2} Typische Symptome sind Husten, episodisches Pfeifen/Giemen, Brustenge und Kurzatmigkeit.² Anamnestische Hinweise sind eine familiäre Vorbelastung und Allergien.² Die Diagnose kann durch Anamnese und körperliche Untersuchung allein nicht sicher gestellt werden.²

Bei klinischen und anamnestischen Hinweisen führt der Nachweis der Variabilität, Reversibilität und/oder Belastungsinduktion der bronchialen Obstruktion zur Diagnose.² Der Nachweis erfolgt durch Bestimmung des Atem-Spitzenflusses (peak flow, PEF) mittels peak flow meter.² Folgende Konstellationen sind bei entsprechender Klinik und Anamnese von ausreichender diagnostischer Sicherheit:²

☞ Varabilität:

PEF-Messung über zwei Wochen jeweils morgens und abends; Diagnose „Asthma bronchiale“ bei einem Unterschied von mehr als 20% zwischen niedrigstem und höchstem gemessenen Wert

☞ Reversibilität:

Messung des PEF vor und nach medikamentöser Bronchodilatation; Diagnose „Asthma bronchiale“ bei um mindestens 15% erhöhtem PEF nach Bronchodilatation

☞ Belastungsinduzierte Obstruktion:

Messung der PEF vor und nach körperlicher Belastung; Diagnose „Asthma bronchiale“ bei um mindestens 20% erniedrigten PEF nach Belastung

Wenn die Diagnosestellung auf Grund technisch nicht durchführbarer PEF-Messung nicht auf diesem Weg möglich ist, Patienten aber nach medikamentöser Bronchodilatation beschwerdefrei werden, ist dies je nach Anamnese und Untersuchungsbefund ebenfalls für die Diagnosestellung ausreichend.²

Prognose, Risikostratifizierung

Menschen mit leichtem Asthma bronchiale haben insgesamt eine gute Prognose, die Erkrankung reagiert gut auf die Therapie.^{1,4} Nur etwa 5% der Patienten sprechen schlecht auf eine Behandlung an, diese haben ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (III).^{3,4} Die Risikozunahme ist weitestgehend durch pulmonale Ereignisse begründet, ein wesentlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko liegt nicht vor.³ Während einer Beobachtungszeit von 17 Jahren hatten Frauen ein 1,7-faches und Männer ein 1,5-faches Sterberisiko im Vergleich mit Menschen ohne Asthma bronchiale (III).³

Asthmatiker, die nicht rauchten, hatten ein 2,1-fach erhöhtes Sterberisiko gegenüber nichtrauchenden Nicht-Asthmatikern, während rauchende Asthmatiker ein nur 1,3-fach erhöhtes Risiko als rauchende Nicht-Asthmatiker hatten (III).³ Dies ist durch die relativ höhere Risikozunahme durch Rauchen bei Nicht-Asthmatikern zu erklären.³ Das Sterberisiko stieg mit Abnahme der Lungenfunktion, diese Abnahme wiederum war bei rauchenden Asthmatikern am meisten ausgeprägt und bei nichtrauchenden Asthmatikern mit der Abnahme bei Rauchern ohne Asthma in etwa vergleichbar (III).⁴ Exazerbationen können zu Krankenhausaufenthalten führen und sind für das erhöhte Sterberisiko zu großem Teil verantwortlich, falls ihre Schwere nicht erkannt wird (III).² Die Schwere eines akuten Asthmaanfalles kann klinisch durch folgende Parameter eingeschätzt werden (III).²

Einschätzung eines akuten Asthmaanfalles an Hand klinischer Parameter bei Erwachsener ²		
leicht bis mäßig schwerer Anfall	schwerer Anfall	lebensbedrohlicher Anfall
<ul style="list-style-type: none"> ☞ Puls zwischen 60 und 110 Schläge/min. ☞ Atemfrequenz < 25/min. ☞ Sprechen normal möglich ☞ PEF > 50% des Sollwertes 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Puls > 110 Schläge/min. ☞ Atemfrequenz > 25/min. ☞ Ein Satz kann nicht in einem Atemzug beendet werden ☞ PEF < 50% des Sollwertes 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Bradykardie und/oder Hypotonie ☞ kein Atemgeräusch, Zyanose ☞ Erschöpfung, Konfusion, Koma ☞ PEF < 33% des Sollwertes

Patienten, die im Rahmen eines Asthmaanfalls beatmungspflichtig wurden, hatten sich wegen Verschlechterung der pulmonalen Lage in den Tagen zuvor seltener bei ihrem Hausarzt vorgestellt als Patienten, die nicht beatmet werden mussten (16% vs. 46%), obwohl hinsichtlich Ausmaß und Dauer der Symptome zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bestand (III).⁵ Eine zuvor stattgehabte Beatmungspflicht war mit einem über 20-fach erhöhten Risiko eines erneuten fast-fatalen Asthmaanfalls verbunden (III).⁵

17% der Patienten, die wegen eines milden bis mäßig schweren Asthmaanfalls in einer Notfallambulanz behandelt und anschließend nach Hause entlassen worden waren, hatten innerhalb von 14 Tagen einen erneuten Rückfall (definiert als außerplanmäßige, dringliche ärztliche Vorstellung) (III).⁶ Dabei waren unter anderem häufige Krankenhausaufnahmen und Exazerbationen während des vorausgegangenen Jahres Prädiktoren für einen Rückfall (III).⁶ Durch Erstellen eines auf PEF-Messungen basierenden Behandlungsplanes wurde die Häufigkeit von Exazerbationen im Verlauf der folgenden sechs Monate nach einem stationär oder ambulant behandlungsbedürftigen Asthmaanfall gesenkt (I).⁶

Häufigkeit behandlungsbedürftiger Asthmaanfalle innerhalb von sechs Monaten nach stattgehabtem Asthmaanfall, abhängig von der darauf folgenden Therapieplanung (Ereignisse/Patient/Jahr) ⁶			
Ereignis	kein spezieller Therapieplan	auf Symptomkontrolle beruhender Therapieplan	auf PEF-Messungen beruhender Therapieplan
behandlungsbedürftiger Asthmaanfall	2,3	2	0,2
Krankenhauseinweisung wegen Asthmaanfalls	0,5	0,3	0,1

Erst- und Folgedokumentation, notwendige Untersuchungen

Zur Entwicklung eines auf den Patienten individuell ausgerichteten Behandlungskonzepts ist die Erfassung folgender Parameter notwendig.²

Erstdokumentation.²

Parameter	Notwendig für
Alter	Risikostratifizierung
Krankheitsdauer	Risikostratifizierung
aktuelle Therapie inklusive Art der Anwendung der Inhalativa	Therapiequalität, Therapieoption
Anamnese, insbesondere Raucherstatus, Berufsanamnese, allergologische Anamnese	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Differentialdiagnose, Therapieoption
Körperliche Untersuchung, insbesondere Auskultation von Herz und Lunge, Pulsstatus, Zeichen der Rechtsherzbelastung,	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Differentialdiagnose
Peak Expiratory Flow (PEF), bester und schlechtester in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität, Therapieoptionen
Exazerbationen in den letzten 12 Monaten: Anzahl, Zeitpunkt, Therapie (Eigenmedikation, Notarzt, Krankenhausaufenthalt), minimaler PEF im Rahmen der Exazerbation	Therapiequalität, Therapieoptionen
Anzahl und Zeitpunkt der Patientenschulungen	Therapiequalität, Therapieoptionen

Folgedokumentation:²

Parameter	Notwendig für
aktuelle Therapie einschließlich Art der Anwendung der Inhalativa	Therapiequalität, Therapieoption
Anamnese, insbesondere Raucherstatus	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Therapieoption
Körperliche Untersuchung, insbesondere Auskultation von Herz und Lunge, Pulsstatus, Zeichen der Rechtsherzbelastung,	Erfassung von Folge- und Begleiterkrankungen, Differentialdiagnose
Peak Expiratory Flow (PEF), bester und schlechtester in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität, Therapieoptionen
Exazerbationen in den letzten 12 Monaten: Anzahl, Zeitpunkt, Therapie (Eigenmedikation, Notarzt, Krankenhausaufenthalt), minimaler PEF im Rahmen der Exazerbationen, Begleitumstände (Infekt, Allergendisposition, Jahreszeit)	Therapiequalität, Therapieoptionen
Anzahl und Zeitpunkt der Patientenschulungen in den letzten 12 Monaten	Therapiequalität, Therapieoptionen

Die oben genannten Folgeparameter sollten mindestens einmal jährlich erhoben werden.^{1,2}

Therapie – Therapieziele

Asthma bronchiale ist ohne adäquate Behandlung oder bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie mit erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden.² Bei häufigem Auftreten von Exazerbationen ist die Lebensqualität vermindert, zudem kommt es gehäuft zu Krankenhausaufenthalten.² Schwere Exazerbationen mit respiratorischem Versagen sind zu einem großen Teil für das höhere Sterberisiko verantwortlich.² Es ergeben sich daher folgende Therapieziele:²

1. Reduktion der Sterblichkeit
2. Vermeidung von Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten
3. Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung von Symptomen der Erkrankung und Therapie

Patientenschulung

- ✎ Die auf Weitergabe von Information über die Krankheit, ihre Ursache und ihre Behandlung begrenzte Schulung hat auf Häufigkeit der Exazerbationen, Arztbesuche, Lungenfunktion und Medikation keinen Einfluss (I).⁷
- ✎ Strukturierte Schulungen, die vor allem auf Selbstmanagement im Falle einer Verschlechterung der pulmonalen Situation fokussiert sind, sind hinsichtlich verschiedener im folgenden aufgelisteten Parameter von Nutzen (Angabe von odds ratios) (I).⁸

Nutzen strukturierter, auf Selbstmanagement ausgerichteter Patientenschulungen ⁸	
Ereignis	odds ratio für geschulte Patienten im Vergleich mit nicht geschulten Patienten
Krankenhauseinweisungen	0,6
ambulante Notfallbehandlung	0,7
nächtliche Asthmaanfälle	0,5

- ✎ Eine auf bewusste Atmung ausgerichtete Schulung mit entsprechenden Übungen führt möglicherweise zur Besserung des gemessenen PEF und geringerem

Bedarf an Bronchodilatoren (II).⁹ Die Zahl der Studien und der darin eingeschlossenen Patienten ist jedoch klein.⁹

Nicht-medikamentöse Therapie

Manuelle Therapie (Physiotherapie, Chiropraktik)

Zu dieser Fragestellung gibt es keine validen Untersuchungen.¹⁰

Körperliches Training

Regelmäßiges körperliches Training führt nicht zur Verbesserung der Lungenfunktion (I).¹¹ Der Einfluss des körperlichen Trainings auf die Lebensqualität ist nicht untersucht.

Impfung

Influenza-Immunisierung

Die Rate der Exazerbationen bei Patienten mit Asthma bronchiale kann durch Influenza-Impfung nicht reduziert werden, ein Nutzen hinsichtlich anderer Endpunkte ist ebenfalls nicht erwiesen (I).¹²

Pneumokokken-Immunisierung

Zu dieser Intervention existieren keine validen Studien.

Hyposensibilisierung, Desensibilisierung

Die Hypo- oder Desensibilisierungstherapie bei nachgewiesener Allergie kann zu Reduktion der Asthma bedingten Symptome und Medikation führen (I).¹³ Auf die Lungenfunktion hat die Therapie keinen Einfluß.¹³ Valide Studien, die den Nutzen mit dem sonstiger Therapieformen vergleichen, liegen nicht vor. In etwa 1 von 500 Fällen führt die Therapie zu potentiell lebensbedrohlichen Ereignissen (Anaphylaxie) (IV).¹⁴

Medikamentöse Therapie

kurz wirksame Betamimetika

In mehreren prospektiven, kontrollierten Studien wurde der Nutzen kurz wirksamer Betamimetika hinsichtlich Symptomreduktion und Besserung der Lebensqualität nachgewiesen (I).^{15,16} Der regelmäßige Gebrauch kurz wirksamer Betamimetika im Vergleich mit Benutzung bei Bedarf bringt bezüglich Exazerbationshäufigkeit oder Lebensqualität keinen Nutzen, führt aber zu höherer Variabilität des PEF (I).^{16,17} In Fallkontrollstudien war häufiger Gebrauch von Betamimetika mit erhöhter Sterblichkeit verbunden (III).¹⁷ Dies ist jedoch nicht zwangsläufig auf

Medikamentennebenwirkungen zurückzuführen, sondern kann das erhöhte Sterberisiko auf Grund häufigerer Exazerbationen widerspiegeln.

Die intravenöse Gabe kurz wirksamer Betamimetika ist einer inhalativen Gabe im Falle einer schweren Exazerbation nicht überlegen und führt tendenziell häufiger zu Nebenwirkungen (I).¹⁸

lang wirksame Betamimetika

Die zusätzliche Gabe lang wirksamer Betamimetika (Salmeterol) bei Patienten, die unter regelmäßiger inhalativer Therapie einer niedrigen bis mittleren Dosis eines Kortikosteroids (z.B. 400-1000 µg Beclomethason täglich) nicht beschwerdefrei waren, führte häufiger zu einer Reduktion der Symptome, der Exazerbationsrate und Häufigkeit des Gebrauchs eines Notfallmedikamentes als eine Verdopplung der Kortikoiddosis (I).¹⁹

Die inhalative Kortikoiddosis kann ohne Verschlechterung der Symptomatik bei Gebrauch eines lang wirksamen Betamimetikums möglicherweise reduziert werden (I).²¹ Der vollständige Ersatz einer inhalativen Kortikoidmedikation durch lang wirksame Betamimetika führte zu häufigeren Exazerbationen und Verschlechterung der Symptomatik (I).^{20,21}

Im Vergleich mit Theophyllin führte der Gebrauch von Salmeterol zu selteneren nächtlichen Asthmaanfällen bei zudem weniger Nebenwirkungen (I).²²

Kortikosteroids inhalativ

Der regelmäßige Gebrauch inhalativer Kortikosteroide in einer Dosierung von 250-500µg Beclomethason-Äquivalent bei Patienten, die trotz häufiger Benutzung eines kurz wirksamen Betamimetikums nicht beschwerdefrei sind, führt zur Senkung der Exazerbationsrate und Verbesserung der Symptomatik und ist einer Dauertherapie mit kurzwirksamen Betamimetika überlegen (I).^{17,23,24,26,27}

Zudem ist häufig eine Dosisreduktion bei eventuell vorbestehender oraler Kortikoidtherapie möglich (I).^{23,24,26,27} Der Nutzen einer Dosititrierung ist nicht erwiesen, hohe Dosen bewirken keine klinisch relevante Besserung der Symptomatik im Vergleich mit mittleren Dosen (I).^{23,24,26,27} Untersuchte Derivate sind Fluticason, Beclomethason und Budesonid.^{23,24,26,27} Wir fanden keine Studien, die eine Überlegenheit eines dieser Präparate belegen.

Im Rahmen einer akuten Exazerbation führt die inhalative Kortikoidgabe zu seltenerer Notwendigkeit einer stationären Aufnahme, falls zuvor keine

Kortikoidtherapie bestand (I).²⁹ Der Nutzen einer inhalativen Kortikoidtherapie zusätzlich zu einer systemischen (oral, intravenös) Kortikoidgabe ist im Falle einer akuten Exazerbation nicht belegt.²⁹ Es ist unklar, ob die inhalative Kortikoidgabe einer systemischen im Falle einer akuten Exazerbation gleichwertig oder sogar überlegen ist.²⁹

Kortikosteroide systemisch (oral, intravenös)

Die frühzeitige orale oder intravenöse Gabe von Kortikosteroiden im Falle eines akuten Asthmaanfalls reduziert die Notwendigkeit einer stationären Behandlung (odds ratio 0,4) (I).³⁰ Dieser Nutzen ist bei Patienten, die vorher nicht mit Kortikoid behandelt wurden und bei schweren Asthmaanfällen relativ höher (I).³⁰

Die orale Kortikoidgabe über 7-10 Tage nach ambulanter Behandlung eines akuten Asthmaanfalls reduziert die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls innerhalb der nächsten drei Wochen (odds ratio 0,3) (I).³¹ Zudem ist ein geringerer Bedarf an Betamimetika notwendig (I).³¹

Leukotrien-Antagonisten

Patienten, die mit Leukotrien-Antagonisten behandelt wurden, hatten im Vergleich zu mit inhalativer Kortikoidtherapie behandelten eine geringere Lebensqualität, häufiger Symptome und benötigten häufiger Betamimetika (I).³²

Die zusätzliche Gabe eines Leukotrien-Antagonisten bei Patienten, die unter regelmäßiger inhalativer Therapie einer niedrigen bis mittleren Dosis eines Kortikosteroids nicht beschwerdefrei waren, führte im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der Exazerbationsrate und seltenerem Gebrauch eines Betamimetikum (I).³³ Im Vergleich zu einer Verdopplung der Kortikoiddosis war kein Nutzen nachweisbar, Nebenwirkungen traten unter Therapie mit Leukotrien-Antagonisten häufiger auf (I).³³ Die zusätzliche Therapie bei beschwerdefreien Patienten führte nicht zu einer Reduktion der inhalativen Kortikoiddosis, es traten häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen auf (I).³³ Im Vergleich mit Placebo führte die Therapie mit Leukotrien-Antagonisten bei Patienten, die mit Betamimetika, aber nicht mit Kortikoid behandelt waren, zu einer Reduktion der Exazerbationsrate, der Symptome und des Bedarfs an Betamimetika (I).¹⁷

Antibiotika

Der Nutzen einer Antibiotikatherapie im Rahmen einer akuten Exazerbation unabhängig von einer nachgewiesenen bakteriellen Infektion ist nicht nachgewiesen.³⁴

Theophyllin

Im Vergleich mit Salmeterol kam es bei Gebrauch von Theophyllin häufiger zu Asthmaanfällen und höherer Rate an Nebenwirkungen (I).²²

Zusammenfassung der Therapie bei chronischem Asthma

- ✍ Strukturierte Patientenschulungen, die auf Selbstmanagement der Krankheit und ihrer Komplikationen fokussiert sind, führen zu weniger Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen (I).⁸ Patienteninformationen ohne Schulung des Selbstmanagement haben keinen Nutzen (I).⁷
- ✍ Zur Fragestellung einer manuellen Therapie (Physiotherapie, Chiropraktik) gibt es keine validen Studien.¹⁰
- ✍ Körperliches Training führt nicht zur Verbesserung der Lungenfunktion (I), der Einfluss auf die Lebensqualität ist nicht untersucht.¹¹
- ✍ Eine Influenza-Impfung hat keinen positiven Einfluss auf die Exazerbationsrate (I), der Effekt einer Pneumokokken-Immunisierung ist nicht untersucht.¹²
- ✍ Bei nachgewiesener Allergie kann eine Hypo- oder Desensibilisierungstherapie zur Reduktion von Symptomen und geringerem Medikamentenbedarf führen (I).¹³ In 1 von 500 Fällen kommt es zu potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (Anaphylaxie) (IV).¹⁴
- ✍ Kurz wirksame Betamimetika, eingesetzt bei Bedarf, führen zu weniger Symptomen und besserer Lebensqualität (I).^{15,16} Die regelmäßige Anwendung ist der bei Bedarf nicht überlegen (I).^{16,17}
- ✍ Die zusätzliche Gabe eines lang wirksamen Betamimetikums bei Patienten, die unter inhalativer Kortikoidtherapie nicht beschwerdefrei sind, führt zu weniger Symptomen, Exazerbationen und geringerem sonstigen Medikamentenbedarf (I).^{19,21} Der vollständige Ersatz eines inhalativen Kortikoidpräparates durch ein lang wirksames Betamimetikum führt dagegen zu häufigeren Exazerbationen und Verschlechterung der Symptomatik (I).^{20,21}

- ✍ Die inhalative Kortikoidgabe (Dosierung 250-500µg Beclomethason-Äquivalent) führt bei Patienten, die trotz häufigen Gebrauchs eines Betamimetikums nicht beschwerdefrei werden, zu weniger Exazerbationen und Symptomen (I).^{17,23,24,26,27}
- ✍ Die orale Kortikoidgabe über 7-10 Tage nach ambulanter Behandlung eines akuten Asthmaanfalls reduziert die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls innerhalb der nächsten drei Wochen und den Bedarf an Betamimetika (I).³¹
- ✍ Die Therapie mit Leukotrien-Antagonisten führt im Vergleich zu einer inhalativen Kortikoidtherapie zu geringerer Lebensqualität, häufigeren Symptomen und Mehrbedarf an Betamimetika, ist einer Placebogabe diesbezüglich aber überlegen (I).³² Die zusätzliche Gabe eines Leukotrien-Antagonisten bei Patienten, die unter regelmäßiger inhalativer Kortikoidtherapie nicht beschwerdefrei sind, führt zu einer Reduktion der Exazerbationsrate und seltenerem Gebrauch eines Betamimetikum (I).³³ Die Verdopplung der Kortikoiddosis hat den gleichen Effekt, aber weniger Nebenwirkungen (I).³³ Die zusätzliche Therapie mit Leukotrien-Antagonisten bei beschwerdefreien Patienten führt nicht zur Einsparung von Kortikoid, aber häufigeren schwerwiegenden Nebenwirkungen (I).³³
- ✍ Die Therapie mit Theophyllin führt im Vergleich zu der mit lang wirksamen Betamimetika häufiger zu Exazerbationen und zu einer höheren Rate an Nebenwirkungen (I).²²

Zusammenfassung der Therapie bei akuter Exazerbation

- ✍ Die intravenöse Gabe eines kurz wirksamen Betamimetikums ist einer inhalativen Gabe im Falle einer Exazerbation nicht überlegen, führt aber häufiger zu Nebenwirkungen (I).¹⁸
- ✍ Im Rahmen einer akuten Exazerbation führt die inhalative Kortikoidgabe zu seltenerer Notwendigkeit einer stationären Aufnahme, falls zuvor keine Kortikoidtherapie bestand (I).²⁹ Der Nutzen einer Gabe zusätzlich zu systemischer (oral, intravenös) Kortikoidgabe ist im Falle einer akuten Exazerbation nicht belegt.²⁹
- ✍ Die frühzeitige orale oder intravenöse Gabe von Kortikosteroiden im Falle einer akuten Exazerbation führt zu seltenerer Notwendigkeit einer stationären Behandlung (I).³⁰

✍ Der Nutzen einer routinemäßigen Antibiotikatherapie im Rahmen einer akuten Exazerbation unabhängig von einer bestehenden bakteriellen Infektion ist nicht nachgewiesen.³⁴

Die Möglichkeiten der stationären Behandlung einer akuten Exazerbation (z.B. Sauerstofftherapie unter Kontrolle der Blutgase, invasive und nicht-invasive Beatmung) sind für die ambulante Therapie nicht relevant und werden in diesem Zusammenhang nicht besprochen.

Literatur:

1. Wettengel R, Berdel D, Hofmann D, et al. Empfehlungen zur Atemwegstherapie bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie* 1998;52:591-601
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Primary care management of Asthma. A national clinical guideline. Edinburgh, SIGN: 1998 (SIGN Publication No. 33)
3. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen City Heart Study Group. *Lancet* 1996;347:1285-9
4. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200
5. Turner MA, Noertjojo K, Vedal S, et al. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804-9
6. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, et al. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112:1534-8
7. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
8. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
9. Holloway E, Ram FSF. Breathing exercise for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
10. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
11. Ram FSF, Robinson SM, Black PN. Physical training for asthma. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
12. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, et al. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software

13. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
14. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74
15. Boulet LP, Becker A, Berube D, et al. Canadian asthma consensus report, 1999. *CMAJ* 1999;161(11 Suppl):S1-S61
16. Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in asthma: regular versus as needed treatment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
17. Cates C. Chronic asthma. *BMJ* 2001;323:976-9
18. Travers A, Jones AP, Kelly K, et al. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
19. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320:1368-73
20. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93
21. Lemanske RF, Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-2603
22. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
23. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled fluticasone propionate for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
24. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software

25. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Brenner BE, et al. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
26. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide at different doses for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
27. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
28. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled beclomethasone at different doses for long-term asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
29. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, et al. Early use of inhaled corticosteroids in emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
30. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
31. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
32. Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
33. Ducharme F. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software
34. Graham V, Lasserson T, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software

Flussdiagramm zur Therapie bei Asthma bronchiale

