## Die aktive Rolle des Patienten am Beispiel der Therapie arterieller Hypertonie

Ergebnisse des strukturierten Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramms

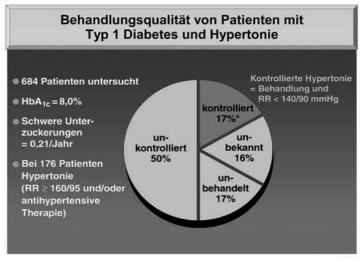
Peter T. Sawicki

### 1. Einleitung

Strukturierte Therapie- und Schulungsprogramme stellen heute einen festen Bestandteil in der Behandlung des Typ-1- wie auch des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Die dringende Notwendigkeit, den chronisch Stoffwechselkranken aktiv in seine Behandlung mit einzubeziehen, und die hierfür erforderliche Schulung des Patienten wurde bereits von den Pionieren der Insulintherapie, allen voran Elliot P. Joslin (1869 bis 1962), erkannt und in seinerzeit völlig neuartigen Therapiekonzepten umgesetzt.<sup>1</sup> Inzwischen wurden strukturierte Diabetes-Therapie- und Schulungsprogramme entwickelt<sup>2</sup>, in ihrer Effizienz evaluiert<sup>3</sup> und in die Grundversorgung vieler Gesundheitssysteme implementiert<sup>4</sup>. Die Bedeutung der Patientenedukation ist jedoch keineswegs auf den Diabetes mellitus beschränkt. Die Diabetologie hat diesbezüglich vielmehr in den vergangenen Jahrzehnten eine Vorreiterrolle in der inneren Medizin gespielt. Sie hat Maßstäbe gesetzt für die erfolgreiche Langzeittherapie weiterer chronischer internistischer Erkrankungen, für die effektive Therapien zwar verfügbar sind, jedoch, um langfristig erfolgreich zu sein, eine regelmäßige Miteinbeziehung des Patienten in seine Behandlung erfordern.<sup>5</sup>

Eine dieser Erkrankungen, die arterielle Hypertonie, weist eine hohe Koinzidenz mit beiden Formen des Diabetes mellitus auf. 30-40 % der Typ-1-Diabetiker haben nach 20-jähriger Diabetesdauer eine Nephropathie entwickelt, die in fortgeschrittenen Stadien fast regelhaft mit hypertensiven Blutdruckwerten einhergeht.<sup>6</sup> Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Typ-2-Diabetikern beträgt in Deutschland 70-80 %.7 Ungeachtet der Unterschiede hinsichtlich Ätiologie und Pathophysiologie geht das Bestehen einer arteriellen Hypertonie bei beiden Formen des Diabetes mit einer erheblichen Steigerung des kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos einher.8 Inzwischen wurde in kontrollierten prospektiven Studien gezeigt, dass sich dieses Risiko durch eine effektive antihypertensive Therapie nicht nur bei essenzieller Hypertonie<sup>9</sup>, sondern auch bei Diabetikern effektiv senken lässt, und zwar sowohl bei Typ 1<sup>10</sup> als auch bei Typ 2<sup>11</sup>. Somit kommt einer konsequenten Senkung des Blutdrucks bei allen hypertensiven Diabetikern eine wichtige prognostische Bedeutung zu. In einer von unserer Klinik durchgeführten populationsbezogenen Querschnittsuntersuchung ergaben sich jedoch ernüchternde Daten zur tatsächlichen Qualität der Blutdruckkontrolle von Diabetikern auf Bevölkerungsebene. 12 Von 636 untersuchten Patienten wiesen 149 (23,4 %) eine arterielle Hypertonie auf. 22 % der Betroffenen wussten nichts von ihrem Hochdruck, und bei weiteren 27 % war der Hochdruck zwar bekannt, wurde aber nicht behandelt. Von den 51 % behandelten Patienten lag der Blutdruck trotz antihypertensiver Therapie bei 44 % über 140/90 mmHg und bei 34 % sogar über 160/95 mmHg. Nur bei insgesamt 7 % der Patienten war die Hypertonie also bekannt, behandelt und auch zufriedenstellend eingestellt (Abb. 1). Vergleichbare Zahlen belegen die mangelhafte Versorgungsqualität auch von Patienten mit essenzieller Hypertonie. 13 Diese besorgniserregende Situation hat sich bis heute nicht wesentlich geändert, obschon seitens der pharmazeutischen Industrie in den vergangenen Jahren erhebliche Steigerungsraten bezüglich der Zahl neu verfügbarer Medikamente und auch der Verordnungshäufigkeit verzeichnet wurden. Die in dieser Arbeit vorgestellten Behandlungskonzepte basieren auf der Hypothese, dass eine langfristig effektive antihypertensive Therapie entscheidend von der Compliance der Patienten zur regelmäßigen nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapie abhängt und dass dies, in Analogie zur Diabetesbehandlung, am ehesten durch die aktive Einbeziehung des Patienten in seine Behandlung erreicht werden kann, mit Aufklärung über die Behandlungsmöglichkeiten und mit der eigenen Kontrolle des Therapieerfolges durch die korrekte Selbstmessung des Blutdrucks.

An Patienten mit Diabetes stellt dieses Konzept zweifelsohne hohe Anforderungen, bedenkt man, dass bereits die mehrfache tägliche Blutzuckerselbstkontrolle, Dosisanpassung und Protokollierung der Messergebnisse dem Patienten ein erhebliches Maß an aktiver Beschäftigung mit seiner Grunderkrankung abverlangt. In der Praxis zeigt sich häufig, dass viele Patienten einer antihypertensiven Therapie zunächst ablehnend gegenüberstehen, was verständlich ist, wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Hypertonie meist asymptomatisch ist, vorbestehende Beschwerden wie orthostatische Dysregulation, Müdigkeit, Potenzprobleme etc. aber durch die potenziellen Nebenwirkungen einer antihypertensiven Therapie verschlechtert werden können. Voruntersuchungen in unserer Klinik mit Befragung hypertensiver Typ-1- und Typ-2-Diabetiker zeigten seitens der Patienten jedoch ein großes Informationsbedürfnis bezüglich des Hochdrucks und der verschiedenen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieoptionen. Nach entsprechender Aufklärung waren die



Stand 1996/97

Abb. 1: Qualität der antihypertensiven Therapie bei 636 unselektierten Typ-1-Diabetikern. 149 Patienten (100 %) hatten hypertensive Blutdruckwerte (Blutdruck >160/95 mmHg und/oder eine antihypertensive Medikation). Unzureichende Blutdruckkontrolle wurde definiert in (A) als Blutdruck >140/90 mmHg und in (B) als Blutdruck >160/95 mmHg (Mühlhauser et al. 1992).

Mehrzahl der befragten Patienten durchaus bereit, aktiv an ihrer Behandlung teilzunehmen und hierfür auch regelmäßige Blutdruckselbstmessungen durchzuführen.<sup>14</sup>

In unserer Klinik wurde daraufhin im Jahre 1984 ein strukturiertes *Hypertonie-Behandlungs- und Schulungs-programm (HBSP)* entwickelt,<sup>15</sup> dessen Effizienz in den vergangenen Jahren bei Patienten mit essenzieller Hypertonie sowie Typ-1- und Typ-2-Diabetes evaluiert wurde. Im Folgenden sollen zunächst der Aufbau des Programms, dann die Ergebnisse seiner Evaluation und abschließend die aktuellen Bestrebungen zur Implementierung des HBSP vorgestellt werden.

# 2. Das strukturierte Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramm (HBSP)

Das für eine ambulante Durchführung konzipierte Programm besteht aus vier Unterrichtseinheiten à 90 Minuten und erstreckt sich über vier aufeinanderfolgende Wochen (1 UE/Woche) (Tab. 1). 16 Die Patienten treffen sich an einem Wochentag, meist in den frühen Abendstunden, in Kleingruppen von vier bis sechs Personen und werden von einer speziell ausgebildeten Schulungsschwester sowie einem Arzt betreut. Als Unterrichtsmaterialien stehen Flipcharts, Schulungskärtchen und Nahrungsmittelabbildungen zur Verfügung. Außerdem erhält jeder Teilnehmer ein Patientenbuch, das von der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks mit einem Gütesiegel versehen wurde. 17 Heute stellt dieses Programm das offizielle Patientenschulungsprogramm des Ausschusses "Patienteninformation" der Deutschen Hochdruckliga dar.

In der ersten Unterrichtseinheit werden mit den Patienten zunächst allgemeine Aspekte zur Hypertonie besprochen, u.a. die Definition des Blutdrucks, seine Normwerte und Regulation sowie die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hochdrucks und seine gesundheitlichen Gefahren (Übersicht siehe Tab. 1). Danach werden die Teilnehmer praktisch in die korrekte Technik der Blutdruckselbstmessung eingewiesen. Patienten, die kein Gerät zur Blutdruckselbstmessung besitzen, wird ein Gerät zunächst leihweise zur Verfügung gestellt. Gegen Vorlage einer entsprechenden Bescheinigung über die Teilnahme an dem Kurs erhalten die Patienten dann in der Regel ein eigenes Gerät von der Krankenkasse bewilligt. Die Teilnehmer lernen abschließend, ihre selbstgemessenen morgendlichen und abendlichen Blutdruckwerte in einem Tagebuch zu protokollieren, und werden angehalten, dieses Tagebuch bis zur nächsten Kursstunde regelmäßig zu führen.

Die zweite Unterrichtseinheit beginnt mit der Parallelmessung des Blutdrucks durch Patient und Schulungsschwester zur Kontrolle und gegebenenfalls Korrektur der Messtechnik. Anschließend werden zunächst die nichtmedikamentösen Therapieoptionen (Gewichtsreduktion, Kochsalzrestriktion, Steigerung der körperlichen Aktivität und Verminderung eines erhöhten Alkoholkonsums) besprochen. Die Patienten werden am Ende dieser Kursstunde angehalten, bis zum dritten Treffen die nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Blutdrucksenkung einzuhalten. Nur im Falle stark erhöhter Blutdruckwerte wird bereits jetzt mit einer medikamentösen Blutdrucksenkung begonnen bzw. die vorbestehende Medikation erweitert.

In der dritten Unterrichtseinheit wird durch die erneute Diskussion der protokollierten Werte überprüft, ob sich die Blutdruckeinstellung durch die nichtmedikamentösen Maßnahmen verbessert hat. Während dies bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern recht häufig der Fall ist, sind die Werte bei schlanken Typ-1-Diabetikern häufig weiterhin erhöht. In der Regel sind die Patienten nun sehr daran interessiert, mehr über die Möglichkeiten der medikamentösen Blutdrucksenkung zu erfahren. Hierzu wurden sie bereits in der zweiten Kursstunde aufgefordert, im Falle einer vorbestehenden Medikation die Beipackzettel ihrer Medikamente zu lesen und mitzubringen. Den Schwerpunkt der dritten Kursstunde bildet dann die Besprechung von Wirkungsweise, potenziellen Nebenwirkugen und Besonderheiten der verschiedenen antihypertensiven Substanzklassen. Dabei wird ausdrücklich darauf verwiesen, dass es durch die Blutdrucknormalisierung per se zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Müdigkeit, verminderte Leistungsbereitschaft) kommen kann, da sich der Organismus je nach vorbestehenden Blutdruckwerten erst wieder an normotone Werte adaptieren muss. Angesprochen werden ferner die Möglichkeiten

zur Vermeidung bzw. Verminderung etwaiger Nebenwirkungen, etwa durch einschleichende Dosierung oder die Kombination mehrerer Präparate in jeweils submaximaler Dosierung. Auch das Gespräch über die häufig geäußerte (und häufig ebenso unbegründete) Angst der Patienten vor Potenzstörungen wird nicht tabuisiert. Am Ende der Stunde wird dann die Indikation zur Einleitung bzw. Intensivierung der medikamentösen Behandlung individuell überprüft, und in Absprache mit dem Patienten werden auf der Basis einer aufgeklärten Entscheidung ("informed consent") etwaige Therapieentscheidungen getroffen. Je nach den individuell vorrangigen Problemen werden die Teilnehmer dann für die letzte Kursstunde in unterschiedliche Gruppen geteilt.

In dieser vierten Unterrichtseinheit, für die das Programm verschiedene austauschbare Module (z. B. Adipositas, fortgeschrittene Nephropathie) vorsieht, kann dann noch einmal auf speziellere Probleme eingegangen werden. So liegt z. B. bei Typ-1-Diabetikern mit manifester Nephropathie der Schwerpunkt dieser Stunde in den diätetischen Maßnahmen zur Normalisierung der Eiweißzufuhr, während bei adipösen Typ-2-Diabetikern noch einmal detailliert und praxisnah Aspekte der Gewichtsreduktion und der körperlichen Aktivität im Vordergrund stehen.

Am Ende des Programms wird die Weiterbetreuung der Patienten festgelegt, die entweder durch den Hausarzt erfolgt, oder – insbesondere bei Bestehen diabetischer Folgeerkrankungen – durch Anbindung an die Ambulanz unseres Zentrums gewährleistet wird.

Tab. 1: Aufbau und Inhalt des Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramms (HBSP)

	T .		
	SCHWER- PUNKT	THEORETISCHE INHALTE	PRAKTISCHE INHALTE
1. STUNDE	EINFÜHRUNG BLUTDRUCK- SELBST- MESSUNG	Was ist Bluthochdruck?  - Wie ist der Normwert für den Blutdruck?  - Wie wird der Blutdruck reguliert?  - Was sind die wichtigsten Risikofaktoren für Bluthochdruck?  - Welche Folgen kann langjähriger hoher Blutdruck haben?	- Technik der korrekten Selbst- messung des Blutdrucks - richtiges Pro- tokollieren der gemessenen Blut- druckwerte im Blutdruck-Pass der Deutschen Hochdruckliga
2. STUNDE	NICHTMEDIKA- MENTÖSE BEHAND- LUNGS- MÖGLCH- KEITEN	- Gewichts- reduktion - Kochsalz- restriktion - Steigerung der körperlichen Ak- tivität - Einschränkung des Alkoholkon- sums - Einschränkung des Rauchens	- Kontrolle der korrekten Mess- technik durch Pa- rallelmessungen des Blutdrucks mit der Schu- lungsschwester - Aufforderung, die nichtmedika- mentösen Be- handlungsmög- lichkeiten bis zur nächsten Unter- richtseinheit an- zuwenden

a omr.	1 (TD TTT 4 1 (T) -	**** 1 1 .	11 1
3. STUNDE	MEDIKAMEN- TÖSE BEHAND- LUNGS- MÖGLCH- KEITEN	- Wirkmechanismus und häufigste Nebenwirkungen der verschiedenen Medikamentengruppen - Möglichkeiten zur Vermeidung bzw. Verminderung von Nebenwirkungen - Wichtigkeit regelmäßiger Medikamenteneinnahme	- Kontrolle der korrekten Messtechnik durch Parallelmessungen des Blutdrucks mit der Schulungsschwester. Erfolgskontrolle der nicht-medikamentösen Therapie - Besprechung der von den Teilnehmern mitgebrachten Medikamenten-Beipackzettel - Anpassung der Medikamentendosis - gemeinsames Festlegen der vorläufigen medikamentösen Therapie
4. STUNDE (optional)	SPEZIELLE SCHWER- PUNKTE – BEI ÜBER- GEWICHT – BEI NEPHRO- PATHIE	<ul> <li>kalorienreduzierte Mischkost</li> <li>körperliche Bewegung</li> <li>Normalisierung der Eiweißzufuhr</li> <li>(0,8 g/kg Körpergewicht/Tag)</li> </ul>	- Umgang mit einer Nährwert- Tabelle - Führen eines Kalorien-Tage- buchs - Umgang mit einer Eiweiß- Tabelle - individuelles Zusammenstel- len von Mahl- zeiten anhand von Abbildungen

## 3. Ergebnisse der Evaluation des Programms

Vor dem Hintergrund der angespannten ökonomischen Situation unseres Gesundheitswesens hat sich in den vergangenen Jahren zunehmend die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Qualitätssicherung gezeigt. Nur nach Nachweis der langfristigen Wirksamkeit und Effizienz einer therapeutischen Intervention ist es zu rechtfertigen, diese in die Regelversorgung eines Gesundheitssystems einzuführen und somit flächendeckend zu finanzieren.

Das vorgestellte Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramm wurde daher in mehreren prospektiven kontrollierten Studien, die im Folgenden vorgestellt werden sollen, an verschiedenen Patientenkollektiven evaluiert. Eine Übersicht über diese Evaluationsstudien gibt die Tabelle 2.

Tab. 2: Übersicht über die Studien zur Evaluierung des Hypertonie Behandlungs- und Schulungsprogramms (HBSP) (Die Zahlenangaben in der letzten Spalte geben die Zitatnummer im Literaturverzeichnis an.)

Jahr	Studien- design	Studien- kollektiv	Studien- dauer	Effekt der in- tensivierten antihyperten- siven Therapie	Zitat	
Нурег	Hypertensive Typ-1-Diabetiker mit und ohne diabetische Nephropathie					
1993	prospektiv, Referenz- gruppe	71 hyper- tensive Typ- 1-Diabeti- ker	18 Monate	Verbesserung der Blutdruck- einstellung	36	

1995	prospektiv, kontrolliert	91 hyper- tensive Typ- 1-Diabeti- ker mit Nephropa- thie	5 Jahre	Verringerung des Mortali- tätsrisikos so- wie der Inzi- denz termina- ler Nierenin- suffizienz; Re- duktion der Nephropathie- und Retino- pathieprogres- sion	37
1999	prospektiv, kontrolliert	91 hyper- tensive Typ- 1-Diabeti- ker mit Nephropa- thie	10 Jahre	Verringerung des Mortali- tätsrisikos, der Inzidenz ter- minaler Niere- ninsuffizienz sowie der Er- blindungs- und der Amputa- tionsrate	38
1997	prospektiv, randomi- siert, multi- zentrisch	39 hyper- tensive Typ 1 Diabeti- ker mit Nephropa- thie und initial pa- thologisch reduzierter GFR	2 Jahre	Stabilisierung der glomerulä- ren Filtrations- rate unabhän- gig von der Medikamen- tenklasse	40

1990	retrospektiv Fall-Kon- troll, Refe- renzgruppe	9 blinde hypertensive Typ-1-Diabetiker mit Nephropathie	2 Jahre	Verbesserung der Blutdruck- einstellung auch bei blin- den Typ-1-Dia- betikern durch Einsatz akus- tischer Blut- druck-Meßge- räte; Stabilisie- rung der GFR über mehr als zwei Jahre	34
<i>Hyper</i> 1991	tensive Typ-2- prospektiv,	Diabetiker m 100 hyper-	it erhöhter All 4 Jahre	Reduktion der	39
	kontrolliert	tensive Typ- 2-Diabeti- ker mit Mikro- bzw. Makroalbu- minurie		zerebro- und kardiovaskulä- ren Mortalität und Morbidität	
Patier	iten mit essen	zieller Hypert	onie		
1993	prospektiv, randomi- siert	200 Patienten mit arterieller Hypertonie aus zehn Arztpraxen	3 Jahre	Verbesserung der Blutdruck- einstellung; geringerer Me- dikamenten- verbrauch.	29 35
1995 1996 1997	Prospektiv, unkontrol- liert	466 Hypertonie-Patienten aus 111 Praxen der KV Westfalen- Lippe und Mecklen- burg-Vor- pommern	22 Wochen	Gewichtsre- duktion und Verbesserung der Blutdruck- einstellung; Nachweis der guten Imple- mentierbarkeit des HBSP in das primärärzt- liche Versor- gungssystem	10 11 12

a. Senkung des Mortalitäts- und Dialyserisikos bei hypertensiven Typ-1-Diabetikern mit und ohne diabetische Nephropathie durch intensivierte antihypertensive Therapie

Für eine Pilotstudie wurden zunächst 37 hypertensive Typ-1-Diabetiker, die zuvor an einem Diabetes-Behandlungsund Schulungsprogramm (DBSP) in unserer Klinik teilgenommen hatten und bei denen trotz antihypertensiver Therapie eine unzureichende Blutdruckkontrolle vorlag, rekrutiert.18 Diese Patienten hatten im Anschluss an das DBSP auch noch am HBSP teilgenommen. Als Kontrolle diente eine Gruppe von 34 hypertensiven Typ-1-Diabetikern, die nicht am HBSP teilgenommen hatten, sich hinsichtlich des Alters, der Diabetesdauer und der initialen Blutdruckwerte aber nicht von der Interventionsgruppe unterschieden. Nach einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 16 Monaten war der mittlere Blutdruck in der HBSP-Gruppe um 13 mmHg systolisch und 8 mmHg diastolisch abgefallen (von 150±20 / 91±14 mmHg auf 137±18 / 83±8 mmHg, p<0,001). Der Anteil der normotensiv eingestellten Patienten hatte sich in dieser Gruppe von 24 % auf 53 % erhöht (p<0,025). In der Kontrollgruppe hatte sich der mittlere Blutdruck dagegen nach durchschnittlich zwölf Monaten nicht signifikant verändert (von 157±15 / 91±10 mmHg auf 151±17 / 88±10 mmHg, nicht signifikant). Die Ergebnisse belegten, dass sich die Qualität der Blutdruckeinstellung hypertensiver Typ-1-Diabetiker durch eine Intensivierung der Therapie mithilfe eines HBSP erheblich verbessern ließ. Der prognostische Nutzen einer konsequenten Normalisierung des Blutdrucks bei diesen Patienten, d.h. die Reduktion der zerebro-kardiovaskulären Ereignisse, des Risikos einer terminalen Niereninsuffizienz und die Senkung der Mortalität, war bis dato nur in zwei retrospektiven Fall-Kontrollstudien beschrieben worden.<sup>19</sup>

In einer zweiten Evaluationsstudie zum HBSP konnte der prognostische Nutzen einer Blutdruckeinstellung bei diesen Patienten erstmals unter prospektiven kontrollierten Bedingungen belegt werden: 91 Typ-1-Diabetiker mit manifester diabetischer Nephropathie und Hypertonie (Proteinurie mehrfach >500 mg/24 h, Serumkreatinin < 3,0 mg/dl, Blutdruck >140/90 mmHg), die zuvor alle an einem stationären DBSP teilgenommen hatten, wurden in diese Studie aufgenommen.<sup>20</sup> 45 von ihnen nahmen anschließend auch noch an einem HBSP teil, bei den verbleibenden 46 Patienten, die vornehmlich aufgrund der weiten Entfernung ihres Wohnorts von der Klinik nicht an dem HBSP teilnehmen konnten, wurde die antihypertensive Therapie von ihren Hausärzten weitergeführt, nachdem diese in einem Arztbrief ausdrücklich auf das Bestehen einer diabetischen Nephropathie und arteriellen Hypertonie und die Notwendigkeit einer streng normotensiven Blutdruckeinstellung bei ihren Patienten hingewiesen wurden. Beide Gruppen waren initial vergleichbar hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Stoffwechselkontrolle (HbA1c) und Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance). Dagegen waren die HBSP-Teilnehmer durch eine längere Diabetesdauer und höhere initiale Blutdruckwerte gekennzeichnet. In einem 5-Jahres-Follow-up, bei dem 86 der 91 Patienten nachuntersucht werden konnten, zeigte sich auch in dieser Studie eine deutliche bessere Blutdruckeinstellung in der intensiviert behandelten Gruppe gegenüber denjenigen Patienten, die nicht an einem HBSP teilgenommen hatten. Darüber hinaus konnte nun auch gezeigt werden, dass die verbesserte Blutdruckeinstellung mit einem signifikant niedrigeren Risiko bezüglich Mortalität, Dialysepflichtigkeit und Amputation einherging (Abb. 2 A-C). Während innerhalb der fünf Jahre nur zwei (4 %) der HBSP-Teilnehmer verstarben, lag die Zahl der Todesfälle in der Kontrollgruppe bei 13 (28 %). Auch das Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz lag in der HBSP-Gruppe deutlich niedriger. Bei vier (9 %) der intensiviert und zehn (23 %) der konventionell antihypertensiv behandelten Patienten war innerhalb des Untersuchungszeitraums eine Nierenersatztherapie erforderlich geworden. Eine Progression der Nephropathie (definiert als Tod, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und/oder Anstieg des Serum-Kreatinins um mehr als 20 % gegenüber dem Ausgangswert) wurde insgesamt bei 27 % der HBSP-Teilnehmer und 59 % der konventionell behandelten Patienten beobachtet, was einer relativen Risikoreduktion (RRR) von 54 % entspricht. Auch die Progressionsrate der diabetischen Retinopathie war mit 33 % vs. 73 % in der intensiviert behandelten Gruppe bei vergleichbarer Stoffwechseleinstellung signifikant niedriger. Hinsichtlich der Medikamentenauswahl wurden in der intensiviert behandelten Gruppe signifikant häufiger kardioselektive Betablocker, aber seltener ACE-Hemmer eingesetzt. Bemerkenswert an diesen Studienergebnissen war, dass sich bei 73 % der intensiviert behandelten Patienten unter Berücksichtigung der genannten Endpunkte keinerlei Hinweise für eine Progression der Nierenfunktionseinschränkung fanden. Bei der Zehnjahres-Nachuntersuchung in dieser Studie wurden die Ergebnisse bestätigt, in der Interventionsgruppe starben während der 10-jährigen Studienphase 16 % der Patienten gegenüber 48 % in der Kontrollgruppe: die Rate der Dialvsen, Ampuationen und Erblindungen betrug in der Interventionsgruppe 26 %, 7 % und 14 %, während sie in der routinemäßig behandelten Gruppe bei 46 %, 25 % und 35 % lag.<sup>21</sup> Die katastrophale Prognose der Patienten mit Hochdruck und Diabetes lässt sich also dramatisch verbessern. Dies ist aber nicht durch ein besonderes pharmakologisches Prinzip, sondern durch eine Änderung der Gesamtstruktur der Betreuung von hypertonen Patienten möglich.

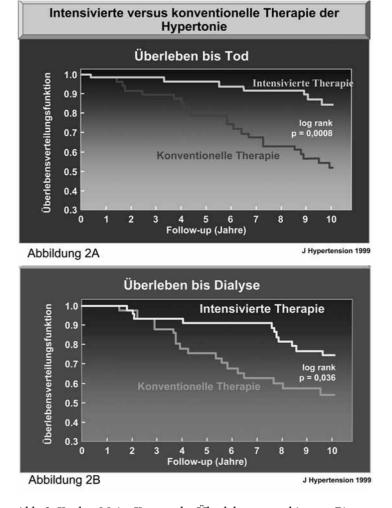
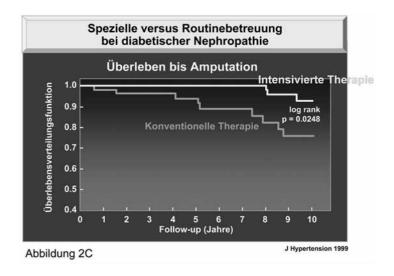


Abb. 2: Kaplan-Meier Kurven der Überlebensraten bis zum Eintreten von Tod (2 A), Dialysepflichtigkeit (2 B) oder Amputation (2 C) bei 86 hypertensiven Typ-1-Diabetikern mit manifester diabetischer Nephropathie unter intensivierter (IT, n=42) und konventioneller (KT, n=44) antihypertensiver Therapie (Sawicki et al. 1995a).



b. Völlige Hemmung der Progression der diabetischen Nephropathie bei Typ-1-Diabetikern durch intensivierte antihypertensive Therapie

In früheren Studien, in denen der Einfluss antihypertensiver Therapie auf den Verlauf der GFR (glomeruläre Filtrationsrate, ein Maß für die Nierenfunktion) bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie untersucht wurde, hatte sich bisher stets gezeigt, dass sich die Abnahme der GFR im natürlichen Krankheitsverlauf von im Mittel 10–20 ml/min/Jahr unter diesen nicht-intensivierten Therapiebedingungen auf etwa 2–9 ml/min/Jahr reduzieren (also nicht vollständig aufhalten) lässt. <sup>22</sup> Außerdem beschränkte sich die Intervention in diesen Studien auf die Blutdrucksenkung ohne begleitende Verbesserung der Stoffwechseleinstellung. In einer prospektiven randomisierten Multizenter-Studie unter Beteiligung von acht deutschen Diabeteszentren, die sich zur Deutschen Diabetes-BSP-Studiengruppe zusammengeschlossen

haben, sind wir daher der Frage nachgegangen, inwieweit sich die Progression der diabetischen Nephropathie unter einer intensivierten antihypertensiven Behandlung in Verbindung mit einer gleichzeitig bestehenden intensivierten Insulin-Therapie hemmen lässt.<sup>23</sup> 39 hypertensive Typ-1-Diabetiker (unbehandelt Blutdruckwerte über 140/90 mmHg) mit manifester diabetischer Nephropathie (Albuminurie mehrfach >300 mg/24 h) und bereits pathologisch reduzierter GFR, die zuvor sowohl an einem DBSP als auch an einem HBSP teilgenommen hatten, wurden in diese Studie eingeschlossen und über zwei Jahre verfolgt. Alle Teilnehmer führten eine intensivierte Insulintherapie durch und wurden im Durchschnitt mit 2,3 antihypertensiven Medikamenten behandelt. Bei Aufnahme in die Studie wurde die initiale GFR mittels Inulin-Clearance bestimmt. Die Blutdruckbehandlung der Patienten wurde in randomisierter Form umgestellt auf eines von drei antihypertensiven Therapieregimen, die in einer initialen Monotherapie mit einem Betablocker (Metoprolol), einem ACE-Hemmer (Ramipril) oder einem Kalziumantagonisten (Felodipin) bestanden. War die Blutdruckeinstellung am Ende der Vorlaufphase unzureichend, so konnte die Medikation in einer zweiten Stufe in jedem der drei Therapiearme um ein Schleifen-Diuretikum (Furosemid) oder einen Alpha-Rezeptoren-Blocker (Doxazosin) erweitert werden. Die Patienten wurden angewiesen, ihren Blutdruck durch Dosis-Selbstanpassung auf der Basis der zweimal täglich selbst gemessenen Werte dauerhaft auf unter 140/90 mmHg einzustellen. Das Führen einer Kontrollgruppe mit unkontrolliert hohen Blutdruckwerten wäre angesichts des inzwischen eindeutig belegten prognostischen Risikos ethisch nicht vertretbar gewesen. Während der zweijährigen Studiendauer wurden die Blutdruckwerte und die GFR (Inulin-Clearance) der Teilnehmer in sechsmonatigen Abständen kontrolliert. Während dieser Follow-up-Phase lagen die erzielten Blutdruckwerte

bei durchschnittlich 143\-14 / 88\-8 mmHg (Arztmessung) bzw. 135\-13 / 81\-7 mmHg (Selbstmessung) und der mittlere HbA1c-Wert bei 8,1 %. Nach zwei Jahren hatte sich die GFR bei 39 % der Patienten verschlechtert (definiert als Abfall der Inulin-Clearance um mehr als 1 ml/min/Jahr), bei 10 % war sie konstant geblieben und bei 51 % war sie angestiegen (Zunahme der Inulin-Clearance um mehr als 1 ml/min/ Jahr). Die Subgruppe mit Progression der GFR-Einschränkung war durch signifikant höhere initiale Blutdruckwerte und Proteinurie, jedoch nicht durch höhere HbA1c-Werte gekennzeichnet. Unterschiede zwischen den verschiedenen antihypertensiven Substanzklassen fanden sich jedoch nicht (Abb. 3). Die Studie zeigt, unseres Wissens zum ersten Mal, dass bei der überwiegenden Zahl hypertensiver Typ-1-Diabetiker mit Nephropathie durch eine gleichzeitige Intensivierung der Insulin- und antihypertensiven Therapie die Abnahme der glomerulären Filtrationsleistung als Ausdruck einer Progredienz der Nephropathie über zwei Jahre vollständig aufgehalten werden kann.

c. Blutdruck-Selbstkontrolle bei blinden Typ-1-Diabetikern mit arterieller Hypertonie und diabetischer Nephropathie

Hypertensive Typ-1-Diabetiker, deren Hochdruck die Folge einer diabetischen Nephropathie ist, zeigen häufig das Vollbild diabetesbezogener Folgeerkrankungen. Ein nicht unerheblicher Teil dieser Patienten ist infolge einer proliferativen Retinopathie hochgradig sehbehindert oder gar völlig erblindet. Hieraus resultieren naturgemäß erhebliche Beeinträchtigungen in der täglichen Durchführung der Blutzucker- und Blutdruckselbstkontrollen. Die Verfügbarkeit spezieller Messgeräte mit akustischer Wiedergabe der Messwerte ermöglicht jedoch auch bei diesen Patienten eine regelmäßige Selbstkontrolle ihrer Therapie. In einer Studie an neun blinden Typ-1-Diabetikern mit diabetischer

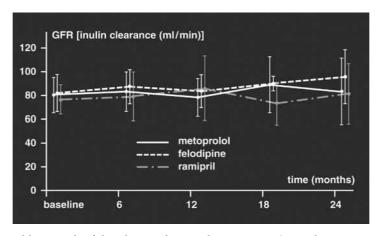


Abb. 3: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (GFR, bestimmt durch Messung der Inulin-Clearance) über zwei Jahre bei 39 intensiviert antihypertensiv behandelten Typ-1-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie unter verschiedenen antihypertensiven Therapieregimen. Bei vergleichbarer Blutdruckeinstellung ergaben sich keine Unterschiede zwischen der Therapie mit Metoprolol (durchgezogene Linie, n=18), Felodipin (gestrichelte Linie, n=9) und Ramipril (gepunktete Linie, n=12). Mittelwert \Std. (Sawicki et al. 1995b).

Nephropathie haben wir die Anwendbarkeit des HBSP in diesem speziellen Patientenkollektiv untersucht und hinsichtlich seiner Langzeitergebnisse evaluiert.<sup>24</sup> Alle neun Patienten hatten zwischen 1985 und 1987 an einem stationären DBSP teilgenommen und führten mithilfe eines akustischen Blutzuckermessgerätes (Petita Audio, Medistron, Großbritannien) eine intensivierte Insulintherapie durch. Obwohl jeder Patient bereits mit antihypertensiven Medikamenten behandelt wurden, lag bei keinem eine zufriedenstellende Blutdruckeinstellung vor. Die Teilnahme am HBSP erfolgte gemeinsam mit nicht sehbehinderten Patienten. Die Blutdruckselbstmessungen erfolgten wie

bereits die Kontrollen des Blutzuckers mittels eines akustischen Spezialgerätes (Prestige-Boso, Boso, Jungingen, Deutschland). Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 27 Monaten wurden alle Patienten nachuntersucht und mit einer Kontrollgruppe von 13 hypertensiven Typ-1-Diabetikern mit vergleichbarem Nephropathie-Stadium verglichen, bei denen jedoch keine Sehbehinderung vorlag und die nicht an dem HBSP teilgenommen hatten. In der Gruppe der blinden Patienten zeigte sich eine Blutdruckreduktion von 150±14 / 99±14 mmHg auf 140±14 / 92±9 mmHg (p<0.05). Serumkreatinin und Kreatinin-Clearance waren über den Beobachtungszeitraum stabil, die Proteinurie ging von 3,2 g/24 h auf 1,4 g/24 h zurück. Keiner der Patienten verstarb oder wurde dialysepflichtig. In der Kontrollgruppe war es am Ende einer 34-monatigen Nachbeobachtungszeit zu einem Anstieg des mittleren Blutdrucks von 143±19 / 87±11 mmHg auf 160±28 / 95±13 mmHg gekommen (nicht signifikant), das Serumkreatinin war signifikant angestiegen, und bei vier (31 %) der Patienten war eine Nierenersatztherapie erforderlich geworden. Diese Ergebnisse belegen, dass mithilfe eines geeigneten Trainings und spezieller Messgeräte auch bei blinden antihypertensiv behandelten Typ-1-Diabetikern eine langfristige Einstellung des Blutdrucks auf normotensive Werte möglich ist.

d. Zerebro- und kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie und erhöhter Eiweißausscheidung im Urin

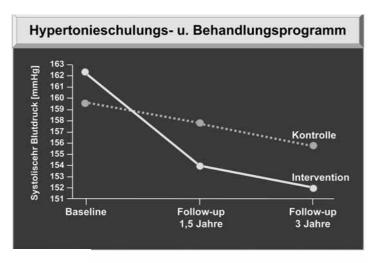
Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes, bei dem sich die arterielle Hypertonie meist als Folge einer diabetischen Nephropathie und damit erst nach langjähriger Diabetesdauer entwickelt, weist ein Großteil der Typ-2-Diabetiker bereits bei Diabetesmanifestation erhöhte Blutdruckwerte auf.

Das ohnehin erhöhte zerebro- und kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko dieser Patienten wird durch eine begleitende Hypertonie noch einmal um das Zweibis Vierfache gesteigert. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie nimmt dabei mit fortschreitendem Krankheitsverlauf zu und beträgt nach Gall bei normoalbuminurischen Patienten 48 %, bei mikroalbuminurischen 68 % und bei makroalbuminurischen Patienten sogar 85 %.25 Das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhter Albuminurie oder Proteinurie besonders hoch. Bei diesem Patientenkollektiv ist daher eine konsequente normotensive Blutdruckeinstellung von enormer prognostischer Bedeutung. In unserer Klinik wird allen Typ-2-Diabetikern, bei denen anlässlich eines stationären Diabetes-BSP ein unkontrollierter Hypertonus und eine erhöhte renale Eiweißausscheidung festgestellt werden, angeboten, im Anschluss an die Diabetesschulung an unserem ambulanten HBSP teilzunehmen. Die HBSP-Teilnahme erfolgt dabei gemeinsam mit hypertensiven Typ-1-Diabetikern, d.h. das Programm ist für beide Diabetestypen identisch. In einer Follow-up-Untersuchung haben wir die Langzeit-Ergebnisse des HBSP für eine Gruppe hypertensiver Typ-2-Diabetiker mit Mikro- und Makroproteinurie erfasst.<sup>26</sup> Eine konsekutive Gruppe von 100 Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem Blutdruck (mind. drei Messwerte an zwei aufeinanderfolgenden Tagen >160/95 mmHg) und erhöhter Proteinausscheidung (mehrfach >60 mg/24 h), die zwischen 1984 und 1990 in unserer Klinik an einem stationären Diabetes-BSP teilgenommen hatten, wurden rekrutiert. Dabei wurden 50 Patienten erfasst, die poststationär an einem HBSP teilgenommen hatten, und 50 Patienten, die - vorwiegend aus geografischen Gründen - antihypertensiv von ihren Hausärzten weiterbehandelt wurden. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer bezüglich Diabetes und

Hypertonie, Serumlipiden, HbA1c und Kreatinin-Clearance. Dagegen war die HBSP-Gruppe charakterisiert durch höhere Ausgangs-Blutdruckwerte, eine stärkere initiale Proteinurie und durch einen höheren Anteil an Rauchern, Zudem hatten in dieser Gruppe bereits signifikant mehr Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Nach einer mittleren Nachuntersuchungs-Dauer von vier Jahren war es in der intensiviert behandelten HBSP-Gruppe zu einer durchschnittlichen Reduktion der Blutdruckwerte um 12,7 / 8,4 mmHg gekommen, während sich der mittlere Blutdruck in der Kontrollgruppe praktisch nicht veränderte. Die Zahl der pro Patient verordneten antihypertensiven Präparate ging dabei trotz der Blutdrucksenkung in der HBSP-Gruppe zurück, während sie bei den konventionell behandelten Patienten anstieg (p<0,01). Letzteres wäre durch eine Verbesserung der Einnahme-Compliance nach der Teilnahme am HBSP, eine Optimierung der Dosisverteilung der antihypertensiven Medikamente aufgrund der Blutdruckselbstmessung, aber auch durch eine konsequentere Befolgung der nichtmedikamentösen Maßnahmen zu erklären. In der Kaplan-Meier-Auswertung zeigt sich, dass die intensiviert behandelten Teilnehmer trotz des höheren initialen Risikos eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum Eintritt eines kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignisses hatten als die konventionell behandelten Kontrollpersonen. Unterschiede in der Kreatinin-Clearance oder der Proteinurie ergaben sich in dieser Studie - im Gegensatz zu den Studien an Typ-1-Diabetikern – nicht.

e. Ergebnisse des HBSP bei Patienten mit essenzieller Hypertonie in der hausärztlichen Praxis

Auch bei hypertensiven Patienten ohne begleitenden Diabetes mellitus, also bei der großen Zahl der Patienten mit essenzieller Hypertonie, konnte in der Vergangenheit eindeutig belegt werden, dass sich das Risiko für zerebrale und kardiovaskuläre Ereignisse durch eine konsequente antihypertensive Therapie um 25-40 % senken lässt.<sup>27</sup> Die wesentlichen Ursachen für die noch immer unzureichende Kontrolle des Bluthochdrucks auf Bevölkerungsebene kommen in der viel zitierten sog. "Viertel-Regel" zum Ausdruck: Schätzungen zufolge ist der hohe Blutdruck in der Bundesrepublik bei einem Viertel der Hypertoniker gar nicht bekannt und bei einem weiteren Viertel zwar bekannt, wird aber nicht behandelt. Von den verbleibenden 50 % behandelter Hypertoniker ist der Blutdruck bei der wiederum der Hälfte trotz medikamentöser Therapie nicht ausreichend kontrolliert. Da die Betreuung der Patienten mit essenzieller Hypertonie aber vornehmlich eine Domäne der primärärztlichen Versorgung ist, wurde das in unserer Klinik entwickelte HBSP auch im niedergelassenen Bereich, und zwar zunächst versuchsweise in fünf deutschen Arztpraxen, implementiert und im Vergleich zu fünf Kontroll-Praxen langfristig evaluiert. 28 Das Projekt bestand aus drei Phasen. In der ersten Phase wurde die Blutdruckmessung in allen teilnehmenden Praxen gemäß den Richtlinien der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks durch einen dreistündigen Blutdruck-Messkurs, an dem sowohl die Ärzte als auch das medizinische Hilfspersonal teilnahmen, standardisiert. Danach wurde in randomisierter Weise in fünf der zehn teilnehmenden Praxen das HBSP eingeführt. Hierzu nahmen die Ärzte und ihre Helferinnen an einem 20-stündigen Seminar teil. Jede HBSP-Praxis erhielt entsprechendes Schulungsmaterial in Form von Selbstmessgeräten und Fragekärtchen für die Patienten sowie einem Set von 26 Großformat-Postern und für jede Unterrichtseinheit entsprechende Unterrichtskarten für die schulenden Praxis-Mitarbeiter. Die anderen fünf Praxen wurden instruiert, ihre Hypertoniepatienten ohne das HBSP bestmöglich zu betreuen. Schließ-



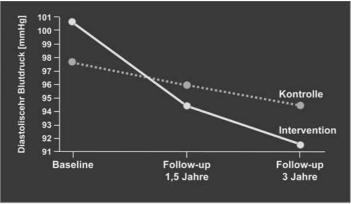


Abb. 4: Verlauf der systolischen (4 A, oben) und diastolischen (4 B, darunter) Blutdruckwerte über 1,5 und drei Jahre bei 141 Patienten mit essenzieller Hypertonie. 74 Patienten (durchgezogene Linie) waren in Praxen hausärztlich betreut worden, in denen das HBSP eingeführt war und 67 (gestrichelte Linie) wurden in Praxen betreut, die ihre Hypertonie-Patienten konventionell antihypertensiv betreuten (Parving / Hommel 1989).

lich wurden aus jeder der zehn Praxen 20 hypertone Patienten mit unkontrollierten Blutdruckwerten nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. In der zweiten und dritten Phase dieser Studie wurden diese Patienten dann nach anderthalb bzw. drei Jahren durch entsprechende Durchsicht der Karteikarten nachuntersucht. Die Langzeitergebnisse dieser Studie wurden nach einer Laufzeit von anderthalb Jahren<sup>29</sup> und drei Jahren<sup>30</sup> veröffentlicht. Insgesamt kam es nach drei Jahren bei den 74 nachuntersuchten Patienten der fünf HBSP-Praxen zu einer mittleren Blutdruckreduktion von 9 mmHg gegenüber 3 mmHg bei den 67 erfassten Patienten aus den fünf Kontroll-Praxen (p<0,05) (Abb. 4 A und B). Wie bereits in der Studie an den hypertensiven Typ-2-Diabetikern war die bessere Blutdruckeinstellung bei den Patienten, die an dem HBSP teilgenommen hatten, auch in dieser Studie mit einer signifikant geringeren Zahl eingenommener Antihypertensiva und auch mit einem selteneren Wechsel der antihvpertensiven Medikation verbunden.

## 4. Implementierung des HBSP in das deutsche Gesundheitswesen

Die Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. weist angesichts des nachgewiesenen Langzeiterfolges des HBSP seit Langem auf die Bedeutung der Patientenedukation in der Therapie der essenziellen Hypertonie hin. In einem kürzlich abgeschlossenen, vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Modellprojekt, das die Hochdruckliga in Zusammenarbeit mit unserer Klinik und dem Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung durchgeführt hat, wurde die Frage untersucht, inwieweit sich das HBSP auch in die vertragsärztliche Versorgung implementieren lässt.<sup>31</sup> In 111 Praxen im Bereich der Kassenärztlichen Vereinigungen

Westfalen-Lippe und Mecklenburg-Vorpommern wurden insgesamt 466 hypertone Patienten mit unzureichender Blutdruckeinstellung unter hausärztlichen Bedingungen geschult. Der Blutdruck konnte bei diesen Patienten im Mittel um 10 / 5 mmHg gesenkt werden; die HBSP-Teilnahme war von einer signifikanten Gewichtsreduktion begleitet. Die Hausärzte, die sich an dem Projekt beteiligten, waren mit dem Programm und seiner Durchführung sehr zufrieden: 81 % bewerteten das HBSP abschließend mit der Note "sehr gut".32

Die Deutsche Hochdruckliga fordert nun angesichts dieser Ergebnisse, in Analogie zu den inzwischen bundesweit in die vertragsärztliche Versorgung eingeführten Behandlungs- und Schulungsprogrammen für Diabetiker auch eine vergleichbar strukturierte Hypertonie-Schulung für Patienten mit essenzieller Hypertonie in den kassenärztlichen Bereich einzuführen.<sup>33</sup> Derzeit werden bundesweit Ausbildungsseminare in Zusammenarbeit mit dem VDBD (Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V.) durchgeführt, in denen Ärzte und Arzthelferinnen in Aufbau, Planung und Durchführung des HBSP eingewiesen werden.

## 5. Schlussbemerkungen und Ausblick

Die dargestellten Ergebnisse der umfangreichen Evaluations-Studien belegen, dass sich durch das beschriebene strukturierte Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramm und die damit angestrebte Intensivierung der antihypertensiven Therapie entscheidende Verbesserungen in der Blutdruckeinstellung erzielen lassen. Diese Verbesserung beruht auf einer engmaschigeren Kontrolle der Blutdruckwerte durch regelmäßige Selbstmessung mit der Möglichkeit entsprechender Dosisanpassungen durch den

Patienten. Durch entsprechende Patientenedukation wird mit diesem Programm eine langfristige Verbesserung der Compliance zur medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapie erreicht, die sich in einer signifikanten Reduktion der benötigten antihypertensiven Medikamente manifestiert. Neben der Verbesserung der Blutdruckeinstellung wurde in der Evaluation auch eine Reduktion der durch die Hypertonie begünstigten Folgeerkrankungen (wie zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse und eine Progression der diabetischen Nephropathie) dokumentiert.

Auch die Deutsche Diabetes-Gesellschaft hat in ihren 1994 gemeinsam mit der Deutschen Hochdruckliga verabschiedeten Richtlinien bzw. "Empfehlungen für die Behandlung des Hochdrucks bei Diabetes" ausdrücklich auf die Bedeutung der Patientenedukation im langfristigen Management des hypertensiven Diabetikers hingewiesen. Wörtlich heißt es: "Eine erfolgreiche Therapie des Bluthochdrucks erfordert ganz besonders bei chronisch kranken Diabetikern eine enge vertrauensvolle Zusammenarbeit von Arzt und Patient. Umfangreiche Aufklärung und Einbeziehung der Blutdruckselbstmessung in die Therapiekontrolle stellen die Basis für eine engagierte Mitarbeit des Patienten dar (...) Durch aktive Einbeziehung des Patienten (und insbesondere auch die effektive Schulung) in die Behandlung seiner Erkrankung kann erfahrungsgemäß eine höhere Compliance erreicht werden. "34

Es wäre wünschenswert, dass die derzeitigen Bestrebungen darin resultieren, diesen in der Langzeittherapie so erfolgreichen Therapieansatz zukünftig flächendeckenden in der Therapie der arteriellen Hypertonie umzusetzen. Für die Diabetologie gilt dies im Besonderen, ist doch die arterielle Hypertonie ihr häufiger Wegbegleiter und die Patientenedukation ihr ureigenstes Therapieprinzip.

#### Literatur

- Andersen, A. R. / Sandahl Christiansen, J. / Andersen, J. K. / Kreiner, S. / Deckert, T.: Diabetic nephropathy in type I (insulin dependent) diabetes: an epidemiological study. In: Diabetologia 25 (1983), 496–501.
- Assal, J. / Mühlhauser, I. / Pernet, A. / Gfeller, R. / Jörgens, V. / Berger, M.: Patient education as the basis for diabetes care in clinical practice and research. In: Diabetologia 28 (1985), 602–613.
- Berger, M. / Mühlhauser, I.: Implementation of intensified insulin therapy a European perspective. In: Diabetic Medicine 12 (1985), 201–208.
- Berger, M.: Die Geschichte der Insulintherapie. In: Diabetes und Stoffwechsel 2 (1993), 315–319.
- Bouchardat, A.: De la glycosurie ou diabète sucré: son traitement hygienique. Paris 1875.
- *Christlieb, A. R. / Warram, J. A. / Krolewski, A. S. et al.*: Hypertension: the major risk factor in juvenile onset insulin-dependent diabetics. In: Diabetes 30 (1981) (Supplement 2), 90–96.
- Collins, R. / Peto, R. / Mac Mahon, S. et al.: Blood pressure, stroke and coronary artery disease, part II: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. In: Lancet 335 (1990), 827–838.
- Curb, J.D. / Pressel, S.L. et al.: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. In: Journal of the American Medical Association 276 (1996), 1886–1892.
- Gall, M. A. / Rossing, P. / Skott, P. / Damsbo, P. / Vaag, A. / Bech, K. et al.: Prevalence of micro- and macroproteinuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. In: Diabetologia 34 (1991), 655–661.
- Grüßer, M. / Lohmann, F. W. / Jörgens, V.: Hypertonie Behandlungs- und Schulungsprogramm für die Arztpraxis. In: Allgemeinarzt 17 (1995), 2040–2048.
- Grüßer, M. / Lohmann, F. W. / Jörgens, V.: Erfolgreiche Implementierung des Hypertonieprogramms für die Arztpraxis. In: Allgemeinarzt 18 (1996), 2010–2016.

- Grüßer, M. / Hartmann, P. / Schlottmann, N. / Lohmann, F. W. / Sawicki, P. T. / Jörgens, V.: Structured patient education for outpatients with hypertension in general practice: a model project in Germany. In: Journal of Human Hypertension 11 (1997), 501–506.
- *Hasslacher, C. / Ritz, E. / Wahl, P. / Michael, C.:* Similar risk of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. In: Nephrology, Dialysis, Transplantation 4 (1989), 859–863.
- Haynes, R. B. / Sackett, D. L. / Gibson, E. S. / Taylor, D. W. / Hackett, B. C. / Roberts, R. S. / Johnson, A. L.: Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. In: Lancet 1976/I, 1265–1268.
- Herbert, P. R. / Fiebach, N. H. / Eberlein, K. A. / Taylor, J. O. / Hennekens, C. H.: The community-based randomized trials of pharmacologic treatment of mild-to-moderate hypertension. In: American Journal of Epidemiology 127 (1988), 581–590.
- Jörgens, V. / Grüßer, M. / Bott, U. / Mühlhauser, I. / Berger, M.: Effective and safe translation of intensified insulin therapy to general internal medicine departments. In: Diabetologia 36 (1993), 99–105.
- *Joslin, E. P. / Gray, H. / Root, F.:* Insulin in hospital and home. In: Journal of Metabolic Research 2 (1922/23), 651–699.
- Kolloch R.: Patientenschulung bei Hypertonie: Erfolgreiches Modellprojekt. In: Deutsches Ärzteblatt 94 (1997), C831–832.
- Kronsbein, P. / Jörgens, V. / Mühlhauser, I. / Scholz, V. / Venhaus, A. / Berger, M.: Evaluation of a structured treatment and teaching programme on non insulin dependent diabetes. In: Lancet 1988/II, 1407–1411.
- Lewis, E. J. / Hunsicker, L. G. / Bain, R. P. / Rohde, R. D.: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. In: New England Journal of Medicine 329 (1993), 1456–1462.
- Mac Mahon, S. / Cutler, J. A. / Furberg, C. D. / Payne, G. H.: The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized controlled trials. In: Progress in Cardiovascular Diseases 29 (1986), (Supplement 1), 99–118.

- Mancia, G. / Sega, R. / Milesi, C. / Cesana, G. / Zanchetti. A.: Blood-pressure control in the hypertensive population. In: Lancet 349 (1997), 454–457.
- Mathiesen, E. R. / Borch-Johnsen, K. / Jensen, D. V. / Deckert, T.: Improved survival in patients with diabetic nephropathy. In: Diabetologia 32 (1989), 884–886.
- Mayo, P. H. / Richman, J. / Harris, W.: Results of a program to reduce admissions for adult asthma. In: Annals of Internal Medicine 112 (1990), 864–871.
- *Mogensen, C. E.:* Diabetic renal disease: The quest for normotension and beyond. In: Diabetic Medicine 12 (1995), 756–769.
- Mühlhauser, I. / Bruckner, I. / Berger, M. / Cheta, D. / Jörgens, V. / Ionescu, C. et al.: Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine managment of type 1 (insulin dependent) diabetes. In: Diabetologia 30 (1987), 681–690.
- Mühlhauser, I. / Sawicki, P. T. / Didjurgeit, U. / Jörgens, V. / Berger, M.: Uncontrolled hypertension in type I diabetic patients: assessment of patients' desires about treatment and improvement of blood pressure control by a structured treatment and teaching programme. In: Diabetic Medicine 5 (1988), 693–698.
- Mühlhauser, I. / Sulzer, M. / Berger, M.: Quality assessment of diabetes care according to the recommendations of the St. Vincent Declaration: a population based study in a rural area of Austria. In: Diabetologia 35 (1992), 884–886.
- Mühlhauser, I. / Sawicki, P. T. / Didjurgeit, U. / Jörgens, V. / Trampisch, H. J. / Berger, M.: Evaluation of a structured treatment and teaching programme on hypertension in general practice. In: Clinical and Experimental Hypertension 15 (1993), 125–142.
- Mühlhauser, I.: Verbesserung der Behandlungsqualität der chronischen Krankheiten Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Asthma bronchiale durch strukturierte Therapie- und Schulungsprogramme. München 1994.
- *Mühlhauser, I. / Didjurgeit, U. / Sawicki, P. T.:* Wie behandle ich meinen Bluthochdruck. Mainz <sup>3</sup>1997.
- Parving, H. H. / Hommel, E.: Prognosis in diabetic nephropathy. In: British Medical Journal 299 (1989), 230–233.

- *Psaty, B. M. / Smith, N. L. et al.*: Health outcomes associated with antihypertensie therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. In: Journal of the American Medical Association 277 (1997), 739–745.
- Sawicki, P. T. / Didjurgeit, U. / Mühlhauser, I. / Heinemann, L. / Berger, M.: Near-normotension and near-normoglycaemia in blind type 1 diabetic patients with overt diabetic nephropathy. In: Journal of Diabetic Complications 4 (1990), 179–183.
- Sawicki, P.T. / Mühlhauser, I. / Didjurgeit, U. / Reimann, M. / Jörgens, V. / Bender, R. / Berger, M.: Strukturoptimierung der antihypertensiven Therapie Langzeitergebnisse einer randomisierten prospektiven Studie in Arztpraxen. In: Deutsches Ärzteblatt 90 (1993a), A1736–1741.
- Sawicki, P. T. / Mühlhauser, I. / Didjurgeit, U. / Berger, M.: Improvement of hypertension care by a structured treatment and teaching programme. In: Journal of Human Hypertension 7 (1993b), 571–573.
- Sawicki, P. T. / Mühlhauser, I. / Didjurgeit, U. / Baumgartner, A. / Bender, R. / Berger, M.: Intensified antihypertensive therapy is associated with improved survival in type 1 diabetic patients with nephropathy. In: Journal of Hypertension 13 (1995a), 933–938.
- Sawicki, P. T. / Mühlhauser, I. / Didjurgeit, U. / Reimann, M. / Bender, R. / Berger, M.: Mortality and morbidity in treated hypertensive type 2 diabetic patients with micro- or macroproteinuria. In: Diabetic Medicine 12 (1995b), 893–898.
- Sawicki, P. T. (for the German Diabetes Teaching and Treatment Programmes Study Group): Stabilisation of glomerular filtration rate over two years in patients with diabetic nephropathy under intensified therapy regimes. In: Nephrology, Dialysis, Transplantation 12 (1997), 1890–1899.
- Schäfers, R. F. / Mehnert, H. / Ritz, E. / Phillip, T. (für die Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e. V. und die Deutsche Diabetes-Gesellschaft): Empfehlungen für die Behandlung des Hochdrucks bei Diabetes. In: Diabetes und Stoffwechsel 3 (1994), 364–372.

- Standl, E. / Stiegler, H. / Roth, R. / Schulz, K. / Lehmacher, W.: On the impact of hypertension on the prognosis of NIDDM: results of the Schwabing GP-Program. In: Diabetes & Metabolism 15 (1989), 352–358.
- Starostina, E. G. / Antsiverov, M. / Galstyan, G. R. / Trautner, C. / Jörgens, V. / Bott, U. / Mühlhauser, I. / Berger, M. / Dedov, I.: Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus in Moscow blood glucose versus urine glucose self-monitoring. In: Diabetologia 37 (1994), 170–176.
- Stolte, K.: Die Behandlung zuckerkranker Kinder. In: Pro Medico 17 (1948), 181–184.
- 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. In: Preventive Medicine 14 (1985), 312–335.
- The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group: Education level and 5-year all cause mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Programm. In: Hypertension 9 (1987), 641–646.
- The Hypertension in Diabetes Study Group: Hypertension in diabetes study: 1. Prevalence of hypertension in newly presenting type II diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. In: Journal of Hypertension 11 (1993a), 309–317.
- The Hypertension in Diabetes Study Group: Hypertension in Diabetes Study: 2. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type II diabetic patients. In: Journal of Hypertension 11 (1993b), 319–325.
- Trocha, A. K. / Schmidtke, C. / Didjurgeit, U. / Mühlhauser, I. / Bender, R. / Berger, M. / Sawicki, P. T.: Intensified antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: Mortality and morbidity results of a prospective controlled 10 years study. In: Journal of Hypertension 17 (1999), 1497–1503.

#### Anmerkungen

- <sup>1</sup> Berger 1993; Bouchardat 1875; Joslin et al. 1922/23; Stolte 1948.
- <sup>2</sup> Assal et al. 1985.
- <sup>3</sup> Kronsbein et al. 1988; Mühlhauser et al. 1987.
- <sup>4</sup> Berger / Mühlhauser 1985; Jörgens et al. 1993; Starostina et al. 1994.
- <sup>5</sup> Mayo et al. 1990; Mühlhauser 1994.
- <sup>6</sup> Andersen et al. 1983; Hasslacher et al. 1989.
- <sup>7</sup> Standl et al. 1989; The Hypertension in Diabetes Study Group 1993a.
- <sup>8</sup> Christlieb et al. 1981; The Hypertension in Diabetes Study Group 1993b.
- <sup>9</sup> Gall et al. 1991; Herbert et al. 1988; Mac Mahon et al. 1986; Psaty et al. 1997.
- 10 Sawicki et al. 1995a; Trocha 1999.
- <sup>11</sup> Curb et al. 1996; The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group 1985.
- 12 Mühlhauser et al. 1992.
- <sup>13</sup> Mancia et al. 1997; The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group 1987.
- <sup>14</sup> Mühlhauser et al. 1988.
- 15 Mühlhauser et al. 1988.
- 16 Mühlhauser 1994.
- <sup>17</sup> Mühlhauser et al. 1997.
- 18 Sawicki et al. 1993b.
- <sup>19</sup> Mathiesen et al. 1989; Parving / Hommel 1989.
- <sup>20</sup> Sawicki et al. 1995a; Trocha 1999.
- <sup>21</sup> Trocha 1999.
- <sup>22</sup> Lewis et al. 1993; Mogensen 1995; Parving / Hommel 1989.
- <sup>23</sup> Sawicki 1997.
- <sup>24</sup> Sawicki et al. 1990.
- <sup>25</sup> Gall et al. 1991.
- <sup>26</sup> Sawicki et al. 1995b.
- $^{27}$  Kronsbein et al. 1988; Lewis et al. 1993; Mac Mahon et al. 1986; Mancia et al. 1997.
- <sup>28</sup> Mühlhauser et al. 1993; Sawicki et al. 1993a.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Mühlhauser et al. 1993.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Sawicki et al. 1993a.

<sup>31</sup> Grüßer et al. 1995; Grüßer et al. 1996; Grüßer et al. 1997.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Grüßer et al. 1997.

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> Kolloch 1997.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Schäfers et al. 1994.