

**Effektivität des PROSIT[®]-Interventionsprogramms in
Bezug auf die Blutglukoseeinstellung
bei Typ 2-diabetischen Patienten**

Johanna Walter

Aus der Medizinischen Klinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. M. Reincke

Effektivität des PROSIT[®]-Interventionsprogramms in Bezug auf die
Blutglukoseeinstellung bei Typ 2-diabetischen Patienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johanna Walter

aus

Augsburg

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Landgraf

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. U. Dendorfer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. W. Piehlmeier

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2005

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1 Diabetes als komplexe chronische Erkrankung	3
1.2 Probleme in der Versorgung der Patienten mit Diabetes	5
1.3 Kostensituation.....	6
1.4 Studien und Leitlinien	8
1.5 Disease Management als neues Versorgungselement in der Bundesrepublik Deutschland.....	9
1.6 PROSIT® als erstes Disease Management-Programm	11
1.7 Ziel dieser Arbeit.....	13
2. Methodik.....	14
2.1 Strukturiertes Vorgehen in PROSIT®	14
2.1.1 Früherkennung von Hochrisikopatienten	16
2.1.2 Strukturierte Betreuung gemäß Praxishandbuch.....	17
2.1.3 Daten- und Qualitätsmanagement	19
2.2 Patientenkollektiv	22
2.3 Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse.....	26
3.1 Analyse von HbA1c-Mittelwerten, Anteil der Patienten in Ziel- und Risikobereich und Art der Therapie im Zeitverlauf	26
3.1.1 HbA1c-Werte im Verlauf.....	26
3.1.2 Anteil der Patienten im HbA1c-Zielbereich.....	29
3.1.3 Anteil der Patienten im HbA1c-Risikobereich.....	33
3.1.4 Art der Diabetestherapie im Zeitverlauf.....	37
3.2 Detailanalysen zur Effektivität der Diabeteseinstellung bei diabetischen Hochrisiko-Patienten.....	41
3.2.1 Verteilung der einzelnen Klassen oraler Antidiabetika.....	41
3.2.2 Anzahl der oralen Antidiabetika im Verlauf bei ausschließlich mit OAD behandelten Patienten.....	44

3.2.3	Anzahl der Insulin-Injektionen im Verlauf bei mit Insulin behandelten Patienten.....	47
3.2.4	Detailanalyse im Hinblick auf Erreichen des Zielbereichs in Quartal 1 und 2.....	51
3.2.5	Detailanalyse im Hinblick auf antidiabetische Therapie in Quartal 1 und 2 .	60
4.	Diskussion.....	66
4.1	Patientenkollektiv.....	67
4.2	Verlauf der HbA1c-Werte.....	68
4.3	Vergleich der Diabetestherapie im PROSIT [®] -Projekt mit anderen Studien.....	72
4.3.1	Therapie mit ausschließlich Diät.....	72
4.3.2	Therapie mit ausschließlich oralen Antidiabetika.....	74
4.3.3	Therapie mit OAD und Insulin.....	80
4.3.4	Therapie mit Insulin	81
5.	Zusammenfassung	84
6.	Literaturverzeichnis	86
7.	Anhang.....	95
8.	Danksagung.....	128
9.	Lebenslauf	129

1. Einleitung

1.1 Diabetes als komplexe chronische Erkrankung

Die Prävalenz des Diabetes mellitus variiert stark in Abhängigkeit von geographischen und ethnischen Bedingungen und vom Alter der Bevölkerung. In den westlichen Industrieländern kann von einer mittleren Häufigkeit von 2,5 bis 8 % ausgegangen werden, in Deutschland liegt sie bei 5 bis 9 % mit steigender Tendenz (45,75,79). Eine Geschlechtsdominanz fehlt, allerdings kann die Prävalenz alters- (über 65 Jahre > 14 %) und populationsabhängig (z.B. Pima-Indianer in den USA > 50 %) wesentlich höher sein. Der relative Anteil des Typ 2-Diabetes an der Gesamtprävalenz beträgt 85 bis 90 % (75).

Weltweit ist davon auszugehen, dass die Zahl der Erwachsenen mit Diabetes 239 Millionen im Jahr 2010 (gleichbedeutend mit einer Verdopplung gegenüber 1994) und 300 Millionen im Jahr 2025 betragen wird (53,67); daher ist das weltweite Therapiemanagement des Diabetes ein wichtiger erster Schritt im Hinblick auf Prävention und Kontrolle (53).

Das Schicksal des diabetischen Patienten wird vorwiegend durch die Entwicklung chronischer Komplikationen bestimmt; hierzu gehören die diabetesspezifische Mikroangiopathie (Retino- und Nephropathie), die Polyneuropathie und die diabetesassoziierte Makroangiopathie (pAVK, koronare Herzkrankheit, zerebrale Durchblutungsstörung). Kardiovaskuläre Komplikationen stellen hierbei die Haupttodesursache bei Patienten mit Diabetes dar (17,55,75,97). Dagegen sind die früher meist zum Tode führenden akuten Komplikationen in den westlichen Ländern selten geworden. Zu diesen zählen das ketoazidotische und das hyperosmolare Koma als Formen der hyperglykämischen Entgleisung auf der einen und die Hypoglykämie auf der anderen Seite.

Eine typische Folgeerkrankung des Diabetes ist die Retinopathie; sie ist die führende Ursache für Neuerblindungen in den westlichen Ländern und entwickelt sich bei etwa 90 % aller diabetischen Patienten innerhalb der ersten 15 Jahre nach Krankheitsmanifestation. In Deutschland erblinden jährlich ca. 6000 Patienten mit Diabetes (63). Nach 20-jähriger Diabetesdauer findet man bei 24 % der Typ 2-diabetischen Patienten eine proliferative Retinopathie; im selben Zeitraum ist bei älteren Patienten eine Makulopathie erkennbar (75).

Die diabetische Nephropathie führt bei 30 bis 40 % aller Menschen mit Typ 2-Diabetes zur Nephropathie mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) bei einer erheblichen Zahl von Patienten. 35 bis 50 % der 45000 derzeit in Deutschland dialysepflichtigen Patienten sind an Diabetes erkrankt (ca. 90 % Typ 2-Diabetes) (75).

Mindestens bei 20 bis 40 % der Patienten mit Diabetes besteht eine symptomatische Polyneuropathie mit Schmerzen, Taubheitsgefühl und Parästhesien. Die kausale Behandlung der diabetischen Polyneuropathie besteht in einer optimalen Stoffwechselkontrolle (75,88).

Gangrän und Amputationen sind bei Menschen mit Diabetes 30- bis 50-mal häufiger als bei Nichterkrankten. Circa 70 % der ungefähr 30000 jährlich in Deutschland durchgeführten Amputationen entfallen auf diabetische Patienten im Alter von über 45 Jahren. Verantwortlich für die Fußläsionen sind komplexe neuropathische (sensormotorische plus autonome), rein vaskuläre oder neurologisch-vaskuläre Störungen (75).

Als Todesursache wird Diabetes in der Regel unterschätzt, da die Mehrzahl der Patienten nicht am Diabetes selbst, sondern an dessen Spätkomplikationen verstirbt (63).

Die Haupttodesursachen bei diabetischen Patienten sind in ca. 75 % der Fälle makroangiopathische Komplikationen (53 % kardial, 12 % zerebrovaskulär und 9 % renal) (17,55,75,97). Die Arteriosklerose der Extremitäten spielt aufgrund der damit verbundenen Häufung von Gangrän und Amputationen eine wichtige medizinische und sozioökonomische Rolle. Das Risiko einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden ist bei diabetischen Patienten auf das Zwei- bis Vierfache gesteigert, das Herzinsuffizienzrisiko auf das Vier- bis Sechsfache und die Inzidenz der pAVK ist mindestens 10-fach erhöht (75); ein Anstieg des HbA1c-Wertes um 1 % bedeutet eine Zunahme des pAVK-Risikos um 28 % (10).

Insgesamt ist die Lebenserwartung von Patienten mit Typ2-Diabetes vermindert (82,85,97,102). Es besteht hierbei ein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutglukosespiegels und der Mortalität (41,91); eine Reduktion des HbA1c-Wertes um 1 % bedeutet einen Rückgang des Mortalitätsrisikos um 21 %, das Risiko für einen Myokardinfarkt sinkt um 14 % und das für mikrovaskuläre Komplikationen um 37 % (91).

Des weiteren steigt die diabetesassoziierte Mortalität mit zunehmendem Alter der Patienten (18) und auch mit zunehmender Albuminausscheidung im Urin (35).

Für Entstehung und Progression diabetischer Folgeschäden sind neben anderen Stoffwechselveränderungen Dauer und Grad der Hyperglykämie und eine arterielle Hypertonie von essentieller Bedeutung. Da bei bis zu 30 % der Typ 2-diabetischen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Spätfolgen nachgewiesen werden können, ist eine normnahe Diabeteseinstellung anzustreben (41,55,67). Das niedrigste Risiko für diabetische Komplikationen besteht bei einer Einstellung des HbA1c-Wertes auf Werte <6,0 % (91). Um genannten Komplikationen vorzubeugen, müssen jedoch auch andere potentiell modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Adipositas behandelt und Nikotinkonsum reduziert werden (10,17).

1.2 Probleme in der Versorgung der Patienten mit Diabetes

Wie bereits unter 1.1 beschrieben existieren mit der diabetesspezifischen Mikroangiopathie (Retino- und Nephropathie), der Polyneuropathie und der diabetesassoziierten Makroangiopathie und daraus resultierend u.a. Erblindung, Nierenversagen und Amputationen, eine Vielzahl von Spätkomplikationen des Diabetes mellitus. Viele dieser Komplikationen wären vermeidbar oder zumindest reduzierbar, was nicht nur einen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität diabetischer Patienten bedeuten würde, sondern auch erhebliche sozioökonomische Konsequenzen hätte (57).

Unabdingbare Voraussetzung hierfür ist eine optimale interdisziplinäre Betreuung der diabetischen Patienten, mit deren Hilfe eine wirksame Kontrolle des vaskulären Risikos bei Diabetes erzielt werden kann. Hierzu zählen beispielsweise frühzeitige und regelmäßige Konsultationen von Fachärzten wie Diabetologen, Ophthalmologen, Nephrologen und Kardiologen und regelmäßige Fußinspektionen durch Arzt und Patient. Die Fußinspektionen werden jedoch häufig vernachlässigt und die Überweisung zu Fachkollegen erfolgt oft zu spät.

Aus einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie über die Versorgung von Patienten mit Diabetes (basierend auf Daten der AOK/KV-Hessen im Jahr 2001) geht hervor, dass beispielsweise nur bei 69,5 % der mit Insulin und 64,3 % der mit oralen Antidiabetika Behandelten eine Messung des HbA1c-Wertes vorgenommen wurde. Hilfsmittel zur Blutglukose-Selbstmessung wurden bei 78,1 % bzw. 12 % der Patienten verschrieben. Eine Untersuchung des Augenhintergrundes im Jahr 2001 erfolgte ebenfalls nur bei 45,8 % bzw. 31,1 % der

Patienten. Ein Screening auf Mikroalbuminurie erhielten lediglich 12,7 % bzw. 7,1 % der Patienten (44). Daraus ist ersichtlich, dass die medizinische Versorgung von Menschen mit Diabetes in mancher Hinsicht unbefriedigend ist und nicht den evidenzbasierten Empfehlungen zur angemessenen Versorgung entspricht (103).

Ein jährliches Screening auf Diabeteskomplikationen erlaubt die Identifikation von therapierbaren Krankheitsfolgen (17); im Praxisalltag wird jedoch ein hoher Prozentsatz von Patienten mit Risikofaktoren für diabetesassoziierte Komplikationen nicht adäquat kontrolliert und therapiert (62).

Basierend auf der St.-Vincent-Deklaration von 1989 (8), in der von der WHO und IDF ein Aktionsprogramm zur Qualitätsverbesserung und -sicherung initiiert wurde, muss versucht werden, Dokumentationsinstrumente (z.B. „Gesundheits-Pass Diabetes“, „Diab-Care-Basisinformationsblatt“, Augenuntersuchungsbogen, Nephropathiebogen und Fußuntersuchungsbogen) in dem Maße in die Routineversorgung einzuführen, dass für das Zentrum und die Region in regelmäßigen Abständen Datenaggregationen möglich werden. So kann eine optimale Betreuung der Patienten gewährleistet werden (8,70).

1.3 Kostensituation

Durch die in den letzten Jahren auf bis zu 9 % angestiegene Prävalenz des Typ 2-Diabetes (Tendenz steigend) wird Diabetes mellitus zu einem vorrangigen Problem in der europäischen Gesundheitsversorgung. In Deutschland gibt es schätzungsweise 8 Millionen Menschen mit Diabetes; bei weiteren 4 Millionen ist die Erkrankung noch nicht diagnostiziert. Als anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen verursacht Diabetes mellitus enorme Kosten im deutschen Gesundheitssystem; eine optimale Behandlung bzw. Prävention diabetischer Komplikationen kann auf lange Sicht zu einer Minimierung dieser Kosten führen (27).

In einer Studie aus den USA wurden die komplikationsabhängigen Kosten pro Patient über einen Zeitraum von 30 Jahren auf umgerechnet € 47240 geschätzt. Auf die Behandlung makrovaskulärer Komplikationen entfällt hierbei der Großteil von 52 % der Kosten; die

Therapie der Nephropathie schlägt mit 21 %, die der Neuropathie mit 17 % und die der Retinopathie mit 10 % der Gesamtkosten zu Buche (19).

In der UKPDS 65 (26) wurden die durch Patienten mit Typ 2-Diabetes aufgrund verschiedener Spätkomplikationen verursachten geschätzten Kosten ermittelt. Eine Amputation belief sich demnach auf umgerechnet €12244, ein überlebter Myokardinfarkt auf € 5891, ein überlebter Apoplex auf € 3426, koronare Herzkrankheit auf € 2836, Herzinsuffizienz auf € 3215, eine Kataraktextraktion auf € 2248 und die Erblindung eines Auges auf € 1262 pro Jahr. Die jährlichen Folgekosten bewegten sich je nach Erkrankung zwischen €152 für eine Kataraktextraktion und €913 für Herzinsuffizienz.

Im deutschen Arm der CODE 2-Studie (50) wurden retrospektiv über den Zeitraum eines Jahres medizinische, demographische und ökonomische Daten auf der Basis der Krankenakten von 809 Patienten erhoben. Die Ergebnisse wurden auf die Gesamtpopulation der Patienten mit Typ-2-Diabetes in Deutschland hochgerechnet. Hierbei zeigte sich, dass etwa die Hälfte der Patienten schwere Folgeerkrankungen hatte; 56,2 % dieser Patienten wiesen mehr als eine Folgeerkrankung auf. Bei Patienten mit mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen erhöhen sich die Kosten auf das 2,5- bis 4,1fache im Vergleich zum Durchschnitt der in gesetzlichen Krankenkassen Versicherten. Patienten mit Ulzera der unteren Extremitäten verursachten im Mittel Kosten in Höhe von € 7537 im Jahr des Auftretens, bei Durchführung einer Amputation fielen jährliche Kosten in Höhe von € 10796 an. Erlitten Diabetespatienten einen Apoplex, resultierten daraus Kosten von € 7147 im jeweiligen Jahr. Amputationen führten damit zu einem mehr als sechsfachen, Fußulzera und Schlaganfälle zu einem mehr als vierfachen Kostenanstieg im Vergleich zu Diabetespatienten ohne schwere Folgeerkrankungen. Hierbei verursachten die Hospitalisierungskosten mindestens die Hälfte der Gesamtkosten und stellten damit den größten Ausgabeposten dar (63).

Diese Analyse verdeutlicht die hohen Ausgaben für die Behandlung von diabetesbedingten Komplikationen und Spätfolgen. Im Zuge der demographischen Veränderungen, die in Deutschland für die nächsten Jahrzehnte erwartet werden, ist mit einer weiteren finanziellen Belastung des Gesundheitswesens durch die Diabetesbehandlung zu rechnen. Um die Gesamtkosten zu verringern, muss der Schwerpunkt auf die frühe Prävention von Komplikationen und auf die Verhinderung der Diabetesmanifestation gelegt werden. So verursacht beispielsweise eine intensiviertere Diabetestherapie (mit oralen Antidiabetika oder Insulin) initial höhere Kosten als eine konventionelle Therapie (primär diätetisch); auf lange

Sicht führt erstere Therapiestrategie jedoch zu einer Reduktion der durch Spätkomplikationen verursachten Kosten und verlängert die komplikationsfreie Zeit (1,2,40,47).

1.4 Studien und Leitlinien

Die evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft DDG (103) sind entstanden, um aufgrund der steigenden klinischen und sozialmedizinischen Bedeutung des Diabetes mellitus einen Ansatz zur Standardisierung, Sicherung und Verbesserung der Versorgungsqualität in der Diabetologie zu schaffen. Sie sind das Ergebnis umfangreicher systematischer Literaturrecherchen und der kritischen Evidenzbewertung verfügbarer Daten mit wissenschaftlichen Methoden sowie eingehender interdisziplinärer Diskussionen von Experten. Die Leitlinien unterstützen die Umsetzung der im Gesundheitsstrukturgesetz 2000 verankerten Richtlinien (104), nach denen der Nutzen, die Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit einer Maßnahme dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen müssen. Das Leitlinienprogramm der DDG umfasst die Erstellung evidenzbasierter Diabetesleitlinien in der Expertenversion, die Erstellung von Praxisleitlinien in einer Anwenderversion und eine Bürger- und Patientenversion.

Die DDG-Leitlinien stellen u.a. für das PROSIT[®]-Projekt die Grundlage der geltenden Therapieempfehlungen dar.

Mit dem Ziel, der erforderlichen Optimierung der Versorgung von Patienten mit Diabetes bei steigender Prävalenz und Inzidenz des Typ 2-Diabetes Rechnung zu tragen, wurde 2002 die "Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2" editiert. Diese kam zustande durch Einigung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), der Fachkommission Diabetes Sachsen (FDS) sowie der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) auf einheitliche, wissenschaftlich begründete und praktikable Eckpunkte der Versorgung von Patienten mit Diabetes. Sie dient als gemeinsame Grundlage bei der Erstellung von zukünftigen und weiterführenden Leitlinien. Ziel ist die Darlegung der evidenzbasierten Eckpunkte und Maßnahmen der Prävention, Diagnostik und Therapie des Typ 2-Diabetes auf der Grundlage einer systematischen Recherche und Analyse der Literatur.

Einen großen Stellenwert bei der Erstellung dieser Leitlinien nehmen beispielsweise randomisierte kontrollierte klinische Studien ein. Hier spielen die Ergebnisse aus den Untersuchungen der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group eine große Rolle; aber auch Ergebnisse der anderen großen Interventionsstudien sind Grundlage bei der Erstellung von Leitlinien.

1.5 Disease Management als neues Versorgungselement in der Bundesrepublik Deutschland

Disease Management ist ein integrativer Ansatz, der die episodenzugewandene, sektoral aufgesplittete Versorgung von einzelnen chronisch Kranken durch eine systematische, evidenzbasierte, sektorenübergreifende und kontinuierliche Versorgung eines Patientenkollektivs von chronisch Kranken über alle Krankheitsstadien und Versorgungseinrichtungen hinweg ersetzt (60). Durch den steigenden Anteil älterer Menschen mit zunehmender Lebenserwartung ist in Deutschland ebenso wie in anderen Ländern mit der Zunahme chronischer Erkrankungen zu rechnen. Dies bestätigt die Notwendigkeit der Sekundärprävention der chronischen Erkrankungen gekoppelt mit Primärprävention häufiger Komorbiditäten, was durch strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch Kranke im Sinne von Disease-Management-Programmen (DMP) realisiert werden kann.

Krankheiten, die für den Aufbau von Disease-Management-Programmen geeignet sind, müssen bestimmte Kriterien erfüllen:

- hohe Inzidenz und Prävalenz; hohe Morbidität/Mortalität
- chronischer Verlauf und definierte Krankheitsstadien
- hohe Krankheitskosten
- Messbarkeit klinischer, ökonomischer und psychosozialer Ergebnisse
- hohe Varianz in der Versorgung mit hohem Potenzial an Verbesserung
- evidenzbasierte Versorgungsstandards

Disease-Management-Programmen liegt eine Standardisierung des Behandlungsprozesses unter Berücksichtigung der individuellen Patientencharakteristika zugrunde. Die Strukturierung der Information soll es dem Arzt ermöglichen, alle relevanten Informationen zu erkennen und bei seinen Entscheidungen zu berücksichtigen. Dabei muss sich das

therapeutische Handeln des Arztes stärker als bisher an evidenzbasierten Therapieempfehlungen orientieren (11).

Die Zielsetzung der Disease-Management-Programme besteht in einer Optimierung der vorhandenen Ressourcen zur Bereitstellung einer flächendeckenden und qualitativ hochwertigen Versorgung. Gleichzeitig sollen mittel- bis langfristig die Leistungsausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen für chronisch Kranke sinken oder zumindest stabilisiert werden, indem durch richtiges und frühzeitiges Eingreifen die Verschlechterung des Krankheitszustandes und das Auftreten von Komplikationen verhindert werden. Eine wichtige Rolle spielt auch die Stärkung des Patienten-Selbstmanagements und die Evaluation des gesamten Versorgungsprozesses (11).

Mit dem am 1. Januar 2002 in Kraft getretenen Gesetz zur Reform des Risikostrukturausgleichs in der gesetzlichen Krankenversicherung hat die Bundesregierung die gesetzlichen Grundlagen für Disease-Management-Programme geschaffen und die breite Einführung der DMPs in die Regelversorgung auf den Weg gebracht. Erfolgen sollen eine Verwaltungsvereinfachung und die Finanzierung aus einem gemeinsamen Risikopool der gesetzlichen Krankenversicherungen; dadurch entsteht den Krankenkassen, die gezielt in DMPs eingeschlossene chronisch Kranke versichern, im Kassenwettbewerb kein finanzieller Nachteil, da sie höhere Ausgleichszahlungen aus dem Risikostrukturausgleich (RSA) erhalten. Ziel dieser Koppelung von RSA und DMPs ist, die hohen Behandlungskosten für chronisch Kranke unter den einzelnen Krankenkassen gerechter zu verteilen und einen Anreiz für die Kassen zu schaffen, möglichst vielen ihrer Versicherten DMP anzubieten.

Zugleich erteilte der Gesetzgeber dem damaligen Bundesausschuss für Ärzte und Krankenkassen den Auftrag, die wissenschaftlichen Anforderungen an DMPs für die gesetzlichen Krankenversicherungen zu definieren. Zur Umsetzung der DMP schließen die Krankenkassen mit den kassenärztlichen Vereinigungen entsprechende Verträge, die durch das Bundesversicherungsamt akkreditiert werden müssen.

1.6 PROSIT[®] als erstes Disease Management-Programm

Der Start des PROSIT[®]-Projekts geht auf das Jahr 1993 zurück. Der Name PROSIT setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen: **P**roteinurie **S**creening und **I**ntervention. Das lateinische Wort „prosit“ bedeutet „es möge nützen“.

Die Ziele des PROSIT[®]-Projekts sind auf folgende Annahmen begründet:

- Optimale Therapieerfolge bei Menschen mit Diabetes können nur durch aktive Beteiligung der Betroffenen erreicht werden.
- Die ambulante Betreuung von Patienten mit Diabetes ist soweit wie möglich der stationären vorzuziehen.
- Die Versorgung der Patienten mit Diabetes im allgemeinärztlichen Bereich muss gestärkt werden.
- Wo die Therapieziele nicht durch allgemeinärztliche Versorgung erreicht werden können, müssen nächsthöhere Versorgungsebenen eingebunden werden (i.e. integrierte Versorgung).
- Eine optimale Versorgung der Menschen mit Diabetes kann nur durch interdisziplinäre Kooperation erreicht werden.

Konkretisiert lauten die aus der St.-Vincent-Deklaration (8) abgeleiteten Projektziele:

- Flächendeckende Einführung einer mindestens einmal im Jahr durchzuführenden Mikroalbuminurie-Testung bei allen Patienten mit Diabetes, um Komplikationen v.a. für Nieren und Herz-Kreislauf-System frühzeitig zu erkennen.
- Einschluss aller Hochrisiko-Patienten mit Diabetes (Patienten mit einer erhöhten Albuminausscheidung im Urin) in ein strukturiertes Therapieprogramm; hierbei werden Studienergebnisse und Behandlungsleitlinien in die Routineversorgung umgesetzt.
- Unterstützung der niedergelassenen Ärzte bei der Umsetzung der Therapiemaßnahmen; dies erfolgt durch
 - detaillierte Empfehlungen zur Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen (z.B. standardisierte Mikroalbuminurie-Testung)
 - spezielle PROSIT[®]-Therapieempfehlungen basierend auf Leitlinien (103)
 - die Anwendung von Methoden des Qualitätsmanagements (regelmäßige patientenbezogene Auswertung mit Rückmeldung des Therapieerfolgs)

- Einbeziehung der Patienten und der Selbsthilfeorganisationen zur Stärkung der Eigenverantwortung bei Früherkennung und Verlaufskontrolle von diabetischen Folgeerkrankungen
- Statistische Auswertung der im Projekt gesammelten Daten
- Einführung des PROSIT[®]-Projekts in die Regelversorgung, um die nachgewiesenen Therapieerfolge bei möglichst vielen diabetischen Patienten zu erreichen und damit zur Erfüllung der Forderungen der St.-Vincent-Deklaration beizutragen.

In diesem Sinne versteht sich PROSIT[®] nicht als Studie, sondern als Programm, das die Umsetzung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse in die tägliche Praxis vereinfachen soll. Obwohl zur Früherkennung der diabetischen Nephropathie einfache und kostengünstige Mittel zur Verfügung stehen, wird in Deutschland nur ein geringer Teil der Patienten mit Diabetes regelmäßig auf Mikroalbuminurie getestet. Das PROSIT[®]-Projekt versucht, solche Behandlungsdefizite auf der Grundlage evidenz-basierenden Wissens und in Anlehnung an internationale Behandlungsleitlinien bundesweit anzugehen; zu diesem Zweck wurden ein Nephropathie-Screening und eine strukturierte Intervention zur Verbesserung der Blutglukose- und Blutdruckregulation, Fettstoffwechseleoptimierung sowie Ernährungsumstellung eingeführt (89). Die Früherkennung einer Albuminurie sowie das Einleiten der multifaktoriellen Behandlungsstrategie sollen das Fortschreiten zur terminalen Niereninsuffizienz aufhalten. Neben dem klinischen Nutzen könnte durch vermiedene Dialysen und Transplantationen das Gesundheitssystem durch jährliche Kosteneinsparungen in Milliardenhöhe entscheidend entlastet werden, wie Daten aus dem PROSIT[®]-Projekt beweisen (39).

Hochrisikopatienten werden somit durch ein strukturiertes Vorgehen identifiziert und im Anschluss daran nach anerkannten Therapieempfehlungen behandelt. Der Therapieerfolg wird einmal pro Quartal kontrolliert und die Ergebnisse werden mit Hilfe eines strukturierten Dokumentationsverfahrens festgehalten. Nach einer zentralen Auswertung der Daten wird der Erfolg der Maßnahmen überprüft und das Ergebnis an die behandelnden Ärzte zurückgemeldet.

Damit hat das PROSIT[®]-Projekt im Gegensatz zu den seit 2002 eingeführten nationalen DMP-Programmen alle Elemente eines Disease Management realisiert.

1.7 Ziel dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Effekte des PROSIT[®]-Projekts auf die Blutglukoseeinstellung bei Typ 2-diabetischen Patienten zu untersuchen und die Effektivität eines solchen Disease-Management-Programms in der Diabetesversorgung zu belegen.

2. Methodik

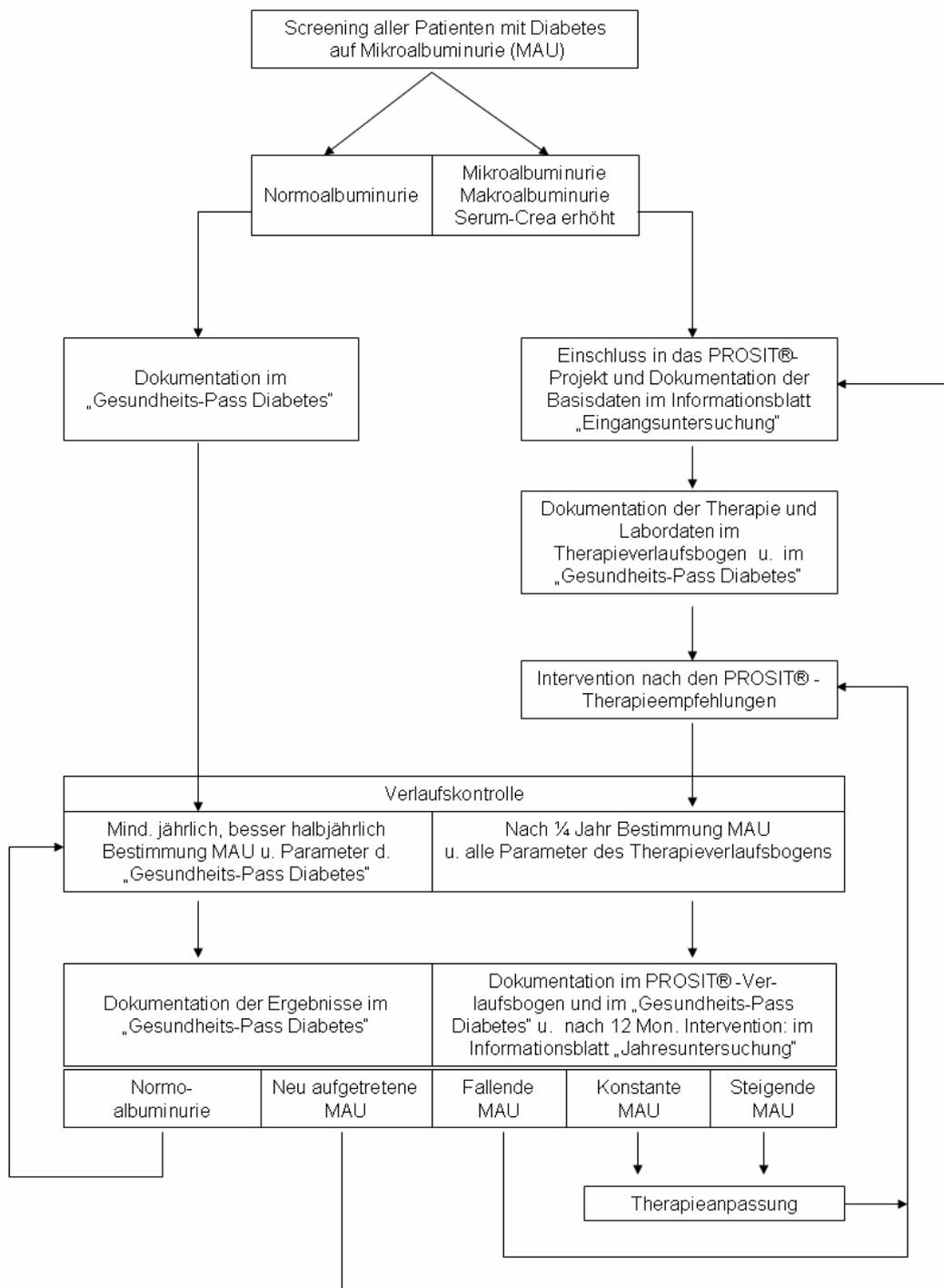
2.1 Strukturiertes Vorgehen in PROSIT®

Im Rahmen des PROSIT®-Programms wurde ein standardisiertes Vorgehen zur Mikroalbuminurie-Testung und ein strukturiertes leitlinienbasiertes Interventionsprogramm erarbeitet. Der Ablauf in der Praxis folgt einem festgelegten Schema, das in Abbildung 1 dargestellt ist.

Den teilnehmenden Praxen wird ein Praxis-Handbuch (siehe Anhang 3) zur Verfügung gestellt, das konkrete Handlungsanleitungen für Diagnostik und Therapie enthält (z.B. Durchführung der Albuminurie-Bestimmung, Bewertung des Ergebnisses oder Dokumentation der Ergebnisse in den jeweiligen Therapieverlaufsbögen). Dadurch soll ein strukturiertes Vorgehen erreicht werden. Zudem erhalten alle beteiligten Ärzte ausführliche Therapieempfehlungen (siehe Anhang 4), um eine adäquate Behandlung der Patienten zu gewährleisten.

Der genaue Ablauf des Projekts wird in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

Abbildung 1: Der PROSIT®-Projektlauf in der Praxis



2.1.1 Früherkennung von Hochrisikopatienten

Am Beginn steht eine Screening- oder Bestätigungsuntersuchung auf Mikroalbuminurie. Sie sollte bei allen Patienten mit Diabetes mindestens einmal pro Jahr durchgeführt werden: bei Typ 1-diabetischen Patienten ab 5 Jahren nach Diabetesmanifestation, bei Typ 2-diabetischen Patienten bereits ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Ist das Ergebnis negativ, sollte der Patient nach einem Jahr erneut getestet werden.

Ausschlusskriterien für das Screening sind eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, eine schwere Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III/IV, jede Art von konsumierender Erkrankung mit Eiweißkatabolismus, ein Harnwegsinfekt, Fieber, eine Ketoazidose oder die Monatsblutung. Daher sollte in jedem Fall vor der Mikroalbuminurie-Testung ein Urinstatus durchgeführt werden, um wichtige Ausschlusskriterien zu erfassen.

Zur Bestimmung der Mikroalbuminurie sollte der Patient drei Urinproben an drei Tagen innerhalb einer Woche zuhause mit dem ersten Morgenurin gewinnen. Die Albuminurie-Bestimmung erfolgt mit einer Konzentrationsmessung von Albumin in den drei Proben. Von einer erhöhten Albuminausscheidung wird ausgegangen, wenn in mindestens zwei der drei Proben eine Albuminkonzentration $\geq 20\text{mg/l}$ nachgewiesen wurde.

Eine **Mikroalbuminurie** liegt vor, wenn

- zwei Proben mit *semiquantitativer* Testung (z.B. mit einem Micral Test II-Teststreifen) eine Albuminkonzentration $\geq 20\text{ mg/l}$ aufweisen

und

- bei der Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration *quantitativ* (laboranalytisch) ein Wert zwischen 20 und 200 mg/l gemessen wird.

Bei der *quantitativen* Testung kann man bereits bei zwei positiven Proben ($\geq 20\text{ mg/l}$) von einer **Mikroalbuminurie** ausgehen.

Eine **Makroalbuminurie** liegt vor, wenn

- bei der semiquantitativen Bestimmung in mindestens zwei Urinproben eine Albuminkonzentration $\geq 100\text{ mg/l}$

und

- bei der Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration ein Wert $\geq 200\text{ mg/l}$ gemessen wird.

Alle Patienten mit Diabetes mit Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie oder mit einer Erhöhung des Kreatininspiegels werden in das PROSIT®-Projekt eingeschlossen. Die Aufnahme erfolgt unabhängig davon, ob die erhöhte Albuminausscheidung bereits vorher bekannt war oder im Screening erst neu aufgedeckt wurde. Seit Herbst 2002 können zudem auch diejenigen Patienten mit Diabetes mellitus in das Projekt eingeschlossen werden, die keine Mikro- oder Makroalbuminurie aufweisen.

2.1.2 Strukturierte Betreuung gemäß Praxishandbuch

Bei Neueinschluss eines Patienten in das Projekt wird seinem Risikoprofil entsprechend eine Therapieanpassung empfohlen und der Therapieerfolg quartalsweise kontrolliert. Die Anpassung der Therapie basiert auf den Therapieempfehlungen des Projektes, die von Prof. R. Landgraf und Dr. R. Renner gemäß dem aktuellen Forschungsstand und den evidenzbasierten Leitlinien verfasst wurden. Diese liegen dem behandelnden Arzt in Form eines Praxishandbuches mit den aktuellen PROSIT®-Therapieempfehlungen (siehe Anhang 4) vor. Die Basis bilden Allgemeinmaßnahmen wie Gewichtsabnahme, Ernährungsumstellung, körperliche Bewegung und Verzicht auf Rauchen. Darauf bauen die übrigen Therapieprinzipien wie die Optimierung des Blutglukosespiegels, des Blutdrucks sowie des Fettstoffwechsels auf. Die darin enthaltenen Therapieziele sind in folgender Übersicht kurz dargestellt (Abb.2):

Abbildung 2: Allgemeine Therapieempfehlungen des PROSIT® –Projektes

Blutglukose:	Zielbereich: 80-160 mg/dl Unter 65 Jahre: HbA1c \leq 6 % Über 65 Jahre: HbA1c \leq 7 %
Blutdruck im Mittel:	Zielbereich: \leq 130 / \leq 80 mmHg
Eiweißzufuhr/Tag:	Normalisierung auf 0,8 g/kg/d
Fettstoffwechsel:	Serum-Gesamtcholesterin < 185 mg/dl Serumtriglyzeride < 150 mg/dl

Im Folgenden werden die wesentlichen Inhalte der PROSIT[®]-Therapieempfehlungen zusammengefasst.

Die **Therapieziele** der Blutglukoseoptimierung sind **individualisiert** festzulegen. Strengere Therapieziele werden bei Schwangerschaft und bei bereits aufgetretenen diabetischen Folgeerkrankungen (z.B. diabetisches Fußsyndrom, Polyneuropathie etc.) gefordert.

Im Wesentlichen sind die Therapieziele anhand eines Stufenplans zu verfolgen. Am Anfang stehen Schulungen, Basistherapie, Ernährungstherapie, Gewichtsreduktion und Bewegung. Kann durch diese Maßnahmen keine Reduktion des HbA1c-Wertes auf unter 7,0 % innerhalb von 3 Monaten erreicht werden, wird mit einer medikamentösen Monotherapie begonnen, z.B. mit Biguaniden oder Sulfonylharnstoffen (abhängig vom Körpergewicht). Übersteigt der HbA1c-Wert nach weiteren 3 Monaten weiterhin 7,0 %, wird ein zweites orales Antidiabetikum angesetzt. Nach weiteren 3 Monaten, die keine Verbesserung des HbA1c-Wertes erbracht haben, erfolgt eine Insulintherapie (als Kombinations- oder Monotherapie).

Bei der Optimierung des Blutdruckes wird ein Zielbereich von ≤ 130 **und** ≤ 80 mmHg angestrebt. Die Blutdruckabsenkung in den Zielbereich sollte nicht zu rasch erfolgen; bei höheren Ausgangswerten wird ein Zeitraum von 1-2 Quartalen empfohlen. Antihypertensiva mit unterschiedlichem Angriffspunkt sollten frühzeitig kombiniert werden, um die Nebenwirkungen der Einzelpräparate zu verringern. Besonders empfohlen wird hier die Kombination von ACE-Hemmern mit einem Diuretikum und/oder einem Beta-Rezeptorenblocker als Start- und Dauertherapie.

Bei jüngeren Patienten mit einer Mikroalbuminurie und einem Blutdruck $< 130 / < 80$ mmHg, jedoch deutlich ansteigenden Blutdruckwerten sollte eine niedrigdosierte Therapie mit ACE-Hemmern begonnen werden.

Die Eiweißnormalisierung in der Nahrung auf 0,8 g/kg/d sollte primär durch Verringerung des Fleisch- und Wurstkonsums erfolgen, da dadurch gleichzeitig eine Verminderung der Kochsalzzufuhr erreicht wird. Spätestens bei Nachweis einer diabetischen Nephropathie ist eine Eiweißnormalisierung dringend erforderlich.

Wichtig ist auch das interdisziplinäre Vorgehen. So wird beispielsweise die Konsultation eines Nephrologen empfohlen, wenn

- der Blutdruck-Zielbereich über mehr als zwei Quartale nicht erreicht wird
- eine rasche ansteigende Mikroalbuminurie oder
- eine erstmalig auftretende Makroalbuminurie oder
- ein Hämoglobin-Abfall unter 11g/dl bei gesicherter renaler Anämie beobachtet wird.

Die Hinzuziehung eines Diabetologen sollte erfolgen

- bei Nicht-Erreichen des HbA1c-Zielbereiches über mehr als zwei Quartale
- bei Auftreten von schweren Hypoglykämien oder
- bei Auftreten diabetischer Folgeerkrankungen.

2.1.3 Daten- und Qualitätsmanagement

Die Verlaufskontrolle der Therapieeinstellung erfolgt einmal pro Quartal. Die Daten jedes Patienten werden anonymisiert in strukturierter Form auf maschinenlesbaren Dokumentationsbögen (siehe Anhang 1) erfasst. Die in den Bögen aufgeführten Variablen sind durch das Praxis-Handbuch genau definiert (z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit: Stadium II a nach Fontaine oder höher).

Nach der Einsendung der Daten an die Projektzentrale werden die Daten dort automatisch eingescannt, einer automatischen Plausibilitätskontrolle unterzogen und für jeden einzelnen Patienten mit einem regelbasierten Auswertungsprogramm (SAS[®]-Statistikpaket) ausgewertet.

Das Ergebnis wird auf so genannten Care Cards (siehe Anhang 2) ausgedruckt. Diese DIN A5-Kärtchen geben in den Kategorien Risikoscore, Stoffwechsel, Niere und Blutdruck die für die Versorgung von Patienten mit Diabetes wichtigen Parameter Blutglukose, Blutfette, Nierenwerte und Blutdruck wieder. Der Risikoscore stellt eine Gesamtbeurteilung des vaskulären Risikos nach einem festgelegten Punktesystem dar. Der Risikoscore errechnet sich nach folgenden Kriterien (Abb.3):

Abbildung 3: Risikoscore

Risikofaktor	Regel	Risikopunkte
HbA1c	≤ 6.5	0
	6.5 - 7.5	1
	> 7.5	2
RR systolisch	≤ 130	0
	130 - 140	1
	> 140	2
RR diastolisch	≤ 80	0
	80 - 90	1
	> 90	2
Cholesterin	≤ 180	0
	180 - 230	1
	> 230	2
Triglyzeride	≤ 150	0
	150 - 200	1
	> 200	2
Nephropathie-Stadium	Normoalbuminurie	0
	Mikroalbuminurie	1
	Makroalbuminurie	2
	Niereninsuffizienz	3
Rauchen	nein	0
	ja	1
BMI	≤ 30	0
	> 30	1
Gesamt maximal		15

Die auf dem Risikoscore basierende Arztversion der PROSIT[®] Care Card wird nach dem Ampel-System ausgegeben:

- GRÜN:** 0-5 Risikopunkte im aktuellen Quartal
- GELB:** 6-10 Risikopunkte im aktuellen Quartal
- ROT:** 11-15 Risikopunkte im aktuellen Quartal
- WEISS:** wenn bei mindestens einem der aufgeführten Risikofaktoren kein Wert vorliegt, kann die Gesamtpunktzahl nicht errechnet werden.

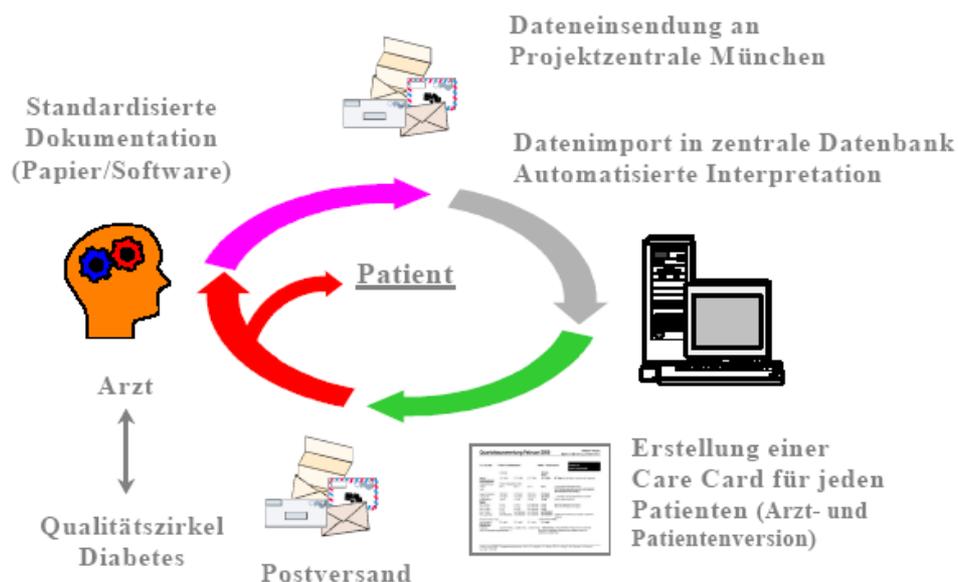
Somit wird optisch signalisiert, welche Gesamtbewertung der beeinflussbaren Risikofaktoren vorliegt.

Neben den Auswertungsergebnissen enthalten die Care Cards unter anderem Warnhinweise, Interventionsempfehlungen oder Kommentare zum weiteren Vorgehen. So wird beispielsweise die Empfehlung zur Überweisung des Patienten an den Nephrologen oder Diabetologen ausgegeben, wenn der Patient das Therapieziel (z.B. hinsichtlich der Blutglukoseeinstellung) über mehr als zwei Quartale nicht erreicht. Die Care Card wird an den behandelnden Arzt zurückgesandt, der dann - falls erforderlich - die notwendigen Therapieanpassungen oder eine Intensivierung der Therapie vornimmt. Seit Anfang 2002 wird neben der Arzt-Care Card auch eine Care Card für den Patienten erstellt.

Die aggregierten und anonymisierten Daten sollten zur Qualitätssicherung zudem in einem regelmäßigen Qualitätszirkel aufgearbeitet werden. Zu diesem Zweck werden die Datensätze in statistische Auswertungsprogramme kopiert, nach den Fragestellungen bearbeitet und den Teilnehmern zur Verfügung gestellt.

Über die regelmäßige strukturierte Dokumentation, die im Abstand von drei Monaten ausgewertet und zurückgesendet wird, etabliert sich im PROSIT[®]-Projekt ein Qualitätskreislauf, der eine stetige Rückmeldung garantiert und damit zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität führen kann (Abb.4).

Abbildung 4: Datenkreislauf in PROSIT[®]



2.2 Patientenkollektiv

Zur Analyse wurden Daten der PROSIT[®]-Datenbank des Zeitraums 01/1997 bis 09/2001 herangezogen. In diesem Zeitraum wurden in der Datenbank 23527 Datensätze von Patienten aus 202 teilnehmenden Arztpraxen gespeichert. Von 2997 Patienten war ein vollständiger Basisdatensatz vorhanden.

Nach Ausschluss der Patienten mit Normoalbuminurie oder pathologischem Urinstatus (1212 Patienten) sowie der Patienten, die fehlende Daten hinsichtlich des Geschlechts, des Diabetestyps und der Blutglukose aufwiesen (137 Patienten), verblieben 1648 Patienten zur weiteren Analyse. Diese wurden aufgrund ihres Einschlussdatums und der damit im Laufe der Zeit veränderten Therapiekonzepte in zwei Kohorten aufgeteilt:

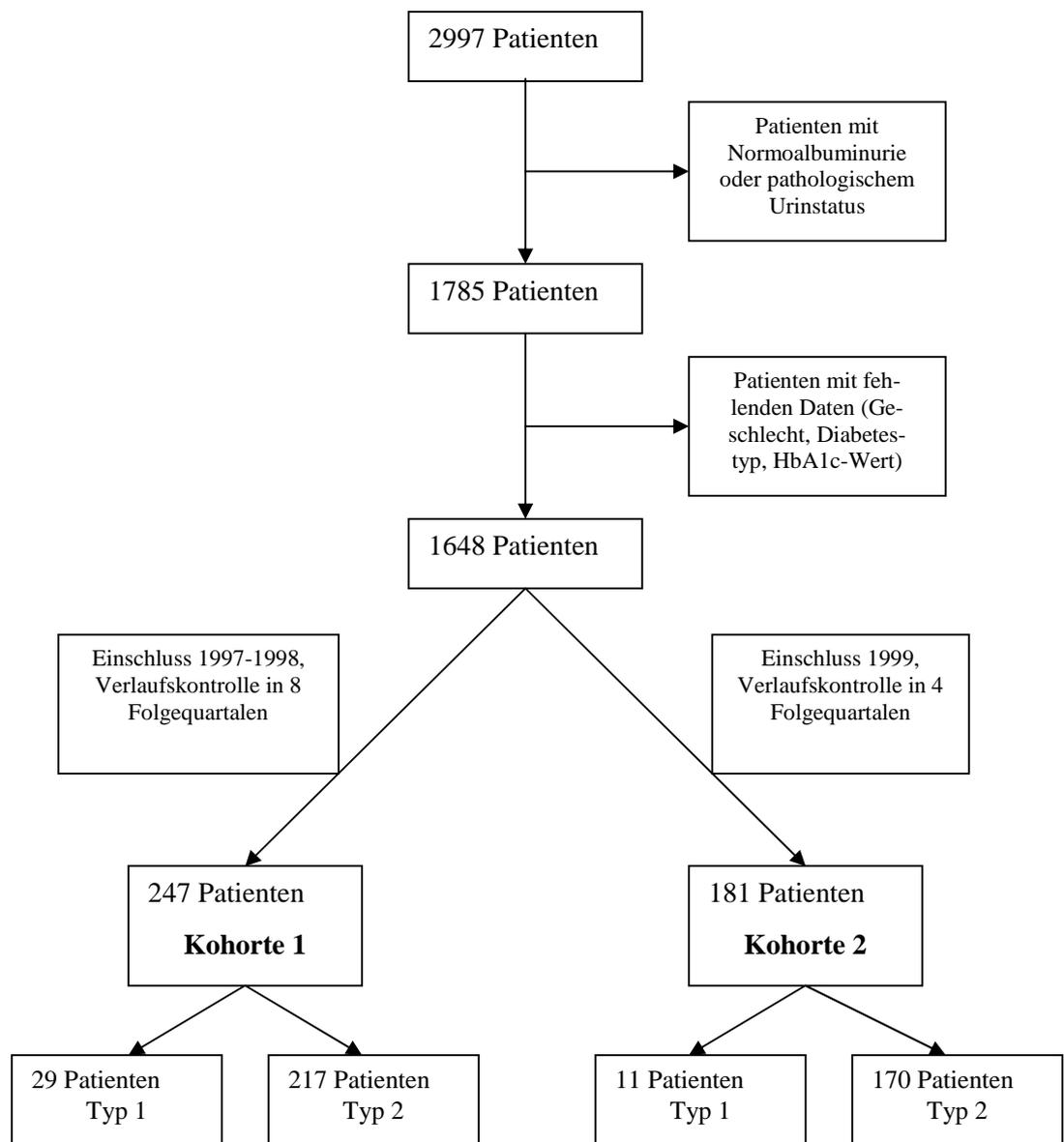
Kohorte 1 umfasst die Patienten, die im Zeitraum 01/97 bis 12/98 in das Projekt eingeschlossen wurden. Um die Ergebnisse im Verlauf von zwei Jahren bzw. acht Quartalen auszuwerten, wurden in dieser Kohorte alle Patienten mit weniger als acht aufeinander folgenden Datensätzen von der Auswertung ausgeschlossen. Danach standen noch 217 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Analyse zur Verfügung.

Der Kohorte 2 wurden diejenigen Patienten zugeteilt, die seit 01/99 in das Projekt aufgenommen wurden. Aufgrund der sich dadurch ergebenden kürzeren Beobachtungszeit wurde diese Kohorte nur über ein Jahr beziehungsweise vier Quartale beobachtet. Nach Ausschluss der Patienten, von denen weniger als vier aufeinander folgenden Datensätzen vorhanden waren, umfasste die Kohorte 2 noch 170 Patienten mit Diabetes mellitus 2.

Aufgrund der zu geringen verbleibenden Patientenzahlen wurde in der vorliegenden Arbeit auf die Analyse der Daten der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 verzichtet.

In Abbildung 5 ist die Kohortenbildung schematisch dargestellt:

Abbildung 5: Kohortenbildung



Basisdaten der analysierten Kohorten

Das mittlere Alter der Patienten lag in Kohorte 1 bei 64, in Kohorte 2 bei 65 Jahren.

In beiden Kohorten steht der Diabetes mellitus Typ 2 bei ca. 88 % (Kohorte 1) bzw. 94 % (Kohorte 2) der Patienten im Vordergrund, die mittlere Diabetesdauer betrug ca. 9 Jahre.

In Kohorte 1 waren 61,1 % der Patienten männlichen Geschlechts, in Kohorte 2 betrug dieser Prozentsatz 55,2 %.

Die beiden Kohorten unterscheiden sich wie bereits beschrieben in der durchschnittlichen Interventionsdauer: in Kohorte 1 lag diese bei $24,5 \pm 4,6$ Monaten, während die Patienten der Kohorte 2 nur für $10,2 \pm 2,6$ Monate in das Programm eingeschlossen waren.

Die übrigen Basisdaten der beiden Kohorten bei Einschluss in das Projekt sind in Abbildung 6 dargestellt:

Abbildung 6: Ausgangswerte der analysierten Kohorten

Kohorte 1	Gesamt n=247	Typ 1 n=29	Typ 2 n=217
Alter (Jahre)	$64,2 \pm 11,4$	$52,7 \pm 14,9$	$65,8 \pm 9,9$
Geschlecht (% männlich)	61,1	65,5	60,3
Diabetesdauer (Jahre)	$9,5 \pm 8,1$	$13,8 \pm 13,8$	$8,9 \pm 6,7$
Interventionsdauer (Monate)	$24,5 \pm 4,6$	$25,0 \pm 4,6$	$24,4 \pm 4,6$

Kohorte 2	Gesamt n=181	Typ 1 n=11	Typ 2 n=170
Alter (Jahre)	$64,8 \pm 12,9$	$52,9 \pm 18,8$	$65,6 \pm 12,1$
Geschlecht (% männlich)	55,2	45,5	55,9
Diabetesdauer (Jahre)	$9,1 \pm 9,0$	$13,5 \pm 10,8$	$8,8 \pm 8,9$
Interventionsdauer (Monate)	$10,2 \pm 2,6$	$11,1 \pm 3,6$	$10,2 \pm 2,4$

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit dem Statistical Analysis System (SAS[®] Version 8.3 für Windows[®]) bearbeitet. Als Test auf statistische Signifikanz intraindividuelle Unterschiede wurde für stetige Werte der Wilcoxon–Test für Wertepaare angewendet, da es sich bei der Zielvariablen (HbA1c-Wert) um eine nicht normalverteilte Variable handelt. Qualitative Werte wurden aufgrund der Verteilung mit dem McNemar–Test getestet. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

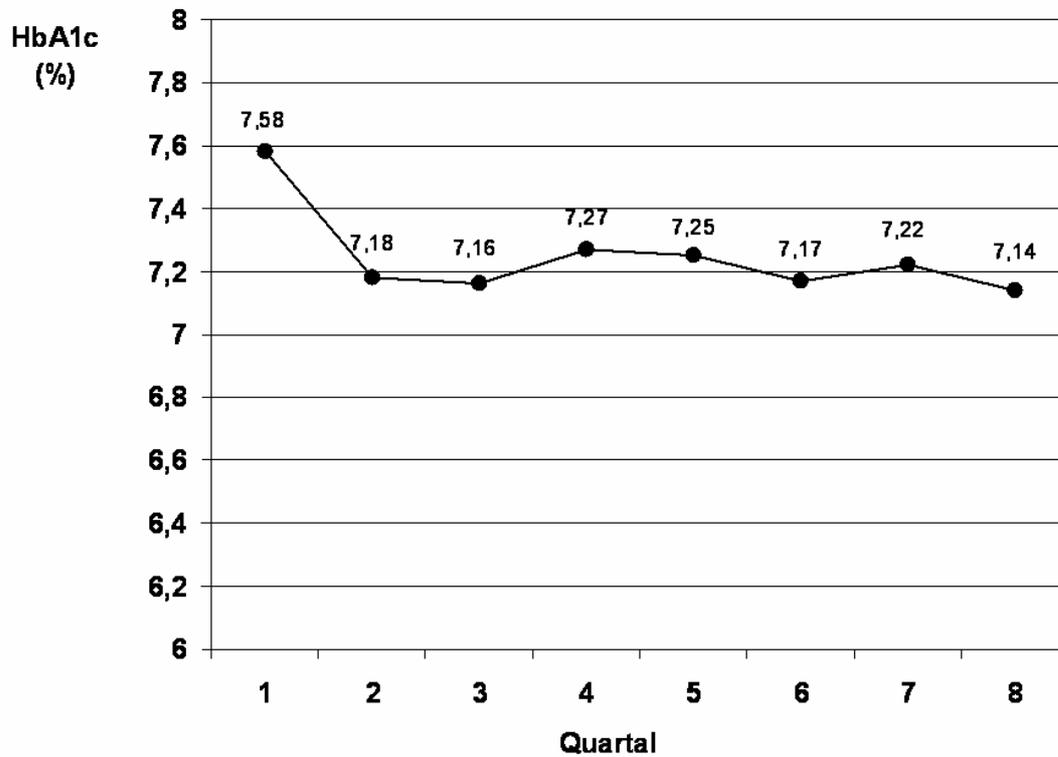
3.1 Analyse von HbA1c-Mittelwerten, Anteil der Patienten in Ziel- und Risikobereich und Art der Therapie im Zeitverlauf

3.1.1 HbA1c-Werte im Verlauf

3.1.1.1 HbA1c-Mittelwerte in Kohorte 1

Im Vorfeld der Analysen ist anzumerken, dass sich sämtliche Auswertungen dieser Arbeit auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beziehen, da die Fallzahlen der Patientengruppe mit Diabetes mellitus Typ 1 zu gering sind. Die Betrachtung des Verlaufs der HbA1c-Mittelwerte zeigt in der ersten Kohorte von Quartal 1 nach Quartal 2 einen hochsignifikanten Abfall ($p < 0,0001$) von 7,58 auf 7,18 %. Von Quartal 3 nach Quartal 4 erfolgt ein leichter Anstieg des HbA1c-Wertes auf 7,27 %, bevor der Wert sich zum Quartal 8 hin bei 7,14 % einpendelt und somit im Ganzen signifikant fällt (Quartal 1 vs Quartal 8: $p = 0,0002$) (Abb. 7).

Abbildung 7: HbA1c-Mittelwerte in Kohorte 1



statistisch signifikant:

- Q1 vs Q2: $p < 0,0001$
- Q1 vs Q3: $p < 0,0001$
- Q1 vs Q4: $p = 0,01$
- Q1 vs Q5: $p = 0,04$
- Q1 vs Q6: $p < 0,0001$
- Q1 vs Q7: $p = 0,005$
- Q1 vs Q8: $p = 0,0002$

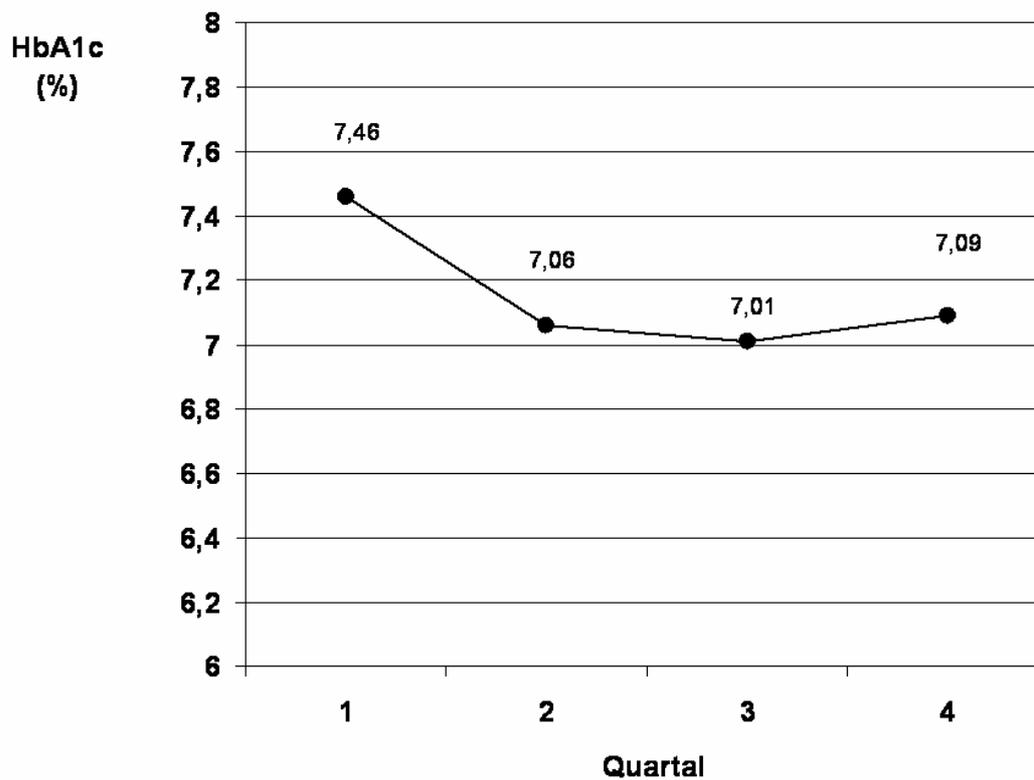
Standardabweichung (SD) und Range der HbA1c-Mittelwerte in %:

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
SD	1,59	1,33	1,34	1,37	1,31	1,29	1,34	1,27
Range								
Min.	4,9	4,7	4,7	5,0	4,7	4,7	4,6	4,1
Max.	12,6	11,9	12,2	11,7	11,2	11,0	12,4	12,0

3.1.1.2 HbA1c-Mittelwerte in Kohorte 2

In Kohorte 2 kann man ebenfalls eine hochsignifikante Reduktion ($p < 0,0001$ jeweils von Quartal 1 nach Quartal 2, 3 und 4) des HbA1c-Mittelwertes von 7,46 % in Quartal 1 auf 7,09 % in Quartal 4 beobachten (Abb.8).

Abbildung 8: HbA1c-Mittelwerte in Kohorte 2



statistisch signifikant: Q1 vs Q2: $p < 0,0001$
 Q1 vs Q3: $p < 0,0001$
 Q1 vs Q4: $p < 0,0001$

Standardabweichung (SD) und Range der HbA1c-Mittelwerte in %:

Quartal	1	2	3	4
SD	1,37	1,22	1,17	1,22
Range				
Min.	5,4	5,2	5,2	5,1
Max.	13,6	12,7	12,3	13,0

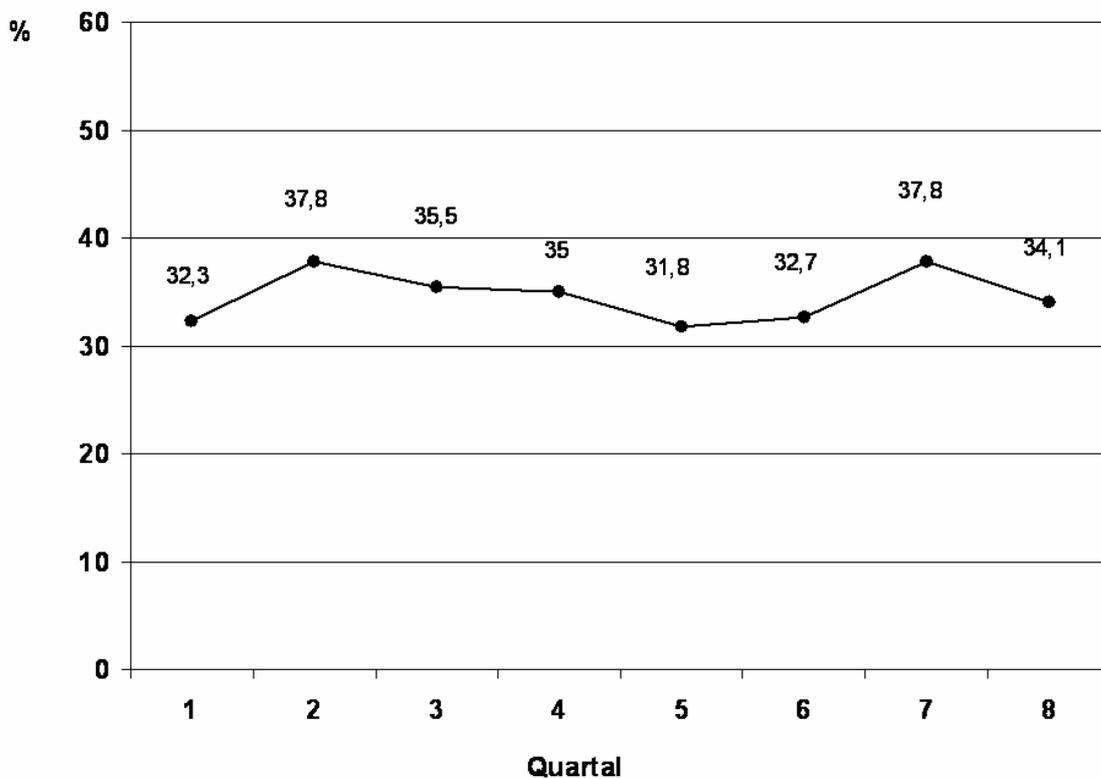
3.1.2 Anteil der Patienten im HbA1c-Zielbereich

3.1.2.1 Zielbereich in Kohorte 1

Für Typ 2-diabetische Patienten wurde der Zielbereich für Patienten ≤ 65 Jahre auf $\leq 6\%$, für Patienten > 65 Jahre auf $\leq 7\%$ festgelegt.

In Quartal 1 haben 32,3 % der Patienten den HbA1c-Zielbereich erreicht, während diesen 67,7 % verfehlt haben. Ein signifikanter Anstieg ($p=0,04$) der Patienten im Zielbereich kann lediglich in Quartal 2 verzeichnet werden; hier beträgt der Anteil der Patienten im Zielbereich 37,8 %. Im weiteren Verlauf sind keine wesentlichen Änderungen zu verzeichnen, bevor der Anteil der Patienten im HbA1c-Zielbereich 34,1 % zu Quartal 8 beträgt und damit im Verhältnis zu Quartal 1 um 1,8 % ansteigt (Abb.9).

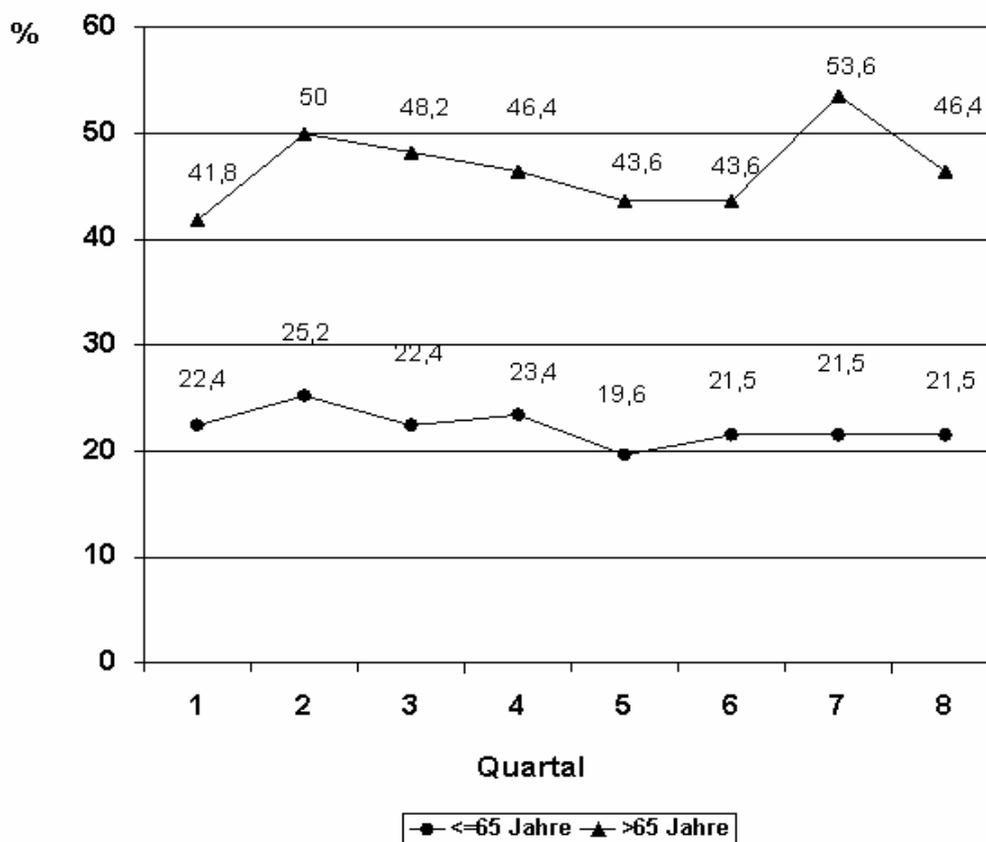
Abbildung 9: Anteil der Patienten im HbA1c-Zielbereich (Kohorte 1)



statistisch signifikant: Q1 vs Q2: $p=0,04$

Nachfolgend wurde der Anteil der Patienten im Zielbereich differenziert in Patienten ≤ 65 und >65 Jahre. Hierbei fällt auf, dass der Anteil der über 65-Jährigen im HbA1c-Zielbereich durchgehend höher liegt als der der unter 65-Jährigen. Während der Anteil der unter 65-Jährigen im Zielbereich von 22,4 % in Quartal 1 insgesamt nicht signifikant auf 21,5 % in Quartal 8 fällt, steigt der der über 65-Jährigen von 41,8 % in Quartal 1 signifikant ($p=0,03$) auf 53,6 % in Quartal 7; in Quartal 8 beträgt er 46,4 % (Abb. 10).

Abbildung 10: Anteil der Patienten im HbA1c-Zielbereich differenziert nach Alter (Kohorte 1)



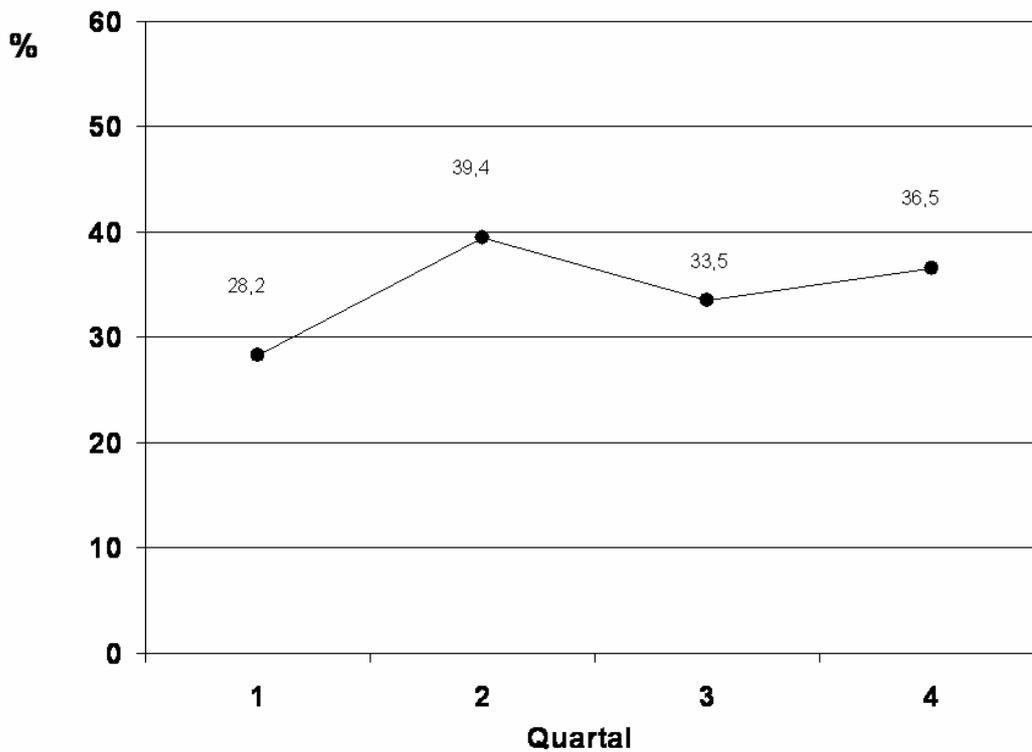
statistisch signifikant: ≤ 65 Jahre: n.s.

>65 Jahre: Q1 vs Q7: $p=0,03$

3.1.2.2 Zielbereich in Kohorte 2

Bei der Betrachtung der Zielbereichskurve in Kohorte 2 fällt auf, dass der Anteil der Patienten im HbA1c-Zielbereich von 28,2 % in Quartal 1 auf 39,4 % in Quartal 2 signifikant ansteigt ($p=0,0004$). Nach einem Rückgang auf 33,5 % in Quartal 3 beträgt der Anteil der Patienten im Zielbereich in Quartal 4 schließlich 36,5 % und steigt damit im Hinblick auf Quartal 1 um 8,3 % ($p=0,01$) (Abb.11).

Abbildung 11: Anteil der Patienten im HbA1c-Zielbereich (Kohorte 2)



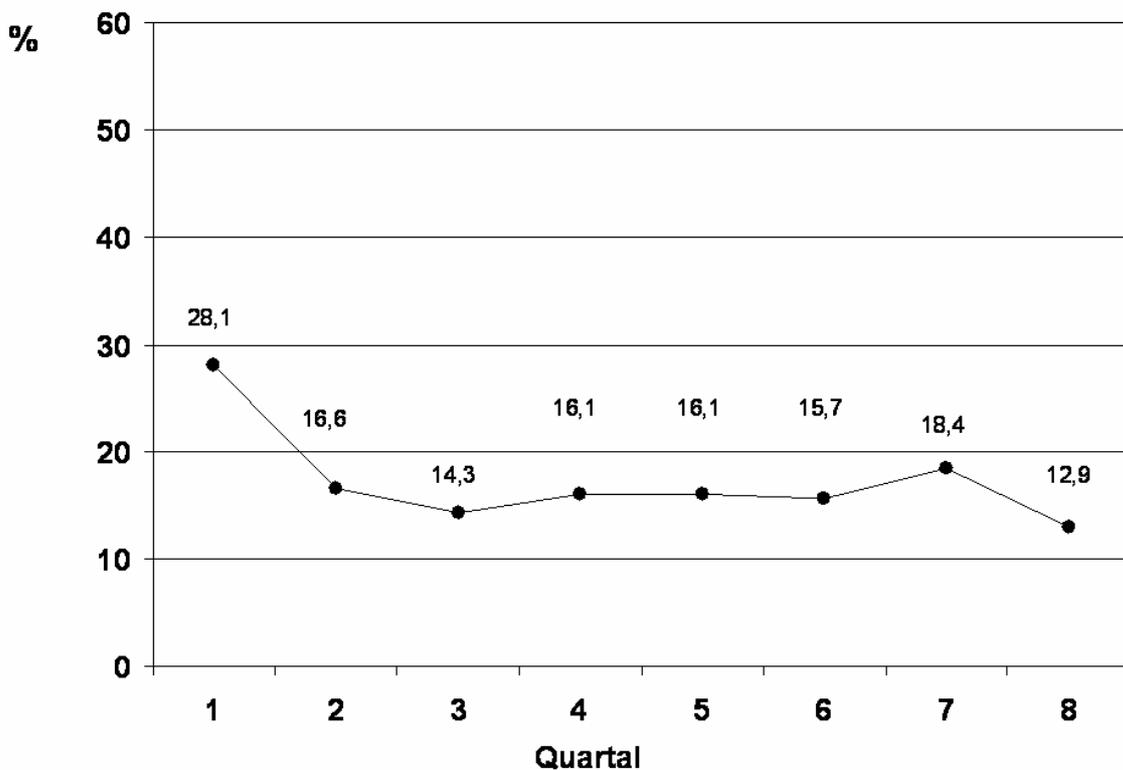
statistisch signifikant: Q1 vs Q2: $p=0,0004$
Q1 vs Q4: $p<0,01$

3.1.3 Anteil der Patienten im HbA1c-Risikobereich

3.1.3.1 Risikobereich in Kohorte 1

Der HbA1c-Risikobereich wurde definiert als Bereich von HbA1c-Werten über 8,5 %. In diesem Bereich befinden sich 28,1 % der Patienten in Quartal 1. In Quartal 2 fällt der Anteil dieser Patienten hochsignifikant auf 16,6 % ($p < 0,0001$). Im Verlauf zeigt sich nach kurzfristigem Anstieg in Quartal 7 auf 18,4 % insgesamt nach 8 Quartalen ein Rückgang des Anteils der Patienten im Risikobereich auf 12,9 % (Signifikanz: Quartal 1 vs Quartal 8: $p < 0,0001$). Damit geht der Anteil der Patienten im Risikobereich von Quartal 1 bis Quartal 8 um 15,2 % zurück (Abb.13).

Abbildung 13: Anteil der Patienten im HbA1c-Risikobereich (Kohorte 1)

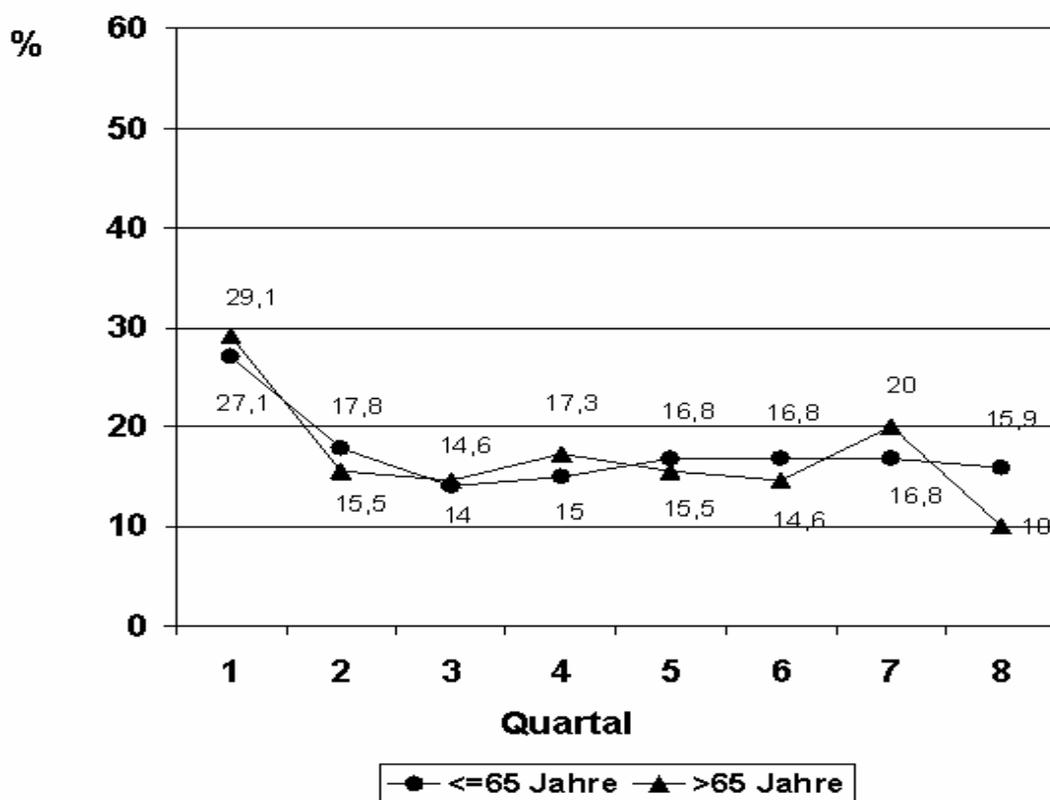


statistisch signifikant:

- Q1 vs Q2: $p < 0,0001$
- Q1 vs Q3: $p < 0,0001$
- Q1 vs Q4: $p = 0,0002$
- Q1 vs Q5: $p < 0,0001$
- Q1 vs Q6: $p < 0,0001$
- Q1 vs Q7: $p = 0,003$
- Q1 vs Q8: $p < 0,0001$

Differenziert nach Alter zeigt sich, dass der Anteil der unter 65-Jährigen im Risikobereich von 27,1 % in Quartal 1 signifikant ($p=0,02$) auf 15,9 % sinkt. Bei den über 65-Jährigen befinden sich in Quartal 1 29,1 % der Patienten im Risikobereich; dieser Anteil fällt hochsignifikant ($p=0,0006$) auf 10,0 % in Quartal 8 (Abb. 14).

Abbildung 14: Anteil der Patienten im HbA1c-Risikobereich differenziert nach Alter (Kohorte 1)



statistisch signifikant:

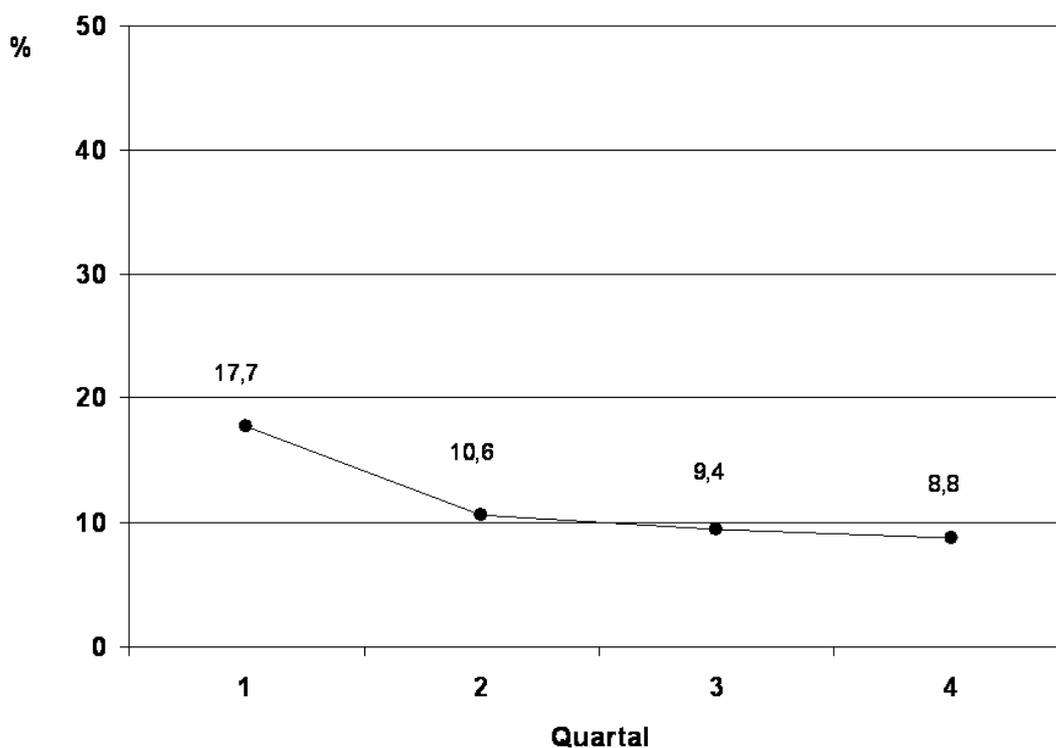
- <=65 Jahre: Q1 vs Q2: $p=0,01$
- Q1 vs Q3: $p=0,003$
- Q1 vs Q4: $p=0,007$
- Q1 vs Q5: $p=0,008$
- Q1 vs Q6: $p=0,02$
- Q1 vs Q7: $p=0,03$
- Q1 vs Q8: $p=0,02$

- >65 Jahre : Q1 vs Q2 : $p=0,002$
- Q1 vs Q3: $p=0,001$
- Q1 vs Q4 : $p=0,01$
- Q1 vs Q5 : $p=0,004$
- Q1 vs Q6 : $p=0,002$
- Q1 vs Q7 : $p=0,04$
- Q1 vs Q8 : $p=0,0006$

3.1.3.2 Risikobereich in Kohorte 2

In Kohorte 2 fällt der Anteil der Patienten im HbA1c-Risikobereich ebenfalls signifikant stetig von 17,7 % in Quartal 1 über 10,6 % in Quartal 2 und 9,4 % in Quartal 3, bevor in Quartal 4 ein weiterer Rückgang auf 8,8 % zu verzeichnen ist (Signifikanz: Quartal 1 vs Quartal 4: $p=0,002$) (Abb.15).

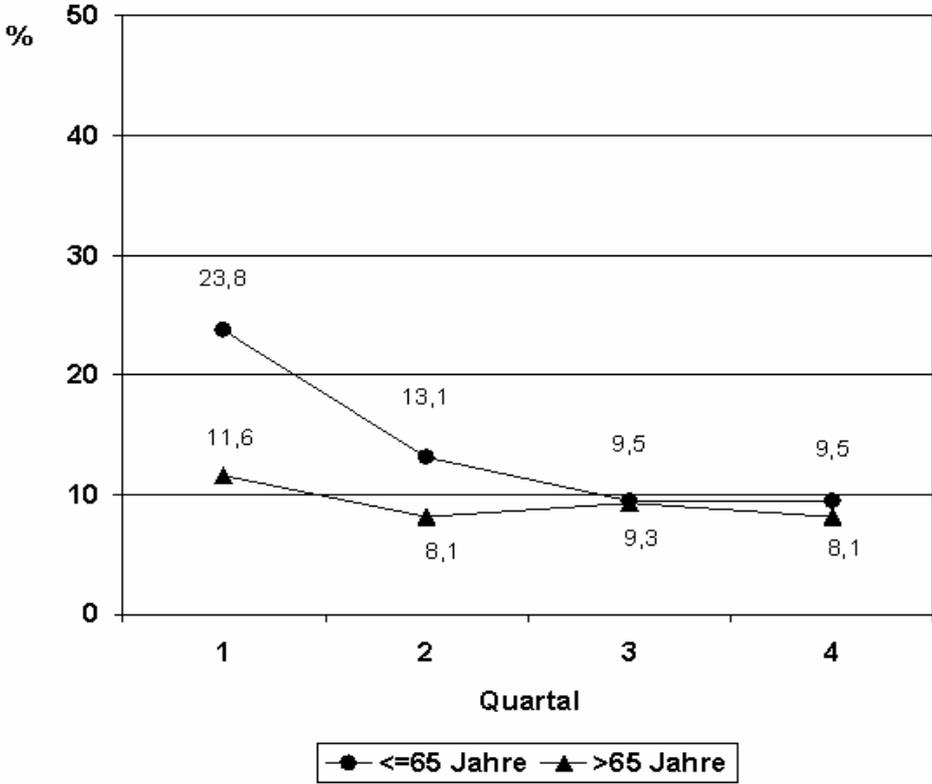
Abbildung 15: Anteil der Patienten im HbA1c-Risikobereich (Kohorte 2)



statistisch signifikant: Q1 vs Q2: $p<0,01$
Q1 vs Q3: $p=0,004$
Q1 vs Q4: $p=0,002$

Differenziert nach Alter zeigt sich bei den unter 65-Jährigen ein hochsignifikanter ($p=0,001$) Rückgang des Anteils der Patienten im HbA1c-Risikobereich von 23,8 % in Quartal 1 auf 9,5 % in Quartal 4. Der Anteil der über 65-Jährigen erfährt eine Reduktion von 11,6 % in Quartal 1 auf 8,1 % in Quartal 4 (Abb.16).

Abbildung 16: Anteil der Patienten im HbA1c-Risikobereich differenziert nach Alter (Kohorte 2)



statistisch signifikant: <=65 Jahre: Q1 vs Q2:p=0,01
 Q1 vs Q3:p=0,003
 Q1 vs Q4:p=0,001
 >65 Jahre : n.s.

3.1.4 Art der Diabetestherapie im Zeitverlauf

3.1.4.1 Diabetestherapie in Kohorte 1

Zunächst soll die Verteilung der Diabetestherapie über die 8 Quartale näher beleuchtet werden. Zu diesem Zweck werden 5 verschiedene Kategorien der Diabetestherapie betrachtet:

Patienten, denen

- keine Therapie (explizit alle Angaben verneint)
- nur Diät
- nur orale Antidiabetika
- orale Antidiabetika und Insulin oder
- nur Insulin verordnet wurde.

In der 1. Kohorte entfällt der größte Anteil über alle 8 Quartale auf die alleinige Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD). Im Quartal 1 wurden 52,5 % der Patienten dieser Kohorte nur mit OAD behandelt. Nach einem geringfügigen Anstieg in den Quartalen 2, 3 und 5 fällt der Anteil dieser Patienten zum Quartal 8 auf 48,9 %.

Den zweitgrößten Teil machen die Patienten aus, die ausschließlich mit Insulin behandelt werden. Hier ist festzustellen, dass die Zahl dieser Patienten von 16,1 % in Quartal 1 über 22,6 % in Quartal 2 und 3 und 24,4 % in Quartal 4 auf 27,2 % in Quartal 8 ansteigt und damit insgesamt um 11,1 % zunimmt.

Die Zahl der Patienten, die nur mit diätetischen Maßnahmen behandelt werden, nimmt zunächst von 13,8 % in Quartal 1 auf 8,3 % in Quartal 5 ab, um im folgenden bis Quartal 8 auf 12,4 % zu steigen. In Relation zu Quartal 1 bedeutet dies eine Reduktion dieser Patientengruppe um 1,4 %.

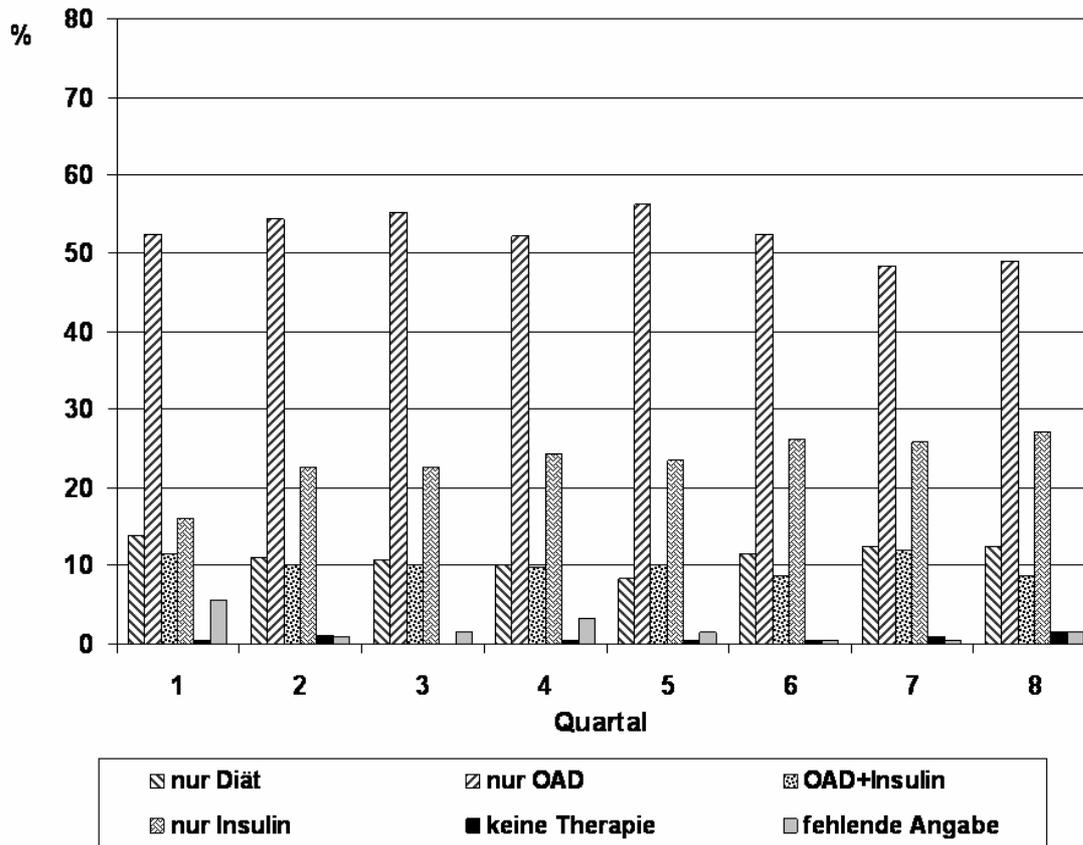
Eine Kombination von OAD und Insulin wird in Quartal 1 11,5 % der Patienten verordnet. Dieser Anteil wird im Laufe der folgenden Quartale auf schließlich 8,8 % aller Patienten der Kohorte 1 reduziert.

Keine Therapie erhalten in Quartal 1 0,5 % der Patienten, ebenso in Quartal 4, 5 und 6. In Quartal 7 beträgt der Anteil dieser Patienten 0,9 % und in Quartal 8 schließlich 1,4 %.

Die Änderung der Therapie ist jeweils von Quartal 1 nach Quartal 4,5,6,7 und 8 mit $p < 0,01$ signifikant.

In nachfolgender Grafik (Abb.17) soll der Therapieverlauf über die 8 Quartale nochmals verdeutlicht werden:

Abbildung 17: Verteilung der Diabetestherapie in Kohorte 1



statistisch signifikant: Q1 vs Q4: p=0,005
 Q1 vs Q5: p=0,005
 Q1 vs Q6: p=0,01
 Q1 vs Q7: p=0,01
 Q1 vs Q8: p=0,01

3.1.4.2 Diabetestherapie in Kohorte 2

Wie in Kohorte 1 werden auch in Kohorte 2 über alle 4 Quartale die meisten Patienten mit ausschließlich oralen Antidiabetika (OAD) behandelt. Im Quartal 1 beläuft sich der Anteil dieser Patientengruppe auf 49,4 %. In Quartal 2 fällt dieser Anteil auf 47,1 %, um nach einem geringfügigen Anstieg auf 48,8 % in Quartal 3 auf 43,5 % in Quartal 4 abzusinken.

Bei der Betrachtung der Patienten, die ausschließlich mit Insulin behandelt werden, ist eine ähnliche Entwicklung wie bei Kohorte 1 zu erkennen. In Quartal 1 wurden 14,7 % der Patienten dieser Therapie zugeführt, in Quartal 2 waren es 18,2 % und in Quartal 3 waren es 22,4 %. In Quartal 4 beläuft sich dieser Anteil schließlich auf 21,8 %; somit nimmt der Anteil der ausschließlich mit Insulin behandelten Patienten von Quartal 1 zu Quartal 4 um 7,1 % zu.

Der Anteil der mit einer Kombination von OAD und Insulin behandelten Patienten nimmt von Quartal 1 (14,1 %) zu Quartal 4 (12,4 %) geringfügig ab.

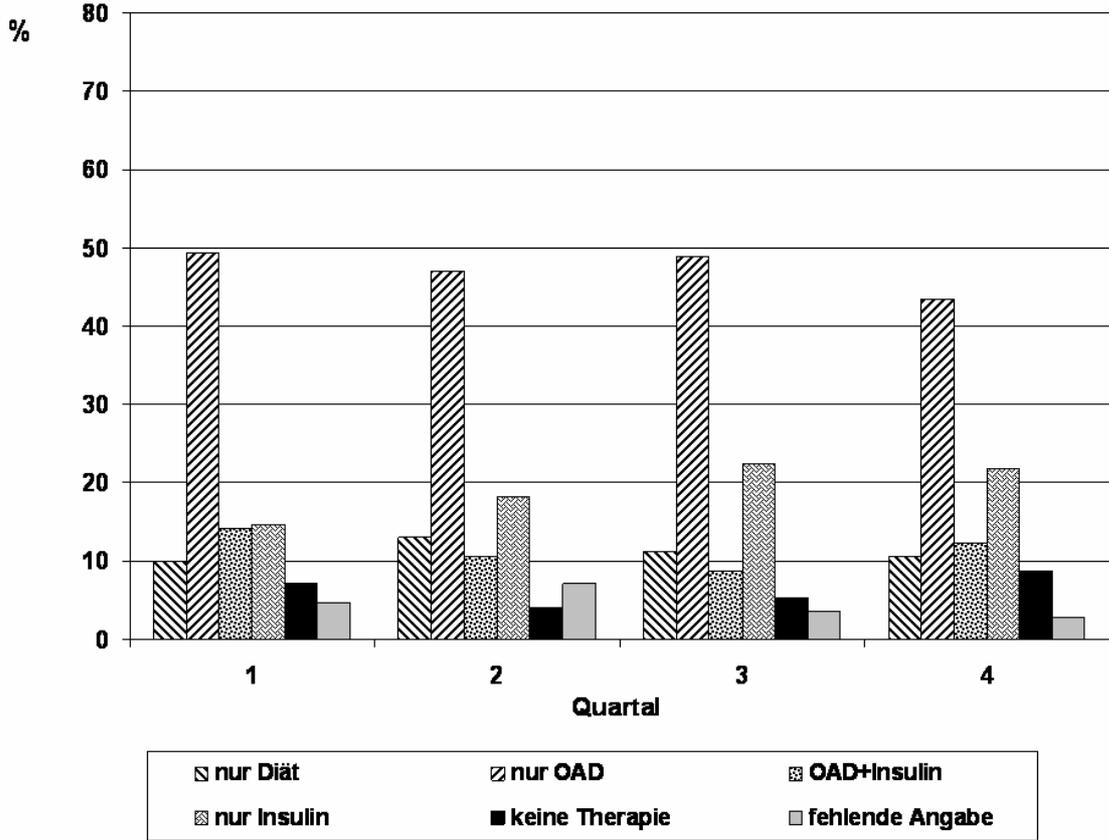
In Quartal 1 wurden 10 % der Patienten aus Kohorte 2 ausschließlich mit diätetischen Maßnahmen behandelt. In Quartal 2 steigt dieser Anteil auf 12,9 %, um in Quartal 3 auf 11,2 % und in Quartal 4 wieder auf 10,6 % zu sinken.

Der Anteil der Patienten, die keinerlei Therapie erhalten, sinkt von Quartal 1 auf Quartal 2 von 7,1 % auf 4,1 %. In den Quartalen 3 und 4 ist jedoch wieder ein Anstieg von 5,3 % auf 8,8 % zu verzeichnen.

Die Änderung der Therapie in Kohorte 2 ist lediglich von Quartal 1 nach Quartal 4 mit $p=0,03$ signifikant.

Die nachfolgende Grafik (Abb.18) zeigt nochmals den Therapieverlauf über die 4 Quartale:

Abbildung 18: Verteilung der Diabetestherapie in Kohorte 2



statistisch signifikant: Q1 vs Q4: p=0,03

3.2 Detailanalysen zur Effektivität der Diabeteseinstellung bei diabetischen Hochrisiko-Patienten

3.2.1 Verteilung der einzelnen Klassen oraler Antidiabetika

3.2.1.1 Orale Antidiabetika in Kohorte 1

In den Quartalen 1 bis 8 wurde eine jeweils unterschiedliche Anzahl an Patienten aus Kohorte 1 ausschließlich mit OAD behandelt (Abb.17). Daher handelt es sich auch hier um aufeinanderfolgende Querschnittsuntersuchungen, so dass hier ebenfalls keine statistische Testung auf Signifikanz möglich ist.

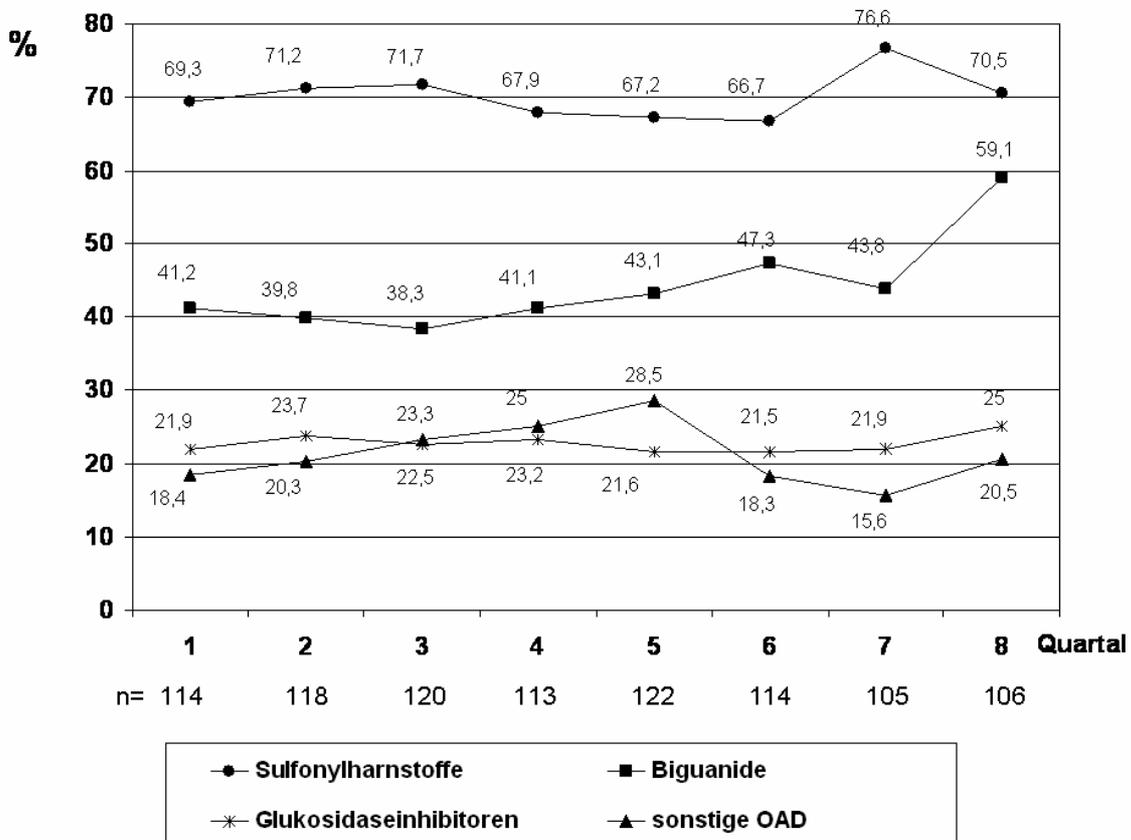
In Quartal 1 erhielten 69,3 % (n=79) der 114 mit OAD behandelten Patienten ein Sulfonylharnstoffpräparat, 41,2 % (n=47) ein Biguanid, 21,9 % (n=25) einen α -Glucosidasehemmer und 18,4 % (n=21) ein sonstiges OAD.

Zu Quartal 5 (hier wurden insgesamt 122 Patienten der Kohorte 1 mit einem oder mehreren OAD behandelt) fällt der Anteil der Sulfonylharnstoffe auf 67,2 % (n=82), der Anteil der Biguanide steigt auf 43,1 % (n=53), einen α -Glucosidasehemmer erhielten 21,6 % (n=26) und der Anteil der sonstigen OAD steigt auf 28,5 % (n=35).

In Quartal 8 schließlich erhielten 70,5 % (n=75) der 106 mit OAD therapierten Patienten ein Sulfonylharnstoffpräparat, der Anteil der Biguanide erhöht sich auf 59,1 % (n=63), der Anteil der α -Glucosidasehemmer beläuft sich auf 25 % (n=27) und ein sonstiges OAD erhielten 20,5 % (n=22) der Patienten.

Abb.19 zeigt die Verteilung der einzelnen Klassen von OAD im Verlauf der Quartale 1 bis 8 in der Kohorte 1.

Abbildung 19: Einzelne OAD-Klassen in Kohorte 1



3.2.1.2 Orale Antidiabetika in Kohorte 2

In der 2. Kohorte erhielten in Quartal 1 71,4% (n=60) der 84 in diesem Quartal mit OAD therapierten Patienten ein Sulfonylharnstoffpräparat. Der Anteil der Biguanide beträgt 42,9 % (n=36) und der der α -Glucosidasehemmer 35,7 % (n=30).

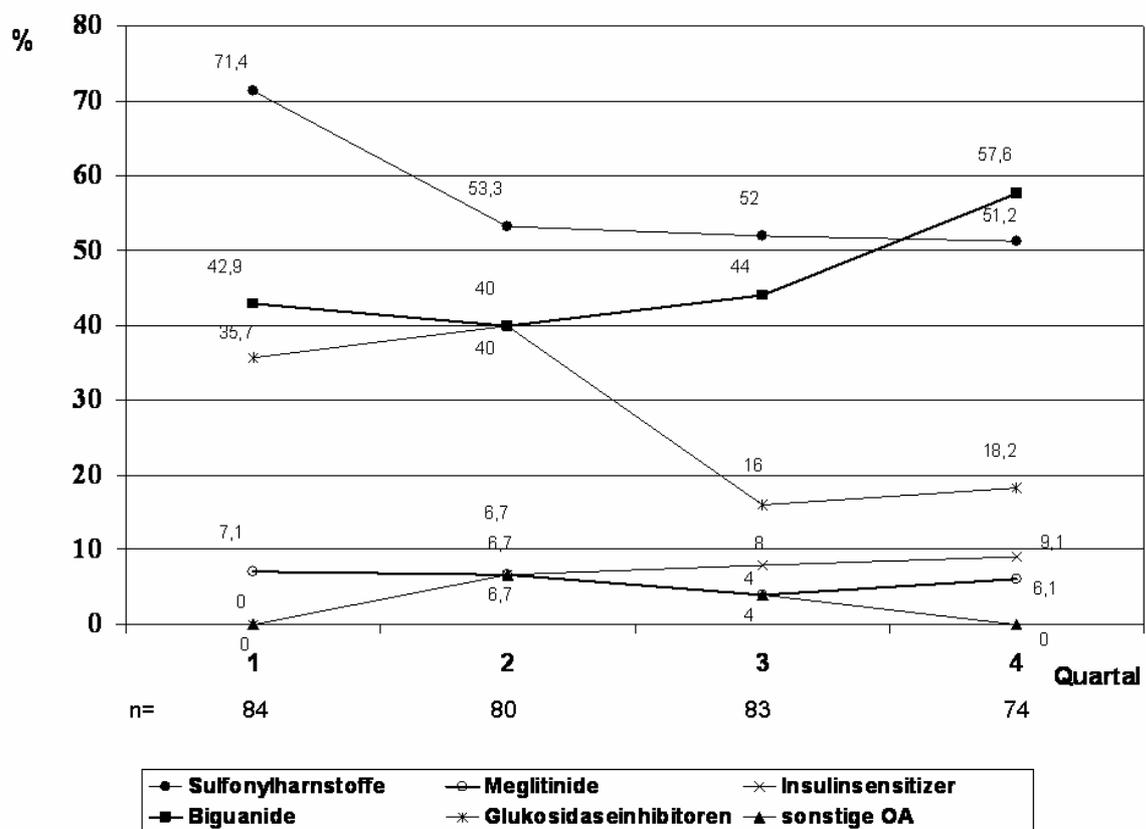
In dieser Kohorte werden nun auch die neueren OAD (Meglitinide und Insulinsensitizer) erfasst. Der Anteil der Meglitinide beträgt hier 7,1 % (n=6), einen Insulinsensitizer erhielt im Quartal 1 noch kein Patient; ebenso wurde in diesem Quartal kein sonstiges OAD verschrieben.

In Quartal 2 fällt nun der Anteil der Sulfonylharnstoffe auf 53,3 % (n=43) in der insgesamt 80 Patienten zählenden Gruppe mit OAD. Ein Biguanid nehmen 40 % (n=32), einen α -Glucosidasehemmer ebenfalls 40% (n=32) der Patienten ein. Der Anteil an Meglitiniden, Insulinsensitizern und sonstigen OAD liegt jeweils bei 6,7 % (n=5).

Zu Quartal 4 fällt der Anteil der Sulfonylharnstoffe weiter auf 51,2 % (n=38) von insgesamt 74 mit OAD eingestellten Patienten. Der Biguanid-Anteil steigt auf 57,6 % (n=43), α -Glucosidasehemmer erhielten in Quartal 4 18,2 % (n=13). Einen Insulinsensitizer nahmen nun 9,1 % (n=7), ein Meglitinid 6,1 % (n=5) und ein sonstiges OAD nahm kein Patient.

In Abb.20 ist der Verlauf der Therapie mit OAD über die Quartale 1 bis 4 in Kohorte 2 dargestellt.

Abbildung 20: Einzelne OAD-Klassen in Kohorte 2



3.2.2 Anzahl der oralen Antidiabetika im Verlauf bei ausschließlich mit OAD behandelten Patienten

3.2.2.1 Anzahl der OAD in Kohorte 1 und Korrelation mit Anteil der Patienten im Zielbereich

Auch bei dieser Detailanalyse handelt es sich um eine aufeinander folgende Querschnittsuntersuchung, bei der sich die Anzahl der mit OAD therapierten Patienten von Quartal zu Quartal ändert. Aus diesem Grund ist auch hier keine Testung auf statistische Signifikanz möglich.

Die folgende Untersuchung zeigt die Anzahl der einzelnen OAD bei Patienten der Kohorte 1, die ausschließlich mit OAD therapiert werden im Verlauf der Quartale 1 bis 8.

In Quartal 1 erhielten 57 % (n=65) der Patienten ein einziges OAD; zum Quartal 8 sinkt der Anteil dieser Patienten auf 52,8% (n=56).

Der Anteil der mit zwei OAD behandelten Patienten steigt von 36% (n=41) in Quartal 1 auf 40,6% (n=43) in Quartal 8.

In Quartal 1 erhielten 6,1% (n=7) der in diesem Quartal mit OAD therapierten Patienten drei Präparate. Zu Quartal 4 steigt dieser Anteil auf 8,9% (n=10), bevor er zu Quartal 8 wieder auf 6,6 % (n=7) zurückgeht.

Vier OAD erhält lediglich in Quartal 1 ein Anteil von 0,9% (n=1) der Patienten.

Abb.21 zeigt die Verteilung der Anzahl der OAD über die 8 Quartale. Die kursiv gedruckten Zahlen stellen den Anteil der im jeweiligen Quartal mit der jeweiligen Zahl an OAD behandelten Patienten im HbA1c-Zielbereich dar.

Abbildung 21: Anzahl der OAD in Kohorte 1 in den Quartalen 1 bis 8

	Quartal 1	Quartal 2	Quartal 3	Quartal 4	Quartal 5	Quartal 6	Quartal 7	Quartal 8
Anzahl der ausschließl. mit OAD therapierten Patienten	n=114	n=118	n=120	n=113	n=122	n=114	n=105	n=106
1 OAD	n=65 (57,0 %)	n=63 (53,4 %)	n=64 (53,3 %)	n=58 (51,3 %)	n=61 (50 %)	n=66 (57,9 %)	n=58 (55,2 %)	n=56 (52,8 %)
% im Ziel	35,4%	44,4%	43,8%	39,7%	41,0%	34,9%	37,9%	35,7%
2 OAD	n=41 (36,0 %)	n=45 (38,1 %)	n=45 (37,5 %)	n=45 (39,8 %)	n=49 (40,2 %)	n=41 (36,0 %)	n=41 (39,1 %)	n=43 (40,6 %)
% im Ziel	29,3%	22,2%	22,2%	24,4%	30,6%	26,8%	29,3%	37,2%
3 OAD	n=7 (6,1 %)	n=10 (8,5 %)	n=11 (9,2 %)	n=10 (8,9 %)	n=12 (9,8 %)	n=7 (6,1 %)	n=6 (5,7 %)	n=7 (6,6 %)
% im Ziel	14,3%	30,0%	27,3%	30,0%	16,7%	14,3%	16,7%	14,3%
4 OAD	n=1 (0,9 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0%)
% im Ziel	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

3.2.2.2 Anzahl der OAD in Kohorte 2 und Korrelation mit Anteil der Patienten im Zielbereich

Die folgende Analyse verdeutlicht die Verteilung der Anzahl der einzelnen OAD über die Quartale 1 bis 4 in der Kohorte 2. Auch dies ist eine Querschnitts-Untersuchung mit sich ändernden Patientenzahlen, so dass keine Testung auf Signifikanz möglich ist.

Der Anteil der Patienten, die ein einziges OAD einnahmen, blieb über die Quartale 1 (65,5 %) bis 4 (66,2 %) weitgehend gleich.

Auch der Anteil der mit zwei OAD therapierten Patienten ändert sich nur geringfügig von 26,2 % (n=22) in Quartal 1 auf 27,0 % (n=20) in Quartal 4.

Drei OAD erhielten 4,8 % (n=4) der Patienten in Quartal 1; in Quartal 4 sind es 6,8 % (n=5).

In Quartal 1 erhalten 3,5 % (n=3) der Patienten vier OAD; in Quartal 2 und 3 sind es jeweils 1,2 % (n=1). In Quartal 4 wird kein Patient mit vier OAD therapiert.

Abb.22 stellt den Anteil der mit der jeweiligen Anzahl von OAD behandelten Patienten über die Quartale 1 bis 4 dar. Die kursiv gedruckten Zahlen veranschaulichen den Anteil der im jeweiligen Quartal mit der jeweiligen Anzahl an OAD therapierten Patienten am HbA1c-Zielbereich.

Abbildung 22: Anzahl der OAD in Kohorte 2 in den Quartalen 1 bis 4

	Quartal 1	Quartal 2	Quartal 3	Quartal 4
Anzahl der ausschließlich mit OAD therapierten Patienten	n=84	n=80	n=83	n=74
1 OAD	n=55 (65,5 %)	n=54 (67,5 %)	n=55 (66,3 %)	n=49 (66,2 %)
<i>% im Ziel</i>	<i>36,4%</i>	<i>37,0%</i>	<i>38,2%</i>	<i>40,8%</i>
2 OAD	n=22 (26,2 %)	n=21 (26,3 %)	n=24 (28,9 %)	n=20 (27,0 %)
<i>% im Ziel</i>	<i>13,6%</i>	<i>9,5%</i>	<i>16,7%</i>	<i>20,0%</i>
3 OAD	n=4 (4,8 %)	n=4 (5,0 %)	n=3 (3,6 %)	n=5 (6,8 %)
<i>% im Ziel</i>	<i>25%</i>	<i>50,0%</i>	<i>0%</i>	<i>20%</i>
4 OAD	n=3 (3,5 %)	n=1 (1,2 %)	n=1 (1,2 %)	n=0 (0 %)
<i>% im Ziel</i>	<i>33,3%</i>	<i>0%</i>	<i>100,0%</i>	<i>0%</i>

3.2.3 Anzahl der Insulin-Injektionen im Verlauf bei mit Insulin behandelten Patienten

3.2.3.1 Anzahl der Injektionen in Kohorte 1 und Korrelation mit Anteil der Patienten im Zielbereich

Im Vorfeld dieser Analyse ist anzumerken, dass es sich hierbei um aufeinander folgende Querschnittsuntersuchungen handelt, da sich die Anzahl der mit Insulin therapierten Patienten von Quartal zu Quartal verändert. Daher ist hier auch keine statistische Testung auf Signifikanz möglich.

Im Folgenden wird nun ausgeführt, wie sich die Anzahl der Insulin-Injektionen bei mit Insulin therapierten Patienten der Kohorte 1 im Verlauf der Quartale 1 bis 8 ändert.

In Quartal 1 erhalten 8,3 % der in diesem Quartal mit Insulin behandelten Patienten eine Injektion. In Quartal 2 sinkt diese Zahl auf 1,4 %; nach kurzfristigem Anstieg auf 2,8 % in Quartal 3 und 4 geht die Anzahl dieser Patienten in Quartal 5 auf 1,4 % zurück. In Quartal 8 sind es schließlich 2,6 % der Patienten, die eine Insulin-Injektion erhalten, also 5,7 % weniger als in Quartal 1.

Der Anteil der Patienten, die zwei Injektionen erhalten, beträgt in Quartal 1 56,7 %; er steigt zum Quartal 2 auf 69,0 % an, um dann in den folgenden Quartalen sukzessive auf schließlich 50,0 % in Quartal 8 zu fallen.

15,0 % der in Quartal 1 mit Insulin therapierten Patienten erhalten drei Injektionen. Nach einem Rückgang dieser Zahl auf 8,4 % in Quartal 2 steigt sie zu Quartal 6 auf 18,4 % an, bevor sie in Quartal 8 wieder auf 15,4 % zurückgeht.

Vier Injektionen erhalten in Quartal 1 10,0 % der mit Insulin Behandelten. Zu Quartal 4 geht dieser Anteil auf 8,2 % zurück und steigt zu Quartal 8 wieder auf 11,5 %.

Fünf Injektionen entfallen in Quartal 1 auf 10,0 % der Patienten. Im Verlauf der folgenden Quartale steigt dieser Anteil auf 20,5 % in Quartal 8 an.

Sechs Injektionen erhält in Quartal 1, 7 und 8 kein Patient; in Quartal 2 sind es 1,4 %, in Quartal 3 2,8 % und in Quartal 4 4,1 %. Zu Quartal 6 geht die Zahl wieder auf 2,6 % zurück.

In Abb.23 ist der Anteil der Injektionen (Inj.) über die 8 Quartale nochmals dargestellt; die kursiv gedruckte Zahl bedeutet hierbei den Anteil dieser Patienten im HbA1c-Zielbereich:

Abbildung 23: Anzahl der Injektionen in Kohorte 1 in den Quartalen 1 bis 8

	Quartal 1	Quartal 2	Quartal 3	Quartal 4	Quartal 5	Quartal 6	Quartal 7	Quartal 8
Anzahl der mit Insulin therap. Patienten	N=60	n=71	n=71	n=73	n=73	n=76	N=82	n=78
1 Inj.	n=5 (8,3 %)	n=1 (1,4 %)	n=2 (2,8 %)	n=2 (2,8 %)	n=1 (1,4 %)	n=1 (1,3 %)	n=3 (3,6 %)	n=2 (2,6 %)
% im Ziel	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	50,0%
2 Inj.	n=34 (56,7 %)	n=49 (69,0 %)	n=42 (59,2 %)	n=42 (57,5 %)	n=42 (57,5 %)	n=39 (51,3 %)	n=44 (53,7 %)	n=39 (50,0 %)
% im Ziel	29,4%	36,7%	31,0%	38,1%	38,1%	38,5%	31,8%	30,8%
3 Inj.	n=9 (15,0 %)	n=6 (8,4 %)	n=10 (14,1 %)	n=10 (13,7 %)	n=12 (16,4 %)	n=14 (18,4 %)	n=14 (17,1 %)	n=12 (15,4 %)
% im Ziel	0%	0%	20,0%	10,0%	25,0%	0%	21,4%	33,3%
4 Inj.	n=6 (10,0 %)	n=7 (9,9 %)	n=6 (8,4 %)	n=6 (8,2 %)	n=8 (11,0 %)	n=10 (13,2 %)	n=11 (13,4 %)	n=9 (11,5 %)
% im Ziel	33,3%	28,6%	50,0%	33,3%	25,0%	40,0%	36,4%	11,1%
5 Inj.	n=6 (10,0 %)	n=7 (9,9 %)	n=9 (12,7 %)	n=10 (13,7 %)	n=9 (12,3 %)	n=10 (13,2 %)	n=10 (12,2 %)	n=16 (20,5 %)
% im Ziel	33,3%	42,9%	33,3%	30,0%	33,3%	0%	30,0%	18,8%
6 Inj.	n=0 (0 %)	n=1 (1,4 %)	n=2 (2,8 %)	n=3 (4,1 %)	n=1 (1,4 %)	n=2 (2,6 %)	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)
% im Ziel	0%	0%	0%	33,3%	0%	0%	0%	0%

3.2.3.2 Anzahl der Injektionen in Kohorte 2 und Korrelation mit Anteil der Patienten im Zielbereich

Im folgenden Abschnitt wird die Änderung der Anzahl der Insulin-Injektionen bei mit Insulin therapierten Patienten der Kohorte 2 im Verlauf der Quartale 1 bis 4 betrachtet. Auch hier handelt es sich um aufeinander folgende Querschnitts-Untersuchungen, so dass hier ebenfalls keine statistische Testung auf Signifikanz möglich ist.

In Quartal 1 erhalten 6,2 % der in diesem Quartal mit Insulin behandelten Patienten eine Injektion. Zu Quartal 3 sinkt dieser Anteil auf 3,9 %, bevor er zu Quartal 4 wieder auf 7,2 % ansteigt.

Der Anteil der Patienten, die zwei Injektionen erhalten, beträgt 43,7 % in Quartal 1; er steigt zum Quartal 2 auf 54,2 % an, um dann über 51,9 % in Quartal 3 auf 39,3 % in Quartal 4 zu fallen.

16,7 % der in Quartal 1 mit Insulin therapierten Patienten erhalten drei Injektionen. Nach einem Rückgang dieser Zahl auf 14,6 % in Quartal 2 steigt sie zu Quartal 4 auf 21,4 % an.

In Quartal 1 erhalten 29,2 % der mit Insulin Behandelten vier Injektionen. Zu Quartal 4 geht dieser Anteil auf 23,2 % zurück.

Fünf Injektionen entfallen in Quartal 1 auf 4,2 % der Patienten. Nach kurzfristigem Rückgang auf 2,1 % in Quartal 2 steigt der Anteil dieser Patienten zu Quartal 4 auf 7,1 % an.

Sechs Injektionen erhält in Quartal 1 und 2 kein Patient; in Quartal 3 sind es 1,9 %, in Quartal 4 1,8 %.

In Abb.24 ist der Anteil der Injektionen (Inj.) über die 4 Quartale nochmals dargestellt:

Abbildung 24: Anzahl der Injektionen in Kohorte 2 in den Quartalen 1 bis 4

	Quartal 1	Quartal 2	Quartal 3	Quartal 4
Anzahl der mit Insulin therap. Patienten	n=48	n=48	n=52	n=56
1 Inj.	n=3 (6,2 %)	n=2 (4,1 %)	n=2 (3,9 %)	n=4 (7,2 %)
<i>% im Ziel</i>	0%	0%	0%	25,0%
2 Inj.	n=21 (43,7 %)	n=26 (54,2 %)	n=27 (51,9 %)	n=22 (39,3 %)
<i>% im Ziel</i>	14,3%	30,8%	14,8%	27,3%
3 Inj.	n=8 (16,7 %)	n=7 (14,6 %)	n=8 (15,4 %)	n=12 (21,4 %)
<i>% im Ziel</i>	12,5%	42,9%	37,5%	41,7%
4 Inj.	n=14 (29,2 %)	n=12 (25,0 %)	n=10 (19,2 %)	n=13 (23,2 %)
<i>% im Ziel</i>	7,1%	16,7%	40,0%	30,8%
5 Inj.	n=2 (4,2 %)	n=1 (2,1 %)	n=4 (7,7 %)	n=4 (7,1 %)
<i>% im Ziel</i>	50,0%	100%	0%	25,0%
6 Inj.	n=0 (0 %)	n=0 (0 %)	n=1 (1,9 %)	n=1 (1,8 %)
<i>% im Ziel</i>	0%	0%	0%	100,0%

3.2.4 Detailanalyse im Hinblick auf Erreichen des Zielbereichs in Quartal 1 und 2

3.2.4.1 Analyse in Kohorte 1

In der folgenden Analyse wurden die Patienten der Kohorte 1 im Hinblick auf die Entwicklung der HbA1c-Werte von Quartal 1 zu Quartal 2 in 4 verschiedene Kategorien eingeteilt (Abb.25):

Abbildung 25: Einteilung der Patienten aus Kohorte 1 in Subkohorten nach Erreichen des HbA1c-Zielbereichs in Quartal 2

	Quartal 1	Quartal 2
Subkohorte 1	HbA1c im Zielbereich	HbA1c im Zielbereich
Subkohorte 2	HbA1c im Zielbereich	HbA1c außerh. Zielbereich
Subkohorte 3	HbA1c außerh. Zielbereich	HbA1c im Zielbereich
Subkohorte 4	HbA1c außerh. Zielbereich	HbA1c außerh. Zielbereich

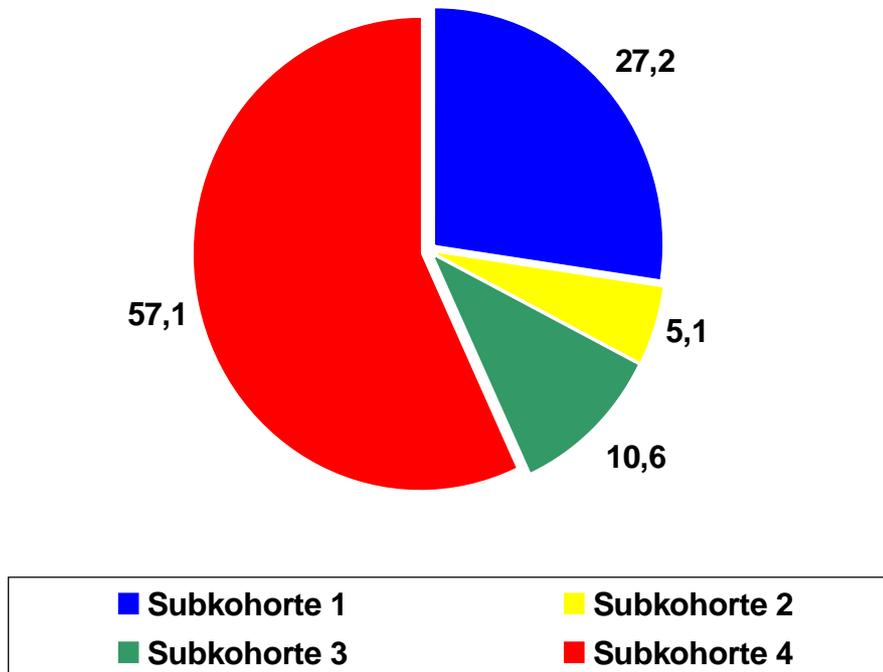
Wie Abbildung 26 zeigt, sind die Patienten in Subkohorte 1 und 3 mit $68,9 \pm 9,6$ bzw. $68,8 \pm 9,3$ Jahren am ältesten. Den geringsten Anteil männlicher Patienten findet man in Subkohorte 2, während in Subkohorte 4 67,7 % männlichen Geschlechts sind. Die Diabetesdauer ist in Subkohorte 2 und 3 mit durchschnittlich $9,7 \pm 6,5$ bzw. $9,7 \pm 7,6$ Jahren am längsten; die längste Insulindauer weisen Subkohorte 3 ($3,8 \pm 2,4$ Jahre) und 4 ($3,7 \pm 5,7$ Jahre) auf, die längste OAD-Dauer besteht in Subkohorte 3 ($9,7 \pm 7,2$ Jahre) (Abb. 26).

Abbildung 26: Basisdaten der Subkohorten 1 bis 4 aus Kohorte 1

n=217	Subkohorte 1 (n=59)	Subkohorte 2 (n=11)	Subkohorte 3 (n=23)	Subkohorte 4 (n=124)
Alter (Jahre)	68,9±9,6 (33,8-87,5)	68,0±8,7 (50,5-79,0)	68,8±9,3 (54,1-95,4)	63,6±9,8 (39,3-86,9)
Geschlecht (% männlich)	55,9	36,4	43,5	67,7
Diabetesdauer (Jahre)	9,1±7,1 (0,5-28,4)	9,7±6,5 (2,4-22,8)	9,7±7,6 (0,6-27,6)	8,6±6,5 (0,02-30,5)
Dauer Insulintherapie (Jahre)	2,7±2,3 (0,4-7,8)	3,0±3,4 (0,3-7,8)	3,8±2,4 (0,8-7,6)	3,7±5,7 (0,2-26,5)
Dauer OAD- Therapie (Jahre)	7,4±6,3 (0,4-23,4)	8,6±6,0 (1,3-16,2)	9,7±7,2 (0,6-27,6)	7,9±5,7 (0,4-24,0)

Abbildung 27 zeigt die Verteilung auf die verschiedenen Subkohorten in graphischer Form. Den größten Anteil machen demnach mit 57,1% die Patienten der Subkohorte 4 aus; ihr HbA1c-Wert liegt sowohl zu Quartal 1 als auch zu Quartal 2 außerhalb des Zielbereichs. Gefolgt wird sie von 27,2 % der Patienten, die sowohl zu Quartal 1 als auch zu Quartal 2 im Zielbereich liegen. Der Anteil der Patienten, die zu Quartal 2 neu in den HbA1c-Zielbereich gelangen, beträgt 10,6 %. 5,1% der Patienten aus Kohorte 1 befinden sich zu Quartal 1 im Zielbereich, zu Quartal 2 jedoch nicht mehr.

Abbildung 27: Anteile der Subkohorten 1 bis 4 an der Gesamtzahl der Patienten in Kohorte 1 in %



In den einzelnen Subkohorten wurde nun untersucht, welche Art der Diabetestherapie jeweils in den Quartalen 1 und 2 vorlag (Abb.28). Die Änderung der Therapie ist in keiner Subkohorte signifikant.

15,3 % der Patienten in der Subkohorte 1 (n=59) erhielten zum Quartal 1 eine alleinige Therapie mit Insulin; zum Quartal 2 steigt die Anzahl dieser Patienten auf 18,6 %. Ebenso erhöht sich der Anteil der ausschließlich mit OAD behandelten Patienten von 49,2 % auf 55,9 %. Eine Reduktion erfahren die nur mit Diät und die mit einer Kombination aus OAD und Insulin behandelten Patientengruppen. In Quartal 2 erhalten 1,7 % der Patienten dieser Subkohorte keine Therapie.

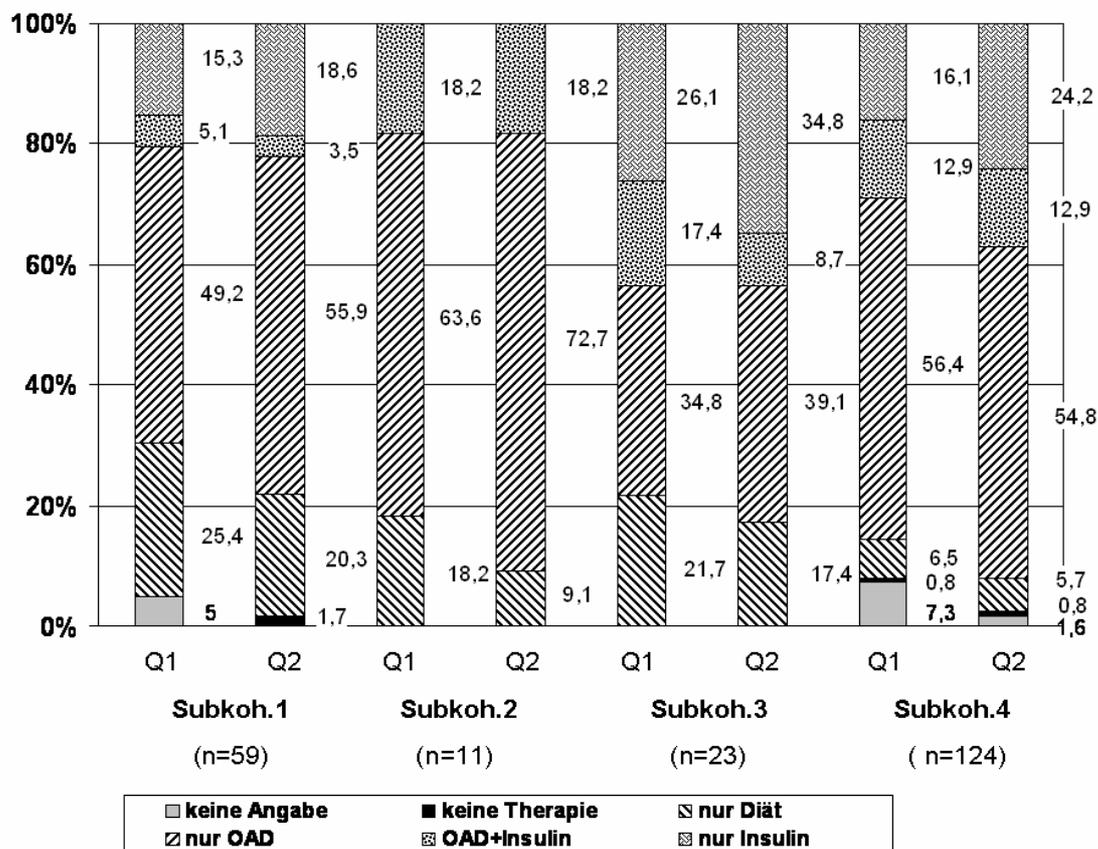
In der Subkohorte 2 (n=11) bleibt der Anteil der mit Insulin plus OAD therapierten Patienten gleich (jeweils 18,2%). In dieser Subkohorte wurde keinem Patienten eine alleinige Insulin-Therapie zuteil. Der Anteil der mit OAD behandelten Patienten steigt von 63,6 % auf 72,7 % an, während der Anteil der ausschließlich mit Diät Behandelten von 18,2 % auf 9,1 % sinkt.

26,1 % der Patienten aus Subkohorte 3 (n=23) wurden zum Quartal 1 mit Insulin behandelt; im Quartal 2 waren es 34,8 %. Der Anteil der mit einer Kombination aus OAD und Insulin therapierten Patienten sinkt von 17,4 % in Quartal 1 auf 8,7 % in Quartal 2, ebenso der Anteil

der ausschließlich diätetisch behandelten Patienten (von 21,7 % auf 17,4 %). Einen Anstieg von 34,8 % auf 39,1 % erfährt der Anteil der mit OAD behandelten Patienten.

In der Subkohorte 4 (n=124) schließlich steigt der Anteil der mit Insulin Therapierten von 16,1% auf 24,2 %. OAD kombiniert mit Insulin erhalten in beiden Quartalen 12,9 % der Patienten. Einen Rückgang erfährt der Anteil der mit OAD und mit Diät therapierten Patienten. Keine Therapie erhalten in beiden Quartalen 0,8 % der Patienten. Die Änderung der Therapie ist nicht signifikant (Abb.28).

Abbildung 28: Verteilung der Diabetestherapie in den Subkohorten 1 bis 4 zu Quartal 1 und 2



nicht signifikant

Abbildung 29 gibt einen Überblick über die durchschnittlichen HbA1c-Werte in den einzelnen Subkohorten zu den Quartalen 1, 2 und 3.

In der Subkohorte 1 beträgt der mittlere HbA1c-Wert in Quartal 1 und 2 jeweils $6,0 \pm 0,6$ % und steigt zu Quartal 3 signifikant auf $6,2 \pm 0,9$ % an ($p < 0,05$).

Der HbA1c-Wert von $6,4\pm 0,5$ % zu Quartal 1 in der Subkohorte 2 steigt zu Quartal ebenfalls signifikant an ($p < 0,005$) und beträgt in Quartal 2 $7,4\pm 0,8$ %. Zu Quartal 3 fällt er wieder auf $7,0\pm 0,8$ % (Q2 vs Q3 und Q1 vs Q3: $p < 0,05$).

In Subkohorte 3 findet sich in Quartal 1 ein mittlerer HbA1c-Wert von $8,0\pm 1,1$ %; dieser fällt zu Quartal 2 hochsignifikant auf $6,3\pm 0,5$ % ($p < 0,001$) und steigt zu Quartal 3 wieder auf $6,5\pm 0,8$ % an (nicht signifikant). Der Abfall des HbA1c-Wertes von Quartal 1 zu Quartal 3 ist mit $p < 0,001$ ebenfalls hochsignifikant.

In Subkohorte 4 schließlich beträgt der HbA1c-Ausgangswert in Quartal 1 $8,3\pm 1,5$ %. Er fällt zu Quartal 2 signifikant auf $7,9\pm 1,2$ % ($p < 0,005$), um zu Quartal 3 noch weiter auf $7,7\pm 1,3$ % zu fallen. Die Reduktion von Quartal 2 nach Quartal 3 ist nicht signifikant, die von Quartal 1 nach Quartal 3 mit $p < 0,001$ hochsignifikant (Abb.29).

Abbildung 29: HbA1c-Mittelwerte zu den Quartalen 1,2 und 3 in den Subkohorten 1-4

	Subkohorte 1 (n=59)	Subkohorte 2 (n=11)	Subkohorte 3 (n=23)	Subkohorte 4 (n=124)
HbA1c- Mittelwert in Quartal 1	$6,0\pm 0,6$ %	$6,4\pm 0,5$ %	$8,0\pm 1,1$ %	$8,3\pm 1,5$ %
HbA1c- Mittelwert in Quartal 2	$6,0\pm 0,6$ %	$7,4\pm 0,8$ %	$6,3\pm 0,5$ %	$7,9\pm 1,2$ %
HbA1c- Mittelwert in Quartal 3	$6,2\pm 0,9$ %	$7,0\pm 0,8$ %	$6,5\pm 0,8$ %	$7,7\pm 1,3$ %

3.2.4.2 Analyse in Kohorte 2

Für die Patienten der Kohorte 2 (n=170) gelten die gleichen Kriterien zur Einteilung in die Subkohorten 1 bis 4 wie für die Patienten der Kohorte 1 (Abb.19).

Abb. 24 zeigt die Basisdaten der Patienten in den verschiedenen Subkohorten; hierbei zeigt sich, dass die Patienten in Subkohorte 1 und 2 mit $72,5\pm 8,8$ bzw. $72,5\pm 6,9$ Jahren am ältesten

sind und mit 60,5 bzw. 60,0 % den größten Anteil an männlichen Patienten besitzen. Die Diabetesdauer ist in Subkohorte 3 mit $12,7 \pm 13,8$ Jahren am längsten, die Insulindauer in Subkohorte 2 mit $10,7 \pm 11,0$ Jahren und die OAD-Dauer in Subkohorte 4 mit $7,2 \pm 6,7$ Jahren (Abb. 24).

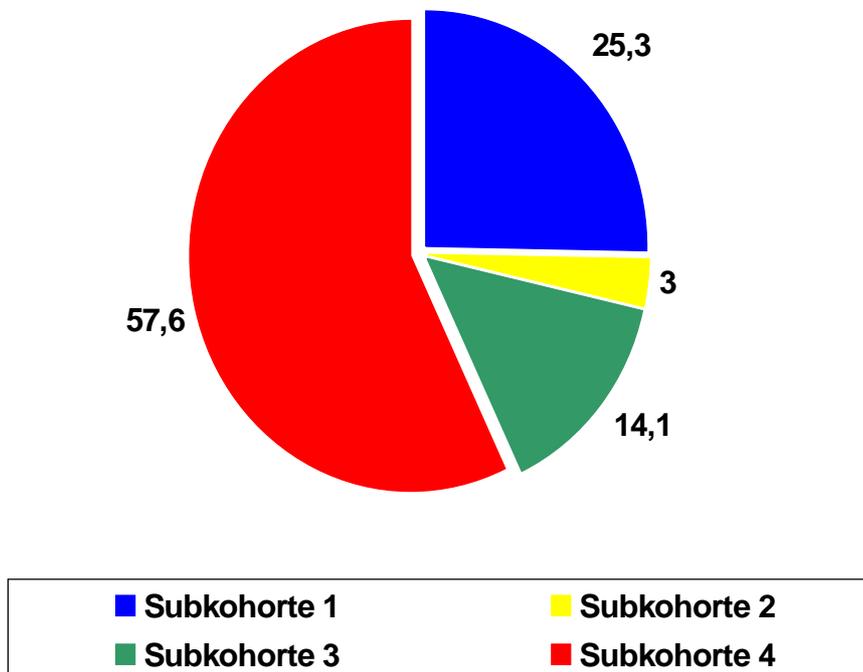
Abbildung 30: Basisdaten der Subkohorten 1 bis 4 aus Kohorte 2

n=170	Subkohorte 1 (n=43)	Subkohorte 2 (n=5)	Subkohorte 3 (n=24)	Subkohorte 4 (n=98)
Alter (Jahre)	72,5±8,8 (45,6-92,9)	72,5±6,9 (61,0-78,3)	66,3±11,5 (44,2-88,1)	62,1±12,3 (34,5-89,9)
Geschlecht (% männlich)	60,5	60,0	54,2	54,1
Diabetesdauer (Jahre)	7,6±6,3 (0,7-29,8)	7,0±7,2 (0,2-18,5)	12,7±13,8 (0,6-63,6)	8,5±8,3 (0,1-43,7)
Dauer Insulintherapie (Jahre)	2,2±1,7 (0,1-6,9)	10,7±11,0 (2,9-18,5)	8,9±19,3 (0,4-63,6)	5,8±8,0 (0,2-42,7)
Dauer OAD- Therapie (Jahre)	6,2±5,5 (0,02-24,3)	3,9±3,4 (0,2-6,9)	6,9±6,1 (0,5-21,8)	7,2±6,7 (0,1-27,5)

Der Anteil der einzelnen Subkohorten an der Gesamtkohorte ist graphisch in Abb. 31 dargestellt.

57,6 % der insgesamt 170 Patienten aus der Kohorte 2 befinden sich demnach sowohl zu Quartal 1 als auch zu Quartal 2 außerhalb des HbA1c-Zielbereichs und wurden daher der Subkohorte 4 zugeordnet. 25,3 % der Patienten erreichten in beiden Quartalen den Zielbereich (Subkohorte 1), 14,1% erreichten in Quartal 2 den in Quartal 1 verpassten Zielbereich (Subkohorte 3). Der Anteil der Patienten in der Subkohorte 2 (Zielbereich in Quartal 1 erreicht, in Quartal 2 jedoch verfehlt) beträgt 3%.

Abbildung 31: Anteile der Subkohorten 1 bis 4 an der Gesamtzahl der Patienten in Kohorte 2 in %



Analog zu Kohorte 1 wurde nun die Verteilung der Diabetestherapie zu den Quartalen 1 und 2 in jeder der 4 Subkohorten untersucht (Abb. 32).

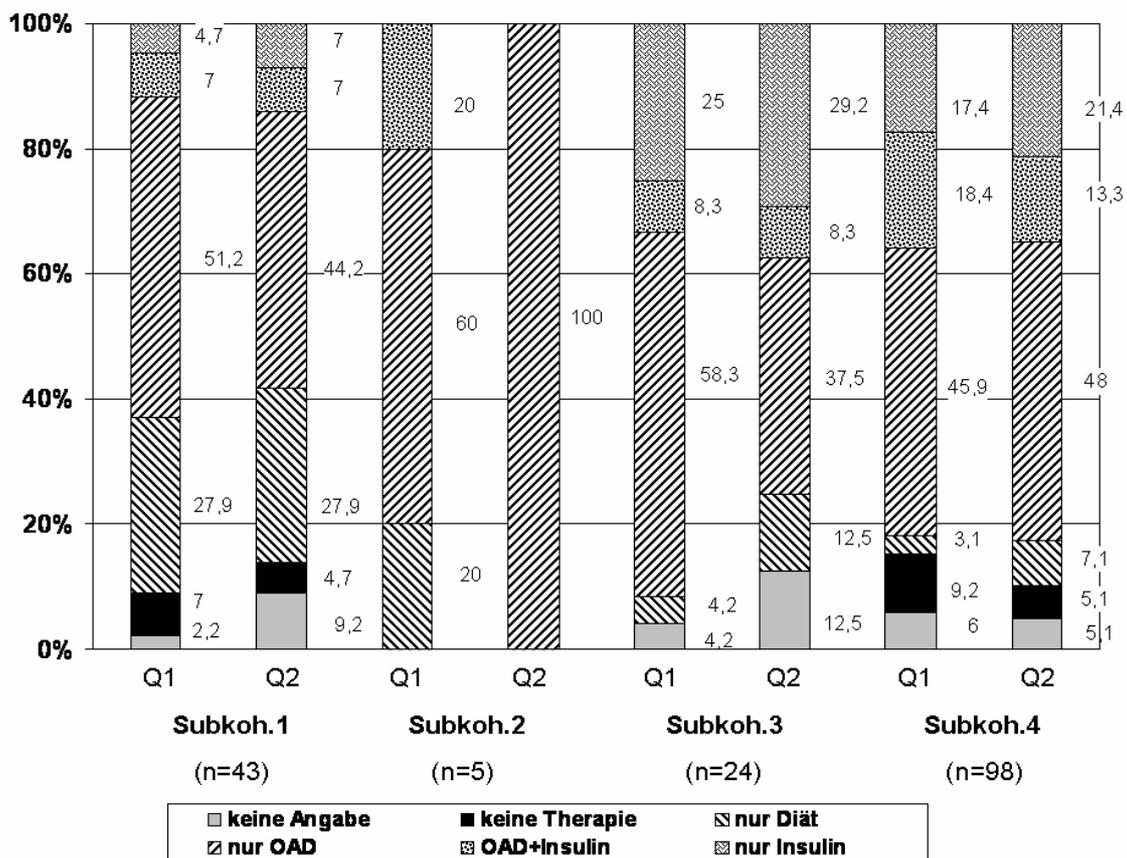
In der Subkohorte 1 (n=43) bleibt der Anteil der mit OAD und Insulin therapierten und der ausschließlich diätetisch eingestellten Patienten von Quartal 1 nach Quartal 2 gleich. In Quartal 1 erhalten 4,7% der Patienten eine Insulintherapie, in Quartal 2 sind es 7 %. Der Anteil der nur mit OAD behandelten Patienten reduziert sich von 51,2% auf 44,2% und der der Patienten ohne Therapie von 7 % auf 4,7 %.

In der Subkohorte 2 (n=5) erhalten in Quartal 1 20% (n=1) eine Kombinationstherapie aus OAD und Insulin, 60% (n=3) sind mit einer Therapie mit OAD eingestellt. Ausschließlich diätetisch behandelt sind 20 % (n=1). In Quartal 2 erhalten alle Patienten dieser Subkohorte eine Therapie mit OAD.

Der Anteil der mit Insulin therapierten Patienten in Subkohorte 3 (n=24) beträgt 25 % in Quartal 1 und 29,2% in Quartal 2. Eine Kombinationstherapie aus OAD und Insulin erhalten in beiden Quartalen 8,3 % der Patienten. Der Anteil der nur mit OAD behandelten Patienten sinkt von 58,3 % in Quartal 1 auf 37,5% in Quartal 2, während der Anteil der rein diätetisch Therapierten von 4,2 % auf 12,5 % ansteigt.

In Subkohorte 4 (n=98) steigt der Anteil der mit Insulin therapierten Patienten von 17,4 % auf 21,4 %, eine Kombination aus OAD und Insulin erhalten in Quartal 2 noch 13,3 % gegenüber 18,4 % in Quartal 1. In Quartal 1 nahmen 45,9 % ein OAD ein, in Quartal 2 waren es 48 %. Der Anteil der rein diätetisch behandelten Patienten steigt von 3,1 % in Quartal 1 auf 7,1 % in Quartal 2 an. Keine Therapie erhalten 9,2 % in Quartal 1 und 5,1% der Patienten in Quartal 2 (Abb.32).

Abbildung 32: Verteilung der Diabetestherapie in den Subkohorten 1 bis 4 der Kohorte 2 (Quartale 1 und 2)



Die Analyse der HbA1c-Mittelwerte in den Quartalen 1 bis 3 für jede der 4 Subkohorten zeigt Abb. 33.

In Subkohorte 1 beträgt der mittlere HbA1c-Wert in Quartal 1 $6,2 \pm 0,4$ %; zu Quartal 2 fällt er signifikant ($p < 0,05$) auf $6,0 \pm 0,5$ %, bevor er zu Quartal 3 signifikant auf $6,3 \pm 0,8$ % ansteigt ($p < 0,05$).

Der HbA1c-Mittelwert von $6,5 \pm 0,3$ % in Quartal 1 der Subkohorte 2 steigt zu Quartal 2 auf $7,1 \pm 0,4$ %, bevor er zu Quartal 3 wieder auf $6,6 \pm 1,0$ % sinkt (jeweils nicht signifikant).

In Subkohorte 3 beträgt der Mittelwert zu Quartal 1 $7,5\pm 1,3$ %, sinkt zu Quartal 2 hochsignifikant ($p<0,0001$) auf $6,2\pm 0,5$ % und steigt zu Quartal 3 signifikant auf $6,7\pm 1,4$ % an ($p<0,05$).

In Subkohorte 4 liegt der mittlere HbA1c-Wert zu Quartal 1 bei $8,1\pm 1,3$ %. Er sinkt zu Quartal 2 signifikant ($p<0,005$) auf $7,7\pm 1,2$ % und zu Quartal 3 weiter auf $7,4\pm 1,1$ % ($p<0,0005$). Insgesamt ist die Reduktion von Quartal 1 zu Quartal 3 mit $p<0,0001$ hochsignifikant (Abb.33).

Abbildung 33: HbA1c-Mittelwerte zu den Quartalen 1 bis 3 in den 4 Subkohorten

	Subkohorte 1 (n=43)	Subkohorte 2 (n=5)	Subkohorte 3 (n=24)	Subkohorte 4 (n=98)
HbA1c- Mittelwert in Quartal 1	$6,2\pm 0,4$ %	$6,5\pm 0,3$ %	$7,5\pm 1,3$ %	$8,1\pm 1,3$ %
HbA1c- Mittelwert in Quartal 2	$6,0\pm 0,5$ %	$7,1\pm 0,4$ %	$6,2\pm 0,5$ %	$7,7\pm 1,2$ %
HbA1c- Mittelwert in Quartal 3	$6,3\pm 0,8$ %	$6,6\pm 1,0$ %	$6,7\pm 1,4$ %	$7,4\pm 1,1$ %

3.2.5 Detailanalyse im Hinblick auf antidiabetische Therapie in Quartal 1 und 2

3.2.5.1 Analyse in Kohorte 1

In **Quartal 2** erreichten 37,8 % (n=82) der Patienten aus Kohorte 1 den HbA1c-Zielbereich. Außerhalb des Zielbereichs befanden sich in diesem Quartal 62,2 % (n=135). In der folgenden Subgruppenanalyse werden nur letztere 135 Patienten berücksichtigt.

Die Untersuchung der von Quartal 1 auf Quartal 2 erfolgten Intervention ergab

- eine gleich bleibende Therapie bei 48,9 % (n=66) der Patienten (**Subkohorte 1**)
- eine Therapieintensivierung bei 25,2 % (n=34) der Patienten (**Subkohorte 2**) und
- eine Therapiereduktion bei 11,1 % (n=15) der Patienten (**Subkohorte 3**).

Bei den verbleibenden 20 Patienten (14,8 %) waren für die Analyse nötige Daten in den Untersuchungsbögen nicht dokumentiert.

HbA1c-Mittelwerte:

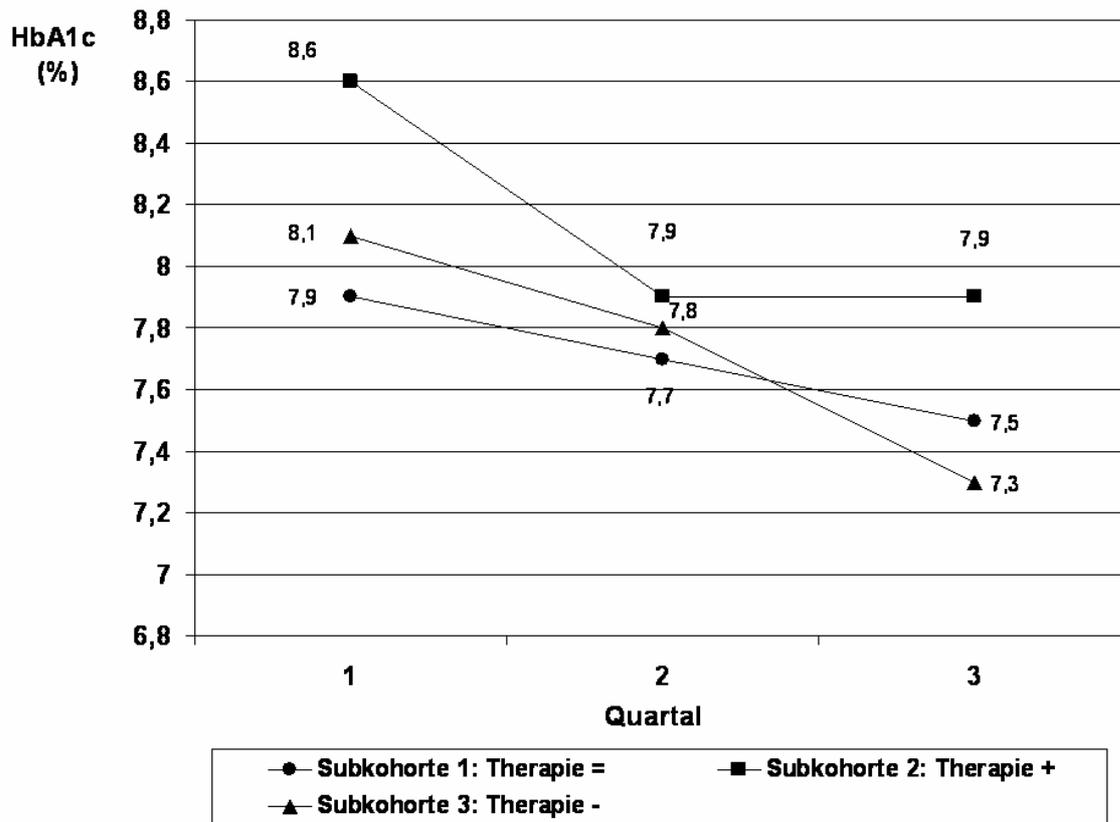
Bei gleich bleibender Therapie in Subkohorte 1 zeigte sich eine Reduktion des HbA1c-Mittelwertes von 7,9 % in Quartal 1 auf 7,7 % in Quartal 2 und weiter auf 7,5 % in Quartal 3 (Q1 vs Q3 $p < 0,01$ und Q2 vs Q3: $p < 0,05$).

In Subkohorte 2 zeigte sich unter Intensivierung der Diabetestherapie eine HbA1c-Reduktion von 8,6 % in Quartal 1 auf 7,9 % in Quartal 2; in Quartal 3 betrug der mittlere HbA1c-Wert ebenfalls 7,9 % (Q1 vs Q2: $p < 0,01$).

In Subkohorte 3 (Reduktion der Therapie) kann man eine Reduktion des HbA1c-Mittelwertes von 8,1 % in Quartal 1 zu 7,8 % in Quartal 2 beobachten; zu Quartal 3 erfährt dieser eine weitere Reduktion auf 7,3 % (Q1 vs Q3: $p < 0,005$, Q2 vs Q3 $p < 0,05$).

Abb. 34 soll diesen Verlauf nochmals verdeutlichen:

Abbildung 34: HbA1c-Mittelwerte (%) nach Intervention in Q1



Statistisch signifikant :

Subkoh. 1:	Q1 vs Q3 (p<0,01)
	Q2 vs Q3 (p<0,05)
Subkoh. 2:	Q1 vs Q2 (p<0,01)
Subkoh. 3:	Q1 vs Q3 (p<0,005)
	Q2 vs Q3 (p<0,05)

HbA1c im Zielbereich :

In Subkohorte 1 (gleich bleibende Therapie) zeigt sich, dass in Quartal 3 ein Anteil von 15,2 % der Patienten dieser Subkohorte neu den HbA1c-Zielbereich erreicht.

In Subkohorte 2 (Intensivierung der Diabetestherapie) beläuft sich dieser Anteil auf 8,8 %, während er in Subkohorte 3 (Reduktion der Therapie) 26,7 % beträgt.

3.2.5.2 Analyse in Kohorte 2

In der Kohorte 2 erreichten in **Quartal 2** 39,4 % (n=67) der Patienten den HbA1c-Zielbereich. Außerhalb des Zielbereichs befanden sich in diesem Quartal 60,6 % (n=103). In der folgenden Subgruppenanalyse werden nur letztere 103 Patienten berücksichtigt.

Die Untersuchung der von Quartal 1 auf Quartal 2 erfolgten Intervention ergab

- eine gleich bleibende Therapie bei 55,3 % (n=57) der Patienten (**Subkohorte 1**)
- eine Therapieintensivierung bei 12,6 % (n=13) der Patienten (**Subkohorte 2**) und
- eine Therapiereduktion bei 17,5 % (n=18) der Patienten (**Subkohorte 3**).

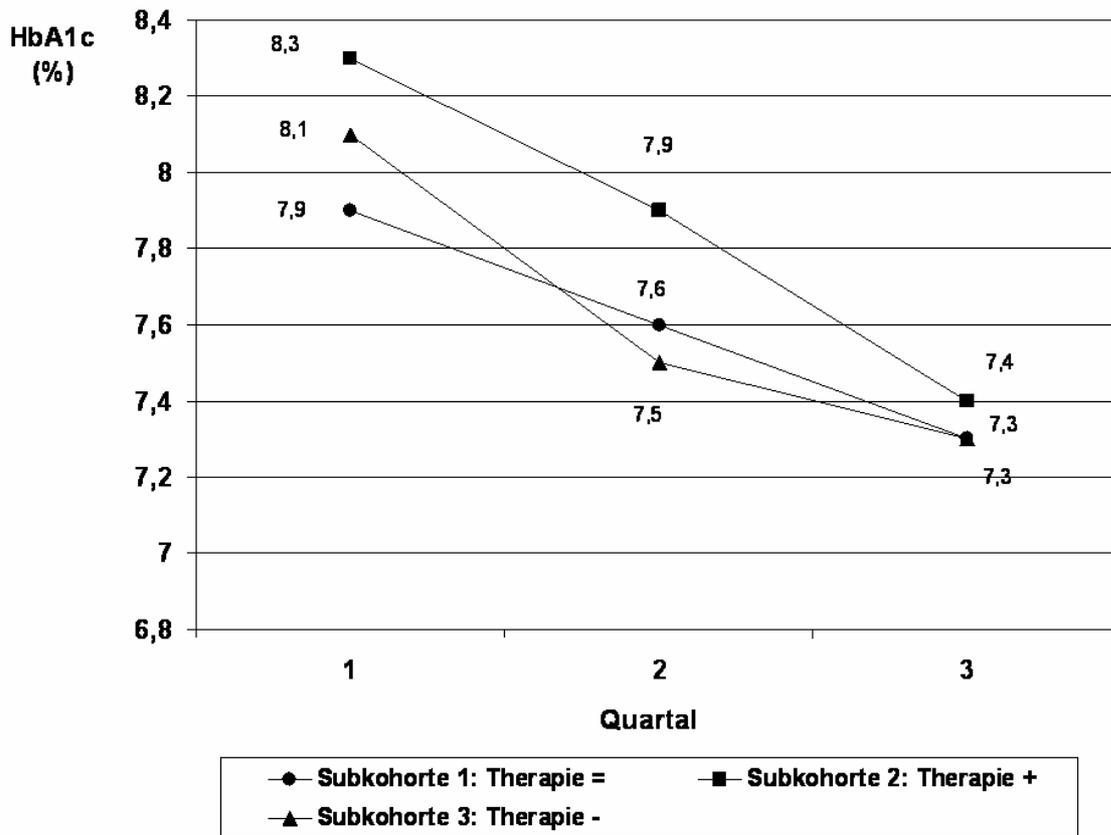
Bei den verbleibenden 15 Patienten (14,6 %) waren für die Analyse nötige Daten in den Untersuchungsbögen nicht dokumentiert.

HbA1c-Mittelwerte:

Wie in Abbildung 36 veranschaulicht lässt sich in Subkohorte 1 eine signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes von 7,9 % in Quartal 1 auf 7,6 % in Quartal 2 und 7,3 % in Quartal 3 feststellen (Q1 vs Q3: $p < 0,0001$; Q2 vs Q3: $p < 0,005$).

Der mittlere HbA1c-Wert in Subkohorte 2 fällt von 8,3 % in Quartal 1 auf 7,9 % in Quartal 2 und 7,4 % in Quartal 3 (Q1 vs Q3: $p < 0,05$; Q2 vs Q3: $p < 0,05$) (Abb.36).

Abbildung 36: HbA1c-Mittelwerte nach Intervention in Q 1



Statistisch signifikant :

Subkoh. 1:	Q1 vs Q3 (p<0,0001)
	Q2 vs Q3 (p<0,005)
Subkoh. 2:	Q1 vs Q3 (p<0,05)
	Q2 vs Q3 (p<0,05)
Subkoh. 3:	Q1 vs Q2 (p<0,05)
	Q1 vs Q3 (p<0,005)

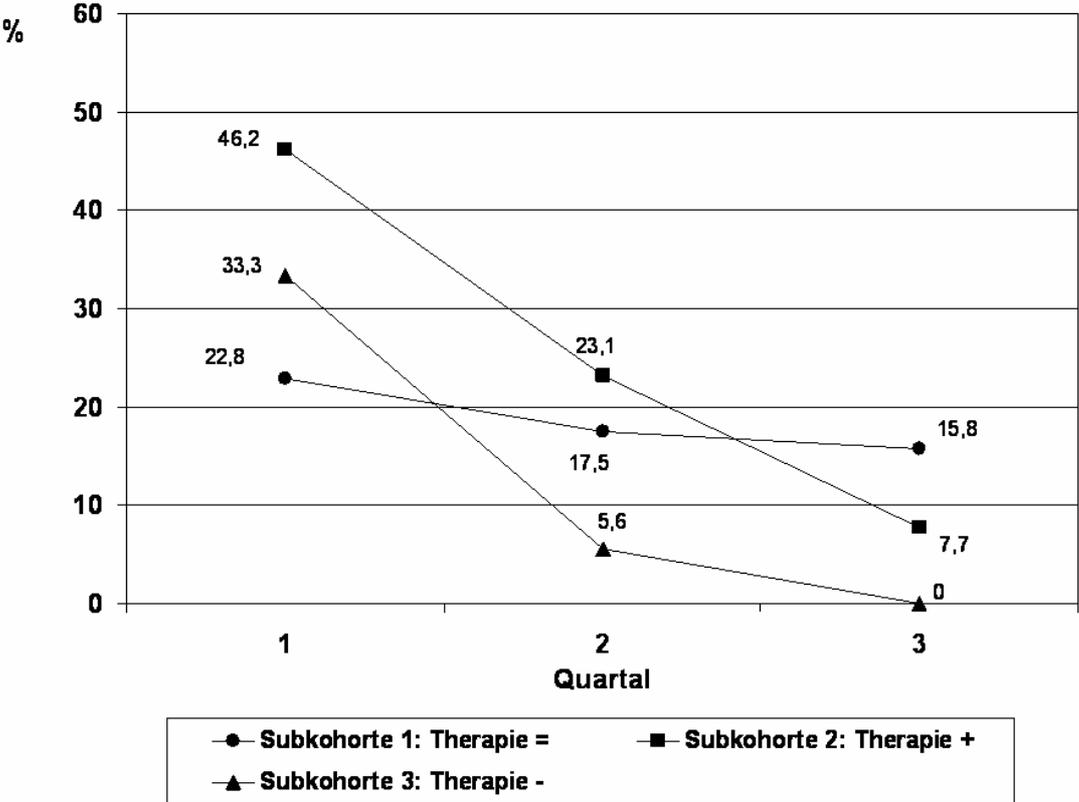
HbA1c im Zielbereich :

In Subkohorte 1 erreichten in Quartal 3 14,0% neu den HbA1c-Zielbereich. In Subkohorte 2 betrug dieser Anteil 7,7 % und in Subkohorte 3 waren es 5,6 %.

HbA1c im Risikobereich:

Abbildung 37 zeigt die Reduktion des Anteils der Patienten in den Subkohorten 1 bis 3 im HbA1c-Risikobereich. Eine signifikante Senkung lässt sich in Subkohorte 2 und 3 feststellen; in Subkohorte 1 war die Reduktion des Anteils der Patienten im Risikobereich nicht signifikant (Abb.37).

Abbildung 37: Patienten im HbA1c-Risikobereich nach Intervention in Q1



Statistisch signifikant : Subkoh. 1: n.s.
 Subkoh. 2: Q1 vs Q3 (p<0,05)
 Subkoh. 3: Q1 vs Q2 (p<0,05)

4. Diskussion

Um die Behandlung von Patienten mit chronischen Erkrankungen zu optimieren und Spätkomplikationen zu minimieren bzw. ganz zu vermeiden, wurden in den letzten Jahren diverse Disease-Management-Programme (DMP) in die Regelversorgung eingeführt. Angesichts der demographischen Entwicklung in Deutschland mit einer Zunahme chronischer Erkrankungen wie Diabetes mellitus ist die Frage nach dem Nutzen einer flächendeckenden Einführung solcher Programme von großer Relevanz. Allerdings ist fraglich, ob die DMPs für Diabetes der Krankenkassen in der momentan in Deutschland durchgeführten Form eine Verbesserung der Patientenversorgung bewirken. Denn die Therapieempfehlungen dieser DMPs basieren nicht wie im PROSIT[®]-Projekt auf der „Nationalen Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2“ und den Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und wurden nicht wissenschaftlich evaluiert, obwohl die gesetzlichen Vorgaben explizit die Berücksichtigung evidenzbasierter Leitlinien fordern, die in o.g. Leitlinien existieren. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass durch die Verknüpfung der DMPs mit dem Risikostrukturausgleich der gesetzlichen Krankenversicherungen bei vielen Krankenkassen wirtschaftliche Interessen bei der Rekrutierung möglichst vieler, z.T. für DMPs ungeeigneter Patienten im Vordergrund stehen. Zudem fehlen sowohl ein koordinierter Behandlungsansatz unter Einschluss verschiedener Fachdisziplinen als auch ein systematisches Qualitätsmanagement.

Daher ist in Zukunft die Implementierung sowohl patientengerechter als auch kosteneffektiver DMPs nötig. Das PROSIT[®]-Projekt, dessen Anfänge auf das Jahr 1993 zurückgehen, ist das erste wissenschaftlich evaluierte DMP für Diabetes mellitus und kann daher bereits Langzeitergebnisse vorweisen. Ihm kommt somit eine Vorbildposition in der Entwicklung weiterer DMPs zu.

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Effektivität des PROSIT[®]-Projekts im Hinblick auf die Blutglukoseeinstellung bei Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die bereits eine Mikroalbuminurie aufweisen.

4.1 Patientenkollektiv

Zur Analyse wurden Daten der PROSIT[®]-Datenbank des Zeitraums 01/1997 bis 09/2001 herangezogen. In diesem Zeitraum wurden in der Datenbank 23527 Datensätze von Patienten aus 202 auf freiwilliger Basis teilnehmenden Arztpraxen gespeichert. Für diese Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten mit fehlenden Basisdaten und Patienten mit Normoalbuminurie, so dass 1648 Patienten zur weiteren Analyse verblieben.

Folgende Überlegungen legten nahe, diese Patienten in 2 Kohorten aufzuteilen: Im Laufe der letzten Jahre haben sich u.a. durch die Einführung neuerer Substanzgruppen oraler Antidiabetika wie Meglitinide oder Insulinsensitizer die Therapiekonzepte für Diabetes mellitus verändert. Daher können die Effekte der antidiabetischen Therapie besser beurteilt werden, wenn separat eine Patientengruppe untersucht wird, die erst später ins Projekt aufgenommen wurde. Auch wenn diese Kohorte nur über den Zeitraum eines Jahres (1999) untersucht wurde, ergibt sich doch eine Vergleichsmöglichkeit mit den im Zeitraum von 01/97 bis 12/98 eingeschlossenen Patienten. Die anfängliche Überlegung, auch die Daten von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zu analysieren, wurde wegen der zu geringen verbleibenden Patientenzahlen verlassen.

Nach Ausschluss der Patienten, von denen weniger als 8 bzw. 4 aufeinanderfolgende Datensätze vorhanden waren, verblieben von 1648 Patienten in Kohorte 1 noch 217 und in Kohorte 2 170 Patienten mit Typ 2-Diabetes. Die Gründe für den großen Umfang des Datenverlusts sind im vorzeitigen Ausscheiden der Patienten aus dem Projekt zu suchen. Dies könnte zum einen auf die mit zunehmender Beobachtungsdauer sinkende Motivation der eingeschlossenen Patienten zurückgeführt werden. Ein bedeutender Grund ist sicher der fehlende finanzielle Ausgleich für die Ärzte für den durch die Mitwirkung am Projekt entstehenden Mehraufwand. Die flächendeckende Einführung des DMP Diabetes Typ 2 gesetzlich versicherter Kranker mit Vergütung des Mehraufwandes war ab 2003 eine „Konkurrenz“ zu PROSIT[®]. Des weiteren kann angenommen werden, dass DMPs wie das PROSIT[®]-Projekt von vielen Ärzten kritisch beurteilt und als wenig sinnvolle Instrumente in der Versorgung ihrer Patienten angesehen werden, was dann zum Ausscheiden aus dem Projekt führt.

Das durchschnittliche Alter der Patienten in Kohorte 1 lag bei $65,8 \pm 9,9$ Jahren, die durchschnittliche Diabetesdauer bei $8,9 \pm 6,7$ Jahren. In Kohorte 2 waren die Patienten im Mittel $65,6 \pm 12,1$ Jahre alt und seit Diagnosestellung des Diabetes waren durchschnittlich $8,8 \pm 8,9$ Jahre vergangen. Diese Zahlen spiegeln ein realitätsnahes Bild der Patientenstruktur bei Diabetes mellitus in der allgemeinärztlichen Praxis wider und liefern keinen Hinweis auf den bevorzugten Einschluss jüngerer Patienten in das Projekt (kein Selektionsbias).

Der in beiden Kohorten im Verhältnis zur Therapie mit oralen Antidiabetika relativ geringe Anteil an initial mit Insulin behandelten Patienten liefert einen Hinweis auf die wohl eher allgemeinärztliche als schwerpunktmäßig diabetologische Ausrichtung der teilnehmenden Praxen. Bestätigt wird diese Annahme durch die Analyse der Daten aus der PROSIT[®] vorliegenden Adressdatenbank; demnach sind ca. 1/3 diabetologische und 2/3 allgemeinärztliche Praxen. Somit findet im PROSIT[®]-Projekt keine positive Selektion der Patienten statt; vielmehr wird ein realistisches Bild der Verteilung des Diabetes mellitus in der Gesamtpopulation wiedergegeben. Dennoch muss kritisch angemerkt werden, dass durch die Freiwilligkeit an der Teilnahme, den Mehraufwand für die Ärzte und die fehlende finanzielle Vergütung der Ärzte sicherlich nur hoch motivierte Ärzte und Patienten eingeschlossen wurden.

4.2 Verlauf der HbA1c-Werte

Auch bei Typ-2-diabetischen Patienten ist das Risiko für diabetische Spätkomplikationen signifikant mit der Höhe des HbA1c assoziiert (5,10,71,87,91). Eine Reduktion des HbA1c-Wertes um 1 % bedeutet eine mittlere Senkung des Mortalitätsrisikos um 21 %; das Herzinfarkt- und das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen sinkt um 14 % und das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen um 37 % (91). Dabei profitieren insbesondere Patienten mit sehr hohen HbA1c-Werten von einer Senkung des Blutglukosespiegels. Das Komplikationsrisiko ist umso geringer, je niedriger der Blutglukosespiegel ist. Eine US-amerikanische Studie belegt für die Diabetestherapie mit einem angestrebten HbA1c-Zielwert von 7,1 % gegenüber einer Therapie, die einen HbA1c-Wert von 9,1 % erreichen soll (in beiden Gruppen unter Insulintherapie und gesundem Lebensstil) eine Reduktion der Mikroalbuminurie; dies reflektiert eine Verzögerung mikrovaskulärer Komplikationen (61).

In vorliegender Untersuchung des HbA1c-Mittelwertes fällt dieser in Kohorte 1 signifikant von initial 7,58 % im 1. Quartal auf 7,14 % im 8. Quartal. In Kohorte 2 fällt der HbA1c-Wert von 7,46 % im 1. Quartal auf 7,09 % im 4. Quartal. Dabei ist in beiden Kohorten der größte Rückgang von Quartal 1 auf Quartal 2 zu verzeichnen (jeweils 0,4 %), was als positive Reaktion auf den Einschluss ins Projekt angesehen werden kann. Somit kann in beiden Kohorten analog zu den Studieneffekten in klinischen Studien ein deutlicher Rückgang der HbA1c-Mittelwerte festgestellt werden.

Die Anzahl der Patienten, die sich im angestrebten HbA1c-Zielbereich befinden, steigt in Kohorte 1 insgesamt von Quartal 1 zu Quartal 8 von 32,3 % auf 34,1 %. Allerdings hatten beispielsweise 37,8 % der Patienten in Quartal 2 den Zielbereich erreicht, was wiederum durch die Optimierung der Therapie infolge des Projekteinschlusses erklärbar ist; so erhielten 22,6 % der Patienten in Quartal 2 ausschließlich Insulin, was gegenüber Quartal 1 einen Anstieg von 6,5 % bedeutet. Gleichzeitig sinkt der Anteil der rein diätetisch und damit eventuell untertherapierten Patienten von Quartal 1 auf Quartal 2. Zu Quartal 7 (37,8 % der Patienten im Zielbereich) steigt der Anteil der mit Insulin Behandelten weiter an. Warum in Quartal 8 trotz steigendem Insulin-Anteil weniger Patienten als im Quartal zuvor den Zielbereich erreichten, bleibt fraglich. Bei der Analyse fiel auf, dass der Anteil der über 65-Jährigen im Zielbereich durchweg höher ist als der der unter 65-Jährigen und über die 8 Quartale von 41,8 % auf 46,4 % zunimmt, während er bei den Jüngeren um 0,9 % auf 21,5 % in Quartal 8 abnimmt. Gründe hierfür sind möglicherweise im höher angesetzten HbA1c-Zielbereich ($\leq 7\%$ versus $\leq 6\%$ für unter 65-Jährige), der größeren Krankheitseinsicht der älteren Patienten und damit verbundener besserer Compliance und in einem im Vergleich zu jüngeren Patienten gesünderen Lebensstil zu suchen.

In Kohorte 2 fällt der Anstieg des Patientenanteils im Zielbereich größer aus; waren es dort in Quartal 1 zu Beginn 28,2 %, haben 36,5 % der Patienten in Quartal 4 den Zielbereich erreicht. Die Ursache dafür liegt möglicherweise auch hier im Anstieg des mit Insulin therapierten Patientenanteils bei gleichzeitiger Intensivierung der Insulintherapie im Sinne einer Erhöhung der Anzahl von Insulininjektionen pro Tag. Ein weiterer Grund könnte die Verschreibung neuer Gruppen oraler Antidiabetika wie Meglitinide und Insulinsensitizer sein. Auch hier liegt der Anteil der über 65-Jährigen im Zielbereich durchgehend höher als der der unter 65-Jährigen; er steigt von 47,7 % in Quartal 1 auf 48,8 % in Quartal 4, während er bei den jüngeren Patienten von 8,3 % auf 23,8 % zunimmt.

Wichtig ist der hochsignifikante Rückgang des Patientenanteils im HbA1c-Risikobereich ($\text{HbA1c} \geq 8,5 \%$). Wie die Analyse zeigt, betrug er in Kohorte 1 zu Quartal 1 noch 28,1 %. In Quartal 8 hatten nur noch 12,9 % der Patienten einen HbA1c-Wert $\geq 8,5 \%$. Auch dieser Befund kann mit einem kontinuierlichen Anstieg des Anteils der mit Insulin und einem Rückgang der nur mit OAD therapierten Patienten bei vorher nicht adäquater Einstellung erklärt werden. Hier lässt sich kein bedeutender Unterschied in den 2 untersuchten Altersgruppen feststellen.

Auch in Kohorte 2 fällt der Anteil der Patienten im Risikobereich signifikant ab. So weisen evtl. aufgrund verbesserter Therapieschemata nur noch 8,8 % der Patienten in Quartal 4 einen HbA1c-Wert $\geq 8,5 \%$ auf, was einer Reduktion von 8,9 % gegenüber Quartal 1 entspricht. Zusätzlich ist hier ein durchgehend geringerer Anteil der über 65-Jährigen im Vergleich zu den jüngeren Patienten im HbA1c-Risikobereich festzustellen, was auf o.g. Gründe zurückzuführen sein könnte.

In dieser Arbeit wurden Detailanalysen vorgenommen, um die Auswirkungen der strukturierten Intervention auf die Blutglukoseeinstellung näher zu beleuchten.

Eine **erste Detailanalyse** zeigt, dass in beiden Kohorten der größte Anteil (57,1 % bzw. 57,6 %) auf die Patienten entfällt, die sich sowohl zu Quartal 1 als auch zu Quartal 2 außerhalb des Zielbereiches befanden. Dass in Quartal 2 auf die schlechte Blutglukoseeinstellung in Quartal 1 reagiert wurde, zeigt die Erhöhung des Anteils der mit Insulin Behandelten zu Quartal 2. Die Folge der Therapieumstellung ist ein Rückgang der HbA1c-Mittelwerte von 8,3 % bzw. 8,1 % in Quartal 1 auf 7,7 % bzw. 7,4 % in Quartal 3.

Der nächstgrößere Anteil entfällt auf die Patienten, die in beiden Quartalen im Zielbereich liegen. In Kohorte 1 erhöht sich zu Quartal 2 der Anteil der mit OAD therapierten Patienten bei gleichzeitigem Rückgang der rein diätetisch Behandelten, was dafür spricht, dass ein Teil dieser Patienten neu auf eine pharmakologische Diabetestherapie eingestellt wurde. Gleichzeitig steigt wie in Kohorte 2 der Anteil der mit Insulin therapierten Patienten; der Effekt dieser Therapieverteilung spiegelt sich in HbA1c-Mittelwerten $< 6,5 \%$ wider.

10,6 % der Patienten aus Kohorte 1 und 14,1 % aus Kohorte 2 erreichen zu Quartal 2 neu den Zielbereich; auch hier könnte eine Steigerung des Anteils der mit Insulin behandelten Patienten für den Rückgang der HbA1c-Mittelwerte von 8,0 % bzw. 7,5 % auf 6,3 % bzw. 6,2 % verantwortlich sein.

Nur 5,1 % der Patienten aus Kohorte 1 befinden sich in Quartal 2 neu außerhalb des Zielbereichs, was möglicherweise damit zusammenhängt, dass in dieser Subkohorte zu beiden

Quartalen kein Patient eine Insulintherapie erhält. Allerdings steigt der Anteil der mit OAD Therapierten um 9,1 %, was aber möglicherweise keine suffiziente Einstellung erbringt. In Kohorte 2 befinden sich 3,0 % der Patienten in Quartal 2 neu außerhalb des Zielbereichs.

In einer **zweiten Detailanalyse** wurde untersucht, ob auf unzureichende Blutglukoseeinstellung mit einer Therapieänderung reagiert wurde. Hierbei ließ sich feststellen, dass die Therapie trotz Verfehlens des HbA1c-Zielbereichs bei 48,9 % (Kohorte 1) bzw. 55,3 % (Kohorte 2) prinzipiell gleich blieb, eine Therapieintensivierung bei 25,2 % bzw. 12,6 % und eine Therapiereduktion bei 11,1 % bzw. 17,5 % der Patienten stattfand.

Bei den Patienten aus Kohorte 1, die eine Intensivierung der Therapie erfuhren, ließ sich eine Reduktion des HbA1c-Mittelwertes um 0,7 % feststellen, 8,8 % der Patienten erreichten den HbA1c-Zielbereich neu und der Anteil der Patienten im Risikobereich ging um 23,6 % zurück. Noch bessere Ergebnisse zeigte die Therapieintensivierung in Kohorte 2: dort belief sich die Reduktion des HbA1c-Mittelwertes auf 0,9 %, während sich 7,7 % der Patienten neu im Zielbereich und 38,5 % weniger im Risikobereich befanden. Dies ist möglicherweise zurückzuführen auf den Einsatz neuerer Klassen oraler Antidiabetika wie Meglitinide und Insulinsensitizer und auf den höheren Prozentsatz an Patienten in Kohorte 2 im Vergleich zu Kohorte 1, die eine intensivierete Insulintherapie mit 3 oder 4 Injektionen pro Tag erhalten.

Bei den Patienten mit prinzipiell gleichbleibender Therapie war ein Rückgang des HbA1c-Mittelwertes um 0,4 % in Kohorte 1 bzw. 0,6 % in Kohorte 2 zu verzeichnen. 15,2 % bzw. 14,0 % dieser Patienten erreichten den Zielbereich neu und die Reduktion des Anteils im Risikobereich belief sich auf 16,6 % bzw. 7,0 %. Möglicherweise wurde die Verbesserung hier durch den Ersatz eines OAD durch ein einer anderen Substanzgruppe zugehöriges oder mit Hilfe von Dosissteigerungen der OAD erreicht; letzterer Sachverhalt ist aus der Dokumentation in PROSIT[®] nicht ablesbar.

Die Verbesserung des HbA1c-Mittelwertes um 0,8 % in beiden Kohorten trotz Reduktion der Therapie erscheint zunächst erstaunlich. Sie könnte jedoch zurückzuführen sein auf wirkungsvollere Kombinationen von OAD oder Dosiserhöhungen. Möglicherweise war bei manchen Patienten auch lediglich eine vorübergehende Insulintherapie bei akuten Stoffwechsellentgleisungen nötig geworden, so dass nach Stabilisierung wieder auf Insulin verzichtet werden konnte. Dies führte dazu, dass ein Patientenanteil von 26,7 % in Kohorte 1 und 5,6 % in Kohorte 2 den Zielbereich neu erreichte; im Risikobereich befanden sich jeweils 33,3 % der Patienten weniger, so dass sich aus Kohorte 2 kein Patient mehr im Risikobereich befand.

4.3 Vergleich der Diabetestherapie im PROSIT[®] –Projekt mit anderen Studien

Die Diskussion dieses Punktes geschieht unter der Kenntnis, dass es sich beim PROSIT[®]–Projekt nicht um eine Studie handelt. Es unterscheidet sich von einer Studie in folgenden Punkten (86):

- keine Kontrollgruppe
- keine Rekrutierung eines selektierten Patientengutes
- kein steuernder Eingriff in den Behandlungsprozess, etwa um Vollständigkeit oder Compliance von Arzt und /oder Patient zu beeinflussen
- Berücksichtigung der existierenden Diagnosemöglichkeiten im primärärztlichen Bereich
- aktive Integration des Patienten in den Behandlungsablauf
- kein finanzieller Ausgleich für teilnehmende Ärzte und keine Beeinflussung durch spezielle in Prüfung befindliche Medikamente
- keine Messung der Validität der Daten

Allerdings wird im ärztlichen Qualitätsmanagement der Erfolg der therapeutischen Maßnahmen gemessen, wodurch ein studienähnlicher Charakter entsteht.

4.3.1 Therapie mit ausschließlich Diät

Die erste Stufe der medikamentösen Therapie des Typ 2-Diabetes stellt gemäß den Leitlinien der DDG (83) die Basistherapie bestehend aus Schulung, Ernährungstherapie, Gewichtsreduktion und Bewegung dar. Falls unter dieser Therapie der HbA1c-Wert nach 3 Monaten mehr als 7,0 % beträgt, wird eine Intensivierung der Therapie durch Verschreibung oraler Antidiabetika eingeleitet.

In einer US-amerikanischen Studie wurde belegt, dass eine Ernährung nach westlichem Muster (bevorzugter Konsum von Fleischprodukten, Pommes frites und Milchprodukten mit hohem Fettanteil) mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, an Diabetes zu erkranken, als eine Ernährung, die aus Gemüse, Obst, Vollkornprodukten, Fisch und Geflügel besteht (96). Dass darüber hinaus körperliche Bewegung einen großen Einfluss auf den Blutglukosespiegel

hat, zeigt eine Studie von Castaneda et al. (20), in der ein 16-wöchiges Trainingsprogramm mit 3 Trainingseinheiten pro Woche bei Typ 2-diabetischen Patienten zu einer Reduktion des mittleren HbA1c-Wertes von 8,7 % auf 7,6 % führte; außerdem konnte bei 72 % der Studienteilnehmer die Dosis der verschriebenen antidiabetisch wirksamen Medikamente gesenkt werden.

Verschiedene Studien (6,23,56,93) an Patienten mit gestörter Glukosetoleranz zeigen, dass durch die Änderung des Lebensstils mit Ernährungsumstellung und gesteigerter körperlicher Betätigung die Inzidenz des Diabetes um bis zu 58 % (56) gesenkt werden kann; im Gegensatz dazu bewirkt Metformin bei diesen Patienten nur eine Reduktion der Inzidenz von 31 % .

In vorliegender Analyse sank in Kohorte 1 der Anteil der ausschließlich diätetisch behandelten Patienten kontinuierlich von Quartal 1 bis Quartal 5 von 13,8 % auf 8,3 %. Daraus lässt sich schließen, dass zunächst die nur mit Diät behandelten Patienten den angestrebten HbA1c-Wert überschritten und daher eine Intensivierung der Therapie eingeleitet wurde. In den Quartalen 6 bis 8 steigt der Anteil der diätetisch behandelten Patienten allerdings wieder auf 12,4 % an; eventuell war bei diesen Patienten nur kurzfristig aufgrund von Stoffwechsellstörungen eine intensivere Therapie nötig geworden, die nach Normalisierung der Werte wieder reduziert werden konnte. Die PROSIT[®]-Empfehlungen sind für den behandelnden Arzt und den Patienten nicht verpflichtend, sondern sollen lediglich eine Entscheidungshilfe darstellen; daher wäre auch denkbar, dass Patienten mit grenzwertig erhöhten HbA1c-Werten entgegen den PROSIT[®]-Empfehlungen - sei es aus Budgetgründen oder auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten - eine medikamentöse Therapie vorenthalten wurde und die weitere Entwicklung des HbA1c unter Fortführung der Diät abgewartet werden wollte. Aus den selben Gründen wurde evtl. bei Patienten, die den Zielbereich neu erreicht hatten, eine Reduktion der medikamentösen zur diätetischen Therapie veranlasst. In Kohorte 2 bleibt der Anteil der Patienten, die Diät als alleinige Diabetestherapie erhalten, über die 4 untersuchten Quartale in etwa gleich.

Die UKPDS 16 (6) vergleicht den Effekt der konventionellen Therapie bestehend aus Diät mit dem einer intensivierten Therapie bestehend aus Sulfonylharnstoff oder Insulin bzw. aus Metformin bei adipösen Patienten. Nach einem Jahr hatten die mit Diät behandelten Patienten einen mittleren HbA1c-Wert von 6,8 %, bei den mit Sulfonylharnstoff, Insulin oder Metformin behandelten Patienten betrug er durchschnittlich 6,1 %. Nach insgesamt 6 Interventionsjahren betrug der HbA1c-Mittelwert bei konventioneller Therapie 8,0 % und bei

intensivierter Therapie 7,1 %; die Verschlechterung der Werte innerhalb der 5 Jahre wurde mit dem zunehmenden Verlust der β -Zell-Funktion erklärt. Hier führte also die medikamentöse Therapie verglichen mit einer diätetischen Behandlungsstrategie zu einer effektiveren Behandlung der Hyperglykämie.

In der UKPDS 17 und 49 (94,95) wurde beschrieben, dass nach 9 Jahren einer Monotherapie mit Diät lediglich 9 % der Patienten ein HbA1c von $\leq 7\%$ erreicht haben; bei einer Monotherapie mit Metformin waren es 13 %, mit Sulfonylharnstoff 24 % und mit Insulin 28 % der Patienten. Zudem führt eine intensivierte Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoff oder Insulin verglichen mit einer konventionellen diätetischen Therapie zu einem 12 % niedrigeren Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen und einem bis zu 10 % niedrigeren Mortalitätsrisiko (5). Daraus folgt, dass jede medikamentöse Blutglukoseeinstellung den Anteil der Patienten im Zielbereich um das 2- bis 3-fache erhöht.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Nichterreichen des HbA1c-Zielwertes nach 3 Monaten nicht gezögert werden sollte, die Patienten einer medikamentösen Behandlung zuzuführen. Nur in einem sehr geringen Prozentsatz (beispielsweise 4 % der Patienten aus der UKPDS-Group) kann das Therapieziel ohne Medikamente erreicht werden und bei einem noch kleineren Teil kann diese Therapie lebenslang aufrechterhalten werden (15).

4.3.2 Therapie mit ausschließlich oralen Antidiabetika

Falls unter oben beschriebener Basistherapie der HbA1c-Wert nach 3 Monaten mehr als 7,0 % beträgt, ist eine Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) indiziert; bei Normalgewicht ist diese laut DDG-Leitlinie als Monotherapie mit Glibenclamid oder alternativ mit einem anderen Sulfonylharnstoff-Präparat oder Repaglinid, bei Übergewicht als Monotherapie mit Metformin oder einem α -Glucosidase-Inhibitor durchzuführen. Falls Kontraindikationen für Metformin bestehen, kann auf ein Sulfonylharnstoff-Präparat oder auf Repaglinid ausgewichen werden. Wenn der HbA1c-Wert nach 3-monatiger Monotherapie mit einem OAD über 7,0 % beträgt, wird ein zweites OAD verordnet. Bei Normalgewicht kann dabei zusätzlich zu Sulfonylharnstoff ein α -Glucosidase-Inhibitor, Glitazon, Metformin oder eine Kombination aus einem Glinid und Metformin verwendet werden. Bei übergewichtigen Patienten sollte die Therapie aus einer Kombination von Metformin mit Acarbose, einem

Glitazon, einem Sulfonylharnstoff (außer Glibenclamid) oder einem Glinid bestehen. Des Weiteren kann auf jeder Stufe Insulin verordnet werden.

Auf die Patienten, die ausschließlich mit OAD behandelt werden, entfällt in vorliegender Analyse der größte Anteil. In Kohorte 1 erhalten im 1. Quartal 52,5 % der Patienten OAD; in den folgenden Quartalen nimmt dieser Anteil etwas zu, um zum 8. Quartal leicht auf 48,9 % zu sinken.

Ein ähnliches Bild ergibt sich in Kohorte 2: dort erhalten 49,4 % der Patienten in Quartal 1 und 43,5 % der Patienten in Quartal 4 eine orale antidiabetische Therapie.

Diese Therapieform erfreut sich also in der allgemeinärztlichen Praxis großer Beliebtheit; möglicherweise zögern die Hausärzte jedoch oft, die Therapie mit OAD bei erhöhten HbA1c-Werten rechtzeitig durch eine Insulintherapie zu ergänzen bzw. darauf umzustellen. Dieser Verdacht ergibt sich aus der Beobachtung der HbA1c-Mittelwerte in beiden Patientenkohorten über die Quartale 1 bis 8 bzw. 1 bis 4. Demnach ist das mittlere HbA1c in beiden Kohorten in dem Quartal am niedrigsten, in dem der Anteil der mit Insulin therapierten Patienten am höchsten ist und der Anteil der mit OAD behandelten Patienten in Relation dazu niedriger liegt.

Wenn man die Verteilung der einzelnen OAD betrachtet, entfällt in Kohorte 1 über alle 8 Quartale der größte Anteil auf die Sulfonylharnstoffe, gefolgt von den Biguaniden, deren Verschreibungshäufigkeit von Quartal 7 zu Quartal 8 sprunghaft ansteigt (von 43,8 auf 59,1 %). Der Anteil der Glucosidaseinhibitoren liegt zwischen 21,9 und 25 % und steigt im Verlauf der 8 Quartale an; der Anteil sonstiger OAD pendelt sich bei 20,5 % in Quartal 8 ein. In Kohorte 2 sind in den Quartalen 1 bis 3 ebenfalls die Sulfonylharnstoffe führend; allerdings sinkt deren Anteil drastisch von 71,4 % in Quartal 1 auf 52,0 % in Quartal 3 und in Quartal 4 liegt der Anteil der Biguanide mit 57,6 % höher als der der Sulfonylharnstoffe (51,2 %). Die Verschreibung der Glucosidasehemmer geht von Quartal 1 bis 4 von 35,7 % auf 18,2 % zurück, während die der Insulinsensitizer von 0 % in Quartal 1 auf 9,1 % in Quartal 4 ansteigt. Der Anteil der Meglitinide bewegt sich zwischen 4 % und 7,1 % und der der sonstigen OAD zwischen 0 % und 6,7 %.

Die hohe Verschreibungsfrequenz von **Sulfonylharnstoffen** lässt sich dadurch erklären, dass es sich hierbei um das OAD der Wahl bei medikamentöser Neueinstellung des Diabetes bei normalgewichtigen Patienten handelt. Außerdem können diese Präparate bei übergewichtigen Patienten mit Kontraindikationen für Metformin angewandt werden. Allerdings besteht dabei

ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme und die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt im Behandlungsverlauf nach, weshalb möglicherweise der Anteil dieser Stoffgruppe insbesondere in Kohorte 2 zurückgeht.

Die UKPDS 33 (5) belegt den Effekt von Sulfonylharnstoff auf den Blutglukosespiegel durch einen über 10 Studienjahre gemittelten HbA1c-Wert von 7,2 %; dem gegenüber steht ein durchschnittliches HbA1c von 7,9 % bei konventioneller Therapie mit Diät. Des weiteren führte in dieser Studie Glibenclamid zu einer signifikanten Abnahme mikrovaskulärer Komplikationen bei Typ 2-diabetischen Patienten. Ein günstiger Effekt auf makrovaskuläre Komplikationen ließ sich allerdings nicht nachweisen. Auch wenn sich in der UKPDS 33 die Hinweise auf ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Komplikationen durch Sulfonylharnstoffe nicht erhärten ließen, existieren Hinweise auf kardiale Nebenwirkungen bei Patienten mit Typ 2-Diabetes, die sich vor allem auf die Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin beziehen (5,36,37,41,66,68,73,74,84,91,98,100).

In einer Studie von Dills et al. (30) konnte der mittlere HbA1c-Wert nach einem Jahr einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie um bis zu 0,85 % gesenkt werden (Ausgangswert 8,5 %). Dabei haben Sulfonylharnstoffe eine vergleichbare Wirkung auf die Hyperglykämie wie Metformin (6,48).

Da es sich bei **Metformin** als Biguanid um das OAD der Wahl bei adipösen Menschen mit Typ 2-Diabetes handelt, ist aufgrund der vielen übergewichtigen Patienten der in beiden Kohorten ansteigende Anteil der Biguanide nachvollziehbar.

Es wurde bereits mehrfach erwähnt, dass eine Optimierung der Stoffwechseleinstellung zu einer signifikanten Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen führt; dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin (6,48). Die UKPDS 34 (3) hingegen zeigte, dass makrovaskuläre Komplikationen bei Typ 2-diabetischen Patienten mit Adipositas lediglich durch Metformin eine signifikante Reduktion erfahren und dass Metformin daher für diese Patientengruppe die pharmakologische Therapie der Wahl darstellt. Dies ist durch zusätzlich zur Blutglukosesenkung unter Metformin auftretende günstige Effekte auf den Lipidstoffwechsel zu erklären (28).

Metformin bewirkt eine durchschnittliche Blutglukosesenkung von 20 %; die Reduktion der HbA1c-Mittelwerte unter Metformintherapie variiert in den einzelnen Studien abhängig vom Ausgangs-HbA1c zwischen 0,6 % und 1,6 % (28).

Dass in Kohorte 2 gegenüber Kohorte 1 der Anteil der **α -Glucosidaseinhibitoren** (z.B. Acarbose) drastisch abnimmt, hängt evtl. damit zusammen, dass diese Stoffgruppe ein

gewichtiges gastrointestinales Nebenwirkungsspektrum besitzt und daher von vielen Patienten nicht toleriert wird.

Glucosidaseinhibitoren sind besonders zur Behandlung der postprandialen Hyperglykämie geeignet, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen verbunden zu sein scheint (21,43,51). Acarbose ist zudem effektiv in der Prävention des Diabetes mellitus: in der STOP-NIDDM-Studie (23) bewirkte eine 3-monatige Therapie mit Acarbose bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz eine Rückkehr zu normaler Glukosetoleranz. In einer weiteren Untersuchung der STOP-NIDDM-Studiengruppe über einen Zeitraum von 3 Jahren ergab sich eine Reduktion des relativen Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse um 49 % (23). Die postprandialen Blutglukosewerte können durch α -Glucosidaseinhibitoren akut um ca. 50-60 mg/dl gesenkt werden, bevor es nach einigen Wochen sekundär auch zu einer Senkung der Nüchternhyperglykämie um 20-40 mg/dl kommt. Auf lange Sicht kann das HbA1c unter einer Monotherapie mit α -Glucosidaseinhibitoren um etwa 0,5 % bis 1,8 % gesenkt werden (43), wenn auch in der UKPDS nur eine HbA1c-Senkung von 0,3 % beobachtet wurde (49). Ebenso ergaben sich Hinweise auf die Verringerung der Nüchtern- und postprandialen Hypertriglyzeridämie (52).

Da mit den **Meglitiniden** eine Stoffgruppe existiert, die ähnlich den Glucosidasehemmern die postprandialen Blutglukosespitzen senkt, wurden evtl. in der 2. Kohorte vermehrt Glucosidasehemmer durch Meglitinide (Repaglinid oder Nateglinid) ersetzt.

Diese Präparate werden kurz vor den Hauptmahlzeiten eingenommen und führen zu einem schnellen Anstieg der Plasmainsulinspiegel. Dadurch werden besonders die prandialen Blutglukoseanstiege gedämpft, die bedeutend zu sein scheinen für die Entwicklung von insbesondere makrovaskulären Komplikationen (58,59,64).

Studien über den Effekt von Repaglinid als erste medikamentöse Therapieform bei Patienten mit Diabetes Typ 2 zeigten einen mittleren Rückgang des HbA1c um 1,7 % (38,51) und damit eine ähnliche Wirkung wie Sulfonylharnstoffe. Allerdings belegt eine Studie von Barnett et al. (16), dass die größten Plasmainsulinkonzentrationen nach der Gabe von Nateglinid niedriger waren als nach der Gabe des Sulfonylharnstoffs Glibenclamid und dass die Spitzenkonzentration gleichzeitig unter Nateglinide schneller erreicht wurde. Die blutglukosesenkende Wirkung von Nateglinid wurde in den Studien mit einer mittleren Reduktion der HbA1c-Mittelwerte um 0,5 bis 1,5 % angegeben (51,76).

Da einige OAD sinnvoll miteinander kombiniert werden können, wurde in dieser Arbeit auch die Anzahl der verordneten OAD analysiert. Sowohl in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2 ist der Anteil der Patienten am größten, die eine Monotherapie mit einem OAD erhalten. In Kohorte 1 bewegt sich dieser Anteil zwischen 50,0 % und 57,9 %, in Kohorte 2 sogar zwischen 65,5 % und 67,5 %. Mit abnehmender Häufigkeit erhielten die Patienten 2, 3 oder 4 OAD. Im großen und ganzen war in dieser Analyse die Monotherapie im Hinblick auf den Anteil der Patienten, der unter der entsprechenden Therapie den HbA1c-Zielbereich erreichte, am effizientesten. So wurde das Ziel unter Monotherapie in Kohorte 1 von 34,9 % bis 44,4 % der Patienten und in Kohorte 2 von 36,4 % bis 40,8 % der Patienten erreicht. Entsprechend niedriger liegen diese Werte für die Therapie mit 2, 3 und 4 OAD.

Diese Ergebnisse stehen teilweise im Widerspruch zur Studienlage bezüglich der Blutglukoseeinstellung durch OAD, wonach in vielen Fällen die Kombination mehrerer OAD eine weitere Senkung des HbA1c bewirkt. Dieser Sachverhalt ist möglicherweise erklärbar durch die mangelnde Compliance der Patienten aus dem Projekt, bei denen nicht wie in einer Studie die Tabletteneinnahme überwacht wird. Dieses Problem kann in Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums vieler OAD durchaus bestehen, so dass die angegebene Tablettenkombination in vielen Fällen evtl. nicht in dieser Form eingenommen wird. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ergibt sich aus der Frage, ob die behandelnden Ärzte die maximal wirkungsvolle Dosierung des jeweiligen Medikaments verordnet haben, da aus nicht ausreichender Dosierung Einbußen in der Reduktion des HbA1c resultieren können.

So wurde in der UKPDS 26 festgestellt, dass 44 % der Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie nach 6 Jahren eine zusätzliche Therapie zur Stoffwechseleinstellung benötigen; hierbei kommen insbesondere Metformin oder Insulin in Frage (69).

Bei unbefriedigender Stoffwechseleinstellung unter Sulfonylharnstoff-Therapie bewirkte die zusätzliche Metformin-Gabe in der UKPDS 28 (7) eine Verbesserung der Diabeteseinstellung; der HbA1c-Mittelwert sank dabei innerhalb von 3 Jahren von 8,1 % auf 7,5 %.

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist bei nicht ausreichender Blutglukosesenkung durch Sulfonylharnstoffe die Ergänzung mit einem α -Glucosidaseinhibitor wie beispielsweise Acarbose; mit dieser Kombination wurde in diversen Studien eine weitere Senkung des HbA1c von 0,5 % bis 1 % beobachtet (49).

Des Weiteren kann Sulfonylharnstoff mit einem Glitazon (Insulinsensitizer) kombiniert werden. In mehreren Studien konnte durch Hinzufügen eines Glitazons zu Sulfonylharnstoff eine Senkung des HbA1c-Mittelwerts von 0,8 % bis 1,3 % festgestellt werden. Außerdem

wurde durch diese Kombination ein positiver Effekt auf Serumtriglyzerid- und HDL-Cholesterin-Spiegel erzielt (42,54).

Eine weitere Studie belegte für die Kombination aus Sulfonylharnstoff und Rosiglitazon eine Senkung des mittleren HbA1c-Wertes um 1,1 % und darüber hinaus eine gute Verträglichkeit bei gering- bis mäßiggradig eingeschränkter Nierenfunktion (12), so dass bei Therapieversagen diese Kombination einer höheren Dosierung des Sulfonylharnstoffs vorgezogen werden sollte.

Bei nicht ausreichender Blutglukosesenkung unter einer Monotherapie mit Metformin besteht auch hier eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten.

Metformin kann beispielsweise kombiniert mit α -Glucosidaseinhibitoren gegeben werden. In der UKPDS 44 (49) konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Acarbose zu anderen OAD (u.a. Metformin) über einen Zeitraum von 3 Jahren zu einem Rückgang des HbA1c-Mittelwertes um 0,5 % geführt hat.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Kombination von Metformin mit Gliniden (Repaglinide oder Nateglinide). Auch hier führte in mehreren Studien die Kombinationstherapie zu einer stärkeren Senkung des Blutglukosespiegels als die Monotherapie mit Metformin (38,76).

Des Weiteren kann Metformin kombiniert werden mit einem Glitazon (Pioglitazon oder Rosiglitazon), das in Deutschland zur Zeit nur in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff zugelassen ist und in dieser Kombination zu einer weiteren Senkung des Blutglukosespiegels beitragen kann. Möglicherweise sind die in Kohorte 2 durchgehend niedrigeren HbA1c-Mittelwerte im Vergleich zu Kohorte 1 wenigstens teilweise der aufkommenden Verordnung der Insulinsensitizer zu verdanken.

Für die Kombination mit Metformin zeigen Studien einen additiven Effekt auf die HbA1c-Senkung, die sich zwischen 0,8 % und 2,6 % bewegt. Wie bei der Kombination von Sulfonylharnstoffen und Glitazonen ist auch hier ein positiver Effekt auf Serumtriglyzerid- und HDL-Cholesterin-Spiegel nachweisbar (24,31,33,72). Außerdem sollen durch Glitazone Arteriosklerose induzierende Prozesse günstig beeinflusst werden, so dass sie präventiv auf die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen wirken, die mit peripherer Insulinresistenz verbunden sind (37). Um diese Thesen zu erhärten sind klinische Studien initiiert worden, deren Ergebnisse jedoch noch nicht vorliegen.

4.3.3 Therapie mit OAD und Insulin

Sofern nach einer 3-monatigen OAD-Kombinationstherapie der HbA1c-Wert mehr als 7 % beträgt, besteht die nächste Therapiestufe nach den Leitlinien der DDG (103) in einer Kombination von OAD mit Insulin. Diese kann einerseits erfolgen als Gabe von Metformin, Sulfonylharnstoff oder Gliniden am Tag und einer Injektion von Basalinsulin zur Nacht oder andererseits als prandiale Insulintherapie.

In vorliegender Analyse ändert sich in Kohorte 1 über die 8 Quartale der Anteil der mit einer Kombinationstherapie von OAD und Insulin behandelten Patienten nur geringfügig von 11,5 % auf 8,8 %. Insgesamt ist der Anteil dieser Patienten sehr gering; außer in Quartal 5 ist sogar der Anteil der Patienten, die ausschließlich durch diätetische Maßnahmen behandelt werden, größer.

Ähnlich verhält es sich in Kohorte 2: dort werden 14,1 % der Patienten in Quartal 1 und 12,4 % der Patienten in Quartal 2 mit einer Kombination aus OAD und Insulin behandelt.

Insgesamt müsste dieser Anteil höher liegen, wenn man davon ausgeht, dass die Therapieempfehlungen auf Basis der DDG-Leitlinien ausgesprochen werden; demnach stellt die Kombinationstherapie die Zwischenstufe zwischen einer ausschließlichen Therapie mit OAD und einer alleinigen Insulintherapie dar und kann gut als Therapieform beispielsweise bei Sulfonylharnstoffversagen angewendet werden. Möglicherweise liegt aber hier das Problem in der mangelnden Umsetzung der Leitlinien durch die Hausärzte. Es wäre durchaus denkbar, dass eine Vielzahl von Patienten, die aufgrund des Nichterreichens des HbA1c-Zielbereichs mit einer OAD-Therapie zusätzlich Insulin erhalten sollten, weiterhin mit reiner OAD-Therapie behandelt werden, weshalb auch der Anteil der mit OAD therapierten Patienten relativ hoch ist. Wäre der Anteil der Kombinationstherapie höher, hätte evtl. auch eine größere Anzahl von Patienten über die 8 bzw. 4 Quartale den HbA1c-Zielbereich erreicht.

So zeigt beispielsweise eine Metaanalyse von 39 Studien, dass eine Kombinationstherapie mit Insulin und OAD effektiver ist als eine Insulinmonotherapie (100).

Des Weiteren existiert eine Reihe von Studien, die eine effektivere Senkung des HbA1c-Spiegels durch die Addition von Insulin zu einem Sulfonylharnstoff belegen (15,29,74,78,81,90,98). In der UKPDS 57 (98) beispielsweise wurde herausgefunden, dass in einer 6 Jahre dauernden Untersuchung der HbA1c-Mittelwert bei Insulinmonotherapie bei

7,1 % lag; bei Therapie mit Sulfonylharnstoff und Insulin betrug er dagegen 6,6 % und war damit signifikant niedriger.

Weitere Studien zeigen, dass bei einer Kombinationstherapie von OAD und Insulin im Vergleich zur Insulinmonotherapie niedrigere Insulindosen nötig waren, um eine suffiziente Blutglukoseeinstellung zu erreichen (25,81).

Für die Kombination von Insulin und Metformin ist durch einige Studien ein günstiger Effekt auf die Blutglukoseeinstellung gezeigt worden (13,77,99). Als positiver Nebeneffekt konnte eine Gewichtszunahme vermieden werden, weshalb sich diese Kombination vor allem für adipöse Patienten eignet. Das Vorkommen von Hypoglykämien konnte ebenfalls gesenkt werden (34,65,99).

Auch für die Kombination aus Troglitazone und Insulin wurde ein günstigster Effekt auf die Stoffwechseleinstellung beschrieben (92); hierunter betrug der mittlere HbA1c-Wert nach 4 Monaten 6,4 % gegenüber 7,0 % unter Insulinmonotherapie und 7,1 % unter einer Kombinationstherapie von Insulin und Metformin. Allerdings ist die Kombination von Glitazonen und Insulin derzeit in Deutschland nicht zugelassen und Troglitazone vom Markt genommen. Die Kombination mit Pioglitazon (22,24,72) oder Rosiglitazon (72,80) zeigt jedoch ähnliche Effekte.

4.3.4 Therapie mit Insulin

Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin kommt nach der Leitlinie der DDG dann in Frage, wenn der HbA1c-Wert nach 3-monatiger Therapie mit einer Kombination aus OAD und Insulin mehr als 7 % beträgt. Es wird dann unterschieden zwischen der intensivierten konventionellen Insulintherapie (1-2 mal täglich Basalinsulin und Bolusinsulin zu den Mahlzeiten) und der konventionellen Insulintherapie (zweimal tägliche Injektion eines Mischinsulins).

In dieser Untersuchung entfällt nach den mit OAD behandelten Patienten der zweitgrößte Anteil auf die Patienten, die ausschließlich mit Insulin behandelt werden. In Kohorte 1 nimmt der Anteil dieser Patienten über die 8 Quartale um 11,1 % auf 27,2 %, in Kohorte 2 um 7,1 % auf insgesamt 21,8 % zu. Der steigende Anteil der mit Insulin therapierten Patienten spiegelt

sich im Verlauf des Anteils aller Patienten im HbA1c-Zielbereich wieder. Demnach könnte die Entwicklung dieser Werte ein Grund für die zu Quartal 8 bzw. Quartal 4 ansteigende Zahl der Patienten im HbA1c-Zielbereich und für den Rückgang der HbA1c-Mittelwerte sein.

Die Analyse der Anzahl der Insulininjektionen bezieht sich auf diejenigen Patienten, die in den Quartalen 1 bis 8 bzw. 1 bis 4 mit Insulin behandelt wurden, sei es in Form einer Mono- oder Kombinationstherapie.

In beiden Kohorten erhalten demnach die meisten Patienten 2 Injektionen, was darauf schließen lässt, dass die Mehrzahl der Patienten mit einem Kombinationsinsulin im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie behandelt wurde.

In Kohorte 1 erreichten über die 8 Quartale zwischen 29,4 % und 38,5 % der mit 2 Injektionen behandelten Patienten den HbA1c-Zielbereich, in Kohorte 2 liegt der Anteil dieser Patienten im Zielbereich zwischen 14,3 % und 30,8 %.

Der Anteil der Patienten im Zielbereich ist in beiden Kohorten in den Patientengruppen am größten, die 4 oder 5 Insulininjektionen erhielten und damit einer intensivierten Insulintherapie unterzogen wurden. In Kohorte 1 erreichten bis zu 50,0 % der Patienten mit 4 und bis zu 42,9 % der Patienten mit 5 Injektionen den HbA1c-Zielbereich; in Kohorte 2 waren es bis zu 40,0 % der Patienten mit 4 und bis zu 100 % der Patienten mit 5 Injektionen, wobei v.a. bei 5 Injektionen die Fallzahlen sehr klein und damit nur eingeschränkt beurteilbar sind.

Damit scheint in vorliegender Analyse die intensivierte konventionelle Insulintherapie den größten Effekt auf die Blutglukosesenkung zu haben, was z.T. mit der aktuellen Studienlage übereinstimmt (siehe unten). Dass dennoch der Anteil der Patienten, die eine konventionelle Insulintherapie erhalten, größer ist, liegt evtl. an der leichteren Handhabung der konventionellen Insulintherapie. Somit hat ein solches Therapieregime Vorteile für ältere oder multimorbide Patienten, die in großer Zahl in diese Analyse eingingen.

Die Studienlage zum Vergleich der konventionellen mit der intensivierten konventionellen Insulintherapie präsentiert sich sehr unterschiedlich. So zeigt beispielsweise die Kumamoto-Studie (71,87) in Analogie zur DCCT-Studie (4) einen deutlichen Vorteil der intensivierten Insulintherapie bezüglich der Risikoreduktion von mikrovaskulären Komplikationen. Henry et al. (46) beschreiben den Vorteil der schnellen Blutglukosesenkung zur Stoffwechselstabilisierung durch eine intensivierte Insulintherapie. Eine Studie von Abaira et al. (9) zeigt eine stärkere HbA1c-Senkung durch eine intensivierte (-2,4 %) als durch eine konventionelle (-1,4 %) Insulintherapie oder eine Kombinationstherapie (-1,9 %).

Durch intensivierte Insulintherapie kann laut der DIGAMI-Studie (66) bei diabetischen Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten haben, die Mortalität um 11 % gegenüber einer Therapie mit OAD gesenkt werden. Außerdem kann eine intensivierte Insulintherapie zu einer Reduktion der Blutfettwerte führen (32) und sie hat einen positiven Einfluss auf die Entwicklung bzw. das Fortschreiten einer diabetischen Neuropathie (14). Schiel et al. (84) dagegen beschreiben eine geringe nicht signifikante Senkung des HbA1c-Mittelwerts durch intensivierte gegenüber konventioneller Insulintherapie. Auch Yki-Järvinen et al. (101) zeigen in ihrer Studie gleiche Therapieergebnisse für Kombinationstherapie, konventionelle und intensivierte Insulintherapie.

In Zukunft sind weitere kontrollierte Studien erforderlich, die die Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieschemata im Hinblick auf Endpunktdaten untersuchen.

5. Zusammenfassung

Das 1993 initiierte PROSIT[®]-Projekt ist das erste Disease-Management-Programm für Diabetes in Deutschland. Es hat sich eine gute Versorgung der Patienten mit Diabetes mellitus und die Aufnahme des Screenings auf Mikroalbumin im Urin in die Regelversorgung von diabetischen Patienten zum Ziel gesetzt. Des weiteren setzt sich PROSIT[®] für den Aufbau dauerhafter Behandlungsstrukturen für die Patientenversorgung ein, um so zur Verringerung diabetesbedingter Folgeerkrankungen beizutragen.

Ziel der vorliegenden longitudinalen Analyse war, die Effekte des PROSIT[®]-Projekts auf die Blutglukoseeinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen und die Effektivität eines solchen Disease-Management-Programms in der Diabetesversorgung zu belegen. Dazu wurden Daten aus der PROSIT[®]-Datenbank des Zeitraums 01/1997 bis 09/2001 herangezogen und 2 Patientenkohorten gebildet, die sich durch Einschlusszeitpunkt (Kohorte 1: 01/97-12/98, Kohorte 2: 01/99-09/01) und Beobachtungsdauer unterscheiden.

Im analysierten Beobachtungszeitraum ist ein hochsignifikanter Rückgang des HbA1c-Mittelwerts von 7,6 % bzw. 7,5 % auf 7,1 % in den beiden untersuchten Kohorten zu verzeichnen. Der Anteil der Patienten im HbA1c-Zielbereich (≤ 65 Jahre: $\text{HbA1c} \leq 6\%$, > 65 Jahre: $\text{HbA1c} \leq 7\%$) steigt von 32,3 % bzw. 28,2 % auf 34,1 % bzw. 36,5 % und gleichzeitig sinkt der Anteil der Patienten im HbA1c-Risikobereich ($\text{HbA1c} > 8,5\%$) von 28,1 % bzw. 17,7 % auf 12,9 % bzw. 8,8 %.

Bei der Analyse der Diabetestherapie zeigt sich in beiden Kohorten eine kontinuierliche Zunahme der Insulintherapie mit ansteigender Häufigkeit der intensivierten Insulintherapie. Zur Therapie mit oralen Antidiabetika werden vermehrt neuere Substanzklassen wie Meglitinide und Insulinsensitizer eingesetzt, denen in neueren Studien gute Wirksamkeit bei niedriger Nebenwirkungsrate bescheinigt wird.

Die Gesamtheit der in dieser Arbeit durchgeführten Analysen zeigt, dass durch strukturierte und evaluierte Intervention, wie sie im PROSIT[®]-Projekt erfolgt, bei Patienten mit Diabetes eine deutliche Verbesserung der Blutglukoseeinstellung erreicht werden kann. Es ist jedoch anzumerken, dass in vielen Fällen noch unzureichend auf schlechte HbA1c-Werte reagiert wird und eine weitere Therapieintensivierung gemäß den ausgesprochenen Therapieempfehlungen vorgenommen werden sollte. Daher sind in Zukunft weitere Anstrengungen nötig, um die Versorgung der Patienten mit Diabetes zu optimieren.

6. Literaturverzeichnis

1. *Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes.* *Jama* 287 (2002): 2542-51.
2. *The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes.* *CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention.* *Jama* 280 (1998): 1757-63.
3. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).* *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* *Lancet* 352 (1998): 854-65.
4. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* *N Engl J Med* 329 (1993): 977-86.
5. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* *Lancet* 352 (1998): 837-53.
6. *U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease.* *U.K. Prospective Diabetes Study Group.* *Diabetes* 44 (1995): 1249-58.
7. *UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes.* *U.K. Prospective Diabetes Study Group.* *Diabetes Care* 21 (1998): 87-92.
8. *World Health Organization and International Diabetes Federation (Europe) Diabetes care and research in Europe: The St.-Vincent-Declaration.* *Diabet Med* 7 (1990): 360.
9. *Abraira, C., Henderson, W.G., Colwell, J.A., Nuttall, F.Q., Comstock, J.P., Emanuele, N.V., Levin, S.R., Sawin, C.T., Silbert, C.K.: Response to intensive therapy steps and to glipizide dose in combination with insulin in type 2 diabetes. VA feasibility study on glycemic control and complications (VA CSDM).* *Diabetes Care* 21 (1998): 574-9.
10. *Adler, A.I., Stevens, R.J., Neil, A., Stratton, I.M., Boulton, A.J., Holman, R.R.: UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 25 (2002): 894-9.
11. *Adomeit, A., Baur, A., Jäger, H., Wettke, J.: Disease Management Programme - ein Milliardengrab?* *McKinsey Health* 2 (2002): 16-23.

12. Agrawal, A., Sautter, M.C., Jones, N.P.: *Effects of rosiglitazone maleate when added to a sulfonylurea regimen in patients with type 2 diabetes mellitus and mild to moderate renal impairment: a post hoc analysis.* Clin Ther 25 (2003): 2754-64.
13. Aviles-Santa, L., Sinding, J., Raskin, P.: *Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med 131 (1999): 182-8.
14. Azad, N., Emanuele, N.V., Abraira, C., Henderson, W.G., Colwell, J., Levin, S.R., Nuttall, F.Q., Comstock, J.P., Sawin, C.T., Silbert, C., Rubino, F.A.: *The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM).* J Diabetes Complications 13 (1999): 307-13.
15. Banerjee, S., Sinharoy, K., Singh, A.K.: *Oral hypoglycaemic agent failure.* J Indian Med Assoc 100 (2002): 452-6.
16. Barnett, A.H., Anderson, D.M., Shelley, S., Morgan, R., Owens, D.R.: *A placebo-controlled crossover study comparing the effects of nateglinide and glibenclamide on postprandial hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 6 (2004): 104-13.
17. Bate, K.L., Jerums, G.: *3: Preventing complications of diabetes.* Med J Aust 179 (2003): 498-503.
18. Bertoni, A.G., Krop, J.S., Anderson, G.F., Brancati, F.L.: *Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders.* Diabetes Care 25 (2002): 471-5.
19. Caro, J.J., Ward, A.J., O'Brien, J.A.: *Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S.* Diabetes Care 25 (2002): 476-81.
20. Castaneda, C., Layne, J.E., Munoz-Orians, L., Gordon, P.L., Walsmith, J., Foldvari, M., Roubenoff, R., Tucker, K.L., Nelson, M.E.: *A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes.* Diabetes Care 25 (2002): 2335-41.
21. Ceriello, A.: *Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia.* Am Heart J 147 (2004): 803-7.
22. Charbonnel, B., Roden, M., Urquhart, R., Mariz, S., Johns, D., Mihm, M., Widel, M., Tan, M.: *Pioglitazone elicits long-term improvements in insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes: comparisons with gliclazide-based regimens.* Diabetologia 48 (2005): 553-60.
23. Chiasson, J.L., Josse, R.G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M.: *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial.* Lancet 359 (2002): 2072-7.
24. Chilcott, J., Tappenden, P., Jones, M.L., Wight, J.P.: *A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus.* Clin Ther 23 (2001): 1792-823; discussion 1791.

25. Chow, C.C., Tsang, L.W., Sorensen, J.P., Cockram, C.S.: *Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients*. *Diabetes Care* 18 (1995): 307-14.
26. Clarke, P., Gray, A., Legood, R., Briggs, A., Holman, R.: *The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65)*. *Diabet Med* 20 (2003): 442-50.
27. Clemens, A., Riemann, J.F., Siegel, E.G.: *[Optimized diabetes therapy in type 2 diabetics]*. *Med Klin (Munich)* 98 (2003): 484-92.
28. DeFronzo, R.A., Goodman, A.M.: *Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group*. *N Engl J Med* 333 (1995): 541-9.
29. Del Prato, S., Vigili de Kreutzenberg, S., Riccio, A., Maifreni, L., Duner, E., Lisato, G., Iavicoli, M., Tiengo, A.: *Partial recovery of insulin secretion and action after combined insulin-sulfonylurea treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral agents*. *Diabetologia* 33 (1990): 688-95.
30. Dills, D.G., Schneider, J.: *Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group*. *Horm Metab Res* 28 (1996): 426-9.
31. Einhorn, D., Rendell, M., Rosenzweig, J., Egan, J.W., Mathisen, A.L., Schneider, R.L.: *Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group*. *Clin Ther* 22 (2000): 1395-409.
32. Emanuele, N., Azad, N., Abaira, C., Henderson, W., Colwell, J., Levin, S., Nuttall, F., Comstock, J., Sawin, C., Silbert, C., Marcovina, S., Lee, H.S.: *Effect of intensive glycemic control on fibrinogen, lipids, and lipoproteins: Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes Mellitus*. *Arch Intern Med* 158 (1998): 2485-90.
33. Fonseca, V., Rosenstock, J., Patwardhan, R., Salzman, A.: *Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial*. *Jama* 283 (2000): 1695-702.
34. Furlong, N.J., Hulme, S.A., O'Brien, S.V., Hardy, K.J.: *Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy*. *Diabetes Care* 25 (2002): 1685-90.
35. Gall, M.A., Borch-Johnsen, K., Hougaard, P., Nielsen, F.S., Parving, H.H.: *Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM*. *Diabetes* 44 (1995): 1303-9.
36. Garratt, K.N., Brady, P.A., Hassinger, N.L., Grill, D.E., Terzic, A., Holmes, D.R., Jr.: *Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 33 (1999): 119-24.

37. Gilling, L., Suwattee, P., DeSouza, C., Asnani, S., Fonseca, V.: *Effects of the thiazolidinediones on cardiovascular risk factors*. Am J Cardiovasc Drugs 2 (2002): 149-56.
38. Goldberg, R.B., Einhorn, D., Lucas, C.P., Rendell, M.S., Damsbo, P., Huang, W.C., Strange, P., Brodows, R.G.: *A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes*. Diabetes Care 21 (1998): 1897-903.
39. Gozzoli, V., Palmer, A.J., Brandt, A., Weiss, C., Piehlmeier, W., Landgraf, R., Renner, R.: *[Increased clinical and economic advantages using PROSIT (proteinuria screening and intervention) in type 2 diabetic patients]*. Dtsch Med Wochenschr 125 (2000): 1154-9.
40. Gray, A., Raikou, M., McGuire, A., Fenn, P., Stevens, R., Cull, C., Stratton, I., Adler, A., Holman, R., Turner, R.: *Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41)*. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Bmj 320 (2000): 1373-8.
41. Groeneveld, Y., Petri, H., Hermans, J., Springer, M.P.: *Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review*. Diabet Med 16 (1999): 2-13.
42. Hanefeld, M., Brunetti, P., Schernthaner, G.H., Matthews, D.R., Charbonnel, B.H.: *One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 27 (2004): 141-7.
43. Hasche, H., Mertes, G., Bruns, C., Englert, R., Genthner, P., Heim, D., Heyen, P., Mahla, G., Schmidt, C., Schulze-Schleppinghof, B., Steger-Johannsen, G.: *Effects of acarbose treatment in Type 2 diabetic patients under dietary training: a multicentre, double-blind, placebo-controlled, 2-year study*. Diabetes Nutr Metab 12 (1999): 277-85.
44. Hauner, H., Koster, I., von Ferber, L.: *[Outpatient care of patients with diabetes mellitus in 2001. Analysis of a health insurance sample of the AOK in Hesse/KV in Hesse]*. Dtsch Med Wochenschr 128 (2003): 2638-43.
45. Hauner, H., Koster, I., von Ferber, L.: *[Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998-2001. Secondary data analysis of a health insurance sample of the AOK in Hesse/KV in Hesse]*. Dtsch Med Wochenschr 128 (2003): 2632-7.
46. Henry, R.R., Gumbiner, B., Ditzler, T., Wallace, P., Lyon, R., Glauber, H.S.: *Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial*. Diabetes Care 16 (1993): 21-31.
47. Herman, W.H., Eastman, R.C.: *The effects of treatment on the direct costs of diabetes*. Diabetes Care 21 Suppl 3 (1998): C19-24.
48. Hermann, L.S., Schersten, B., Bitzen, P.O., Kjellstrom, T., Lindgarde, F., Melander, A.: *Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study*. Diabetes Care 17 (1994): 1100-9.

49. Holman, R.R., Cull, C.A., Turner, R.C.: *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 22 (1999): 960-4.
50. Jonsson, B.: *Revealing the cost of Type II diabetes in Europe*. Diabetologia 45 (2002): S5-12.
51. Josse, R.G., Chiasson, J.L., Ryan, E.A., Lau, D.C., Ross, S.A., Yale, J.F., Leiter, L.A., Maheux, P., Tessier, D., Wolever, T.M., Gerstein, H., Rodger, N.W., Dornan, J.M., Murphy, L.J., Rabasa-Lhoret, R., Meneilly, G.S.: *Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract 59 (2003): 37-42.
52. Kado, S., Murakami, T., Aoki, A., Nagase, T., Katsura, Y., Noritake, M., Matsuoka, T., Nagata, N.: *Effect of acarbose on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract 41 (1998): 49-55.
53. King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H.: *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes Care 21 (1998): 1414-31.
54. Kipnes, M.S., Krosnick, A., Rendell, M.S., Egan, J.W., Mathisen, A.L., Schneider, R.L.: *Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study*. Am J Med 111 (2001): 10-7.
55. Klein, R.: *Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes*. Diabetes Care 18 (1995): 258-68.
56. Knowler, W.C., Barrett-Connor, E., Fowler, S.E., Hamman, R.F., Lachin, J.M., Walker, E.A., Nathan, D.M.: *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 346 (2002): 393-403.
57. Koopmanschap, M.: *Coping with Type II diabetes: the patient's perspective*. Diabetologia 45 (2002): S18-22.
58. Landgraf, R.: *Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Drugs Aging 17 (2000): 411-25.
59. Landgraf, R., Bilo, H.J., Muller, P.G.: *A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas*. Eur J Clin Pharmacol 55 (1999): 165-71.
60. Lauterbach, K., Stock, S.: *Disease Management wird aktiviert*. Deutsches Ärzteblatt 98 (2001): 1935-7.
61. Levin, S.R., Coburn, J.W., Abaira, C., Henderson, W.G., Colwell, J.A., Emanuele, N.V., Nuttall, F.Q., Sawin, C.T., Comstock, J.P., Silbert, C.K.: *Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Feasibility Trial Investigators*. Diabetes Care 23 (2000): 1478-85.
62. Liebl, A., Mata, M., Eschwege, E.: *Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe*. Diabetologia 45 (2002): S23-8.

63. Liebl, A., Spannheimer, A., Reitberger, U., Görtz, A.: *[Costs of long-term complications in type 2 diabetes patients in Germany. Results of the CODE-2 Study]*. Med Klin (Munich) 97 (2002): 713-9.
64. Lindsay, J.R., McKillop, A.M., Mooney, M.H., O'Harte, F.P., Flatt, P.R., Bell, P.M.: *Effects of nateglinide on the secretion of glycosylated insulin and glucose tolerance in type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract 61 (2003): 167-73.
65. Makimattila, S., Nikkila, K., Yki-Jarvinen, H.: *Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus*. Diabetologia 42 (1999): 406-12.
66. Malmberg, K.: *Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group*. Bmj 314 (1997): 1512-5.
67. Mandrup-Poulsen, T.: *Diabetes*. Bmj 316 (1998): 1221-5.
68. Mannucci, E., Monami, M., Masotti, G., Marchionni, N.: *All-cause mortality in diabetic patients treated with combinations of sulfonylureas and biguanides*. Diabetes Metab Res Rev 20 (2004): 44-7.
69. Matthews, D.R., Cull, C.A., Stratton, I.M., Holman, R.R., Turner, R.C.: *UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Diabet Med 15 (1998): 297-303.
70. McDonald, R.C.: *Diabetes and the promise of managed care*. Diabetes Care 21 Suppl 3 (1998): C25-8.
71. Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., Kojima, Y., Furuyoshi, N., Shichiri, M.: *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study*. Diabetes Res Clin Pract 28 (1995): 103-17.
72. Olansky, L., Marchetti, A., Lau, H.: *Multicenter retrospective assessment of thiazolidinedione monotherapy and combination therapy in patients with type 2 diabetes: comparative subgroup analyses of glycemic control and blood lipid levels*. Clin Ther 25 Suppl B (2003): B64-80.
73. Olsson, J., Lindberg, G., Gottsater, M., Lindwall, K., Sjostrand, A., Tisell, A., Melander, A.: *Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study*. Diabetologia 43 (2000): 558-60.
74. Osei, K., O'Dorisio, T.M., Falko, J.M.: *Concomitant insulin and sulfonylurea therapy in patients with type II diabetes. Effects on glucoregulation and lipid metabolism*. Am J Med 77 (1984): 1002-9.

75. Parhofer, K., Landgraf, R., Göke, B.: *Diabetes mellitus*. Classen, Diehl, Kochsiek: Innere Medizin (2004): 1531-1561.
76. Phillips, L.S., Dunning, B.E.: *Nateglinide (Starlix): update on a new antidiabetic agent*. Int J Clin Pract 57 (2003): 535-41.
77. Ponssen, H.H., Elte, J.W., Lehert, P., Schouten, J.P., Bets, D.: *Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus*. Clin Ther 22 (2000): 709-18.
78. Quatraro, A., Consoli, G., Ceriello, A., Giugliano, D.: *Combined insulin and sulfonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetics with secondary failure to oral drugs: a one year follow-up*. Diabete Metab 12 (1986): 315-8.
79. Rathmann, W., Haastert, B., Icks, A., Löwel, H., Meisinger, C., Holle, R., Giani, G.: *High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000*. Diabetologia 46 (2003): 182-9.
80. Raz, I., Mouritzen, U., Vaz, J., Hershkovitz, T., Wainstein, J., Harman-Boehm, I.: *Addition of biphasic insulin aspart 30 to rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus that is poorly controlled with glibenclamide monotherapy*. Clin Ther 25 (2003): 3109-23.
81. Riddle, M., Hart, J., Bingham, P., Garrison, C., McDaniel, P.: *Combined therapy for obese type 2 diabetes: supertime mixed insulin with daytime sulfonylurea*. Am J Med Sci 303 (1992): 151-6.
82. Rossing, P., Hougaard, P., Borch-Johnsen, K., Parving, H.H.: *Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study*. Bmj 313 (1996): 779-84.
83. Scherbaum, W.A., Landgraf, R.: *Evidenzbasierte Leitlinie - Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*. (2002).
84. Schiel, R., Müller, U.A.: *Intensive or conventional insulin therapy in type 2 diabetic patients? A population-based study on metabolic control and quality of life (The JEVIN-trial)*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 107 (1999): 506-11.
85. Schneider, H., Lischinski, M., Jutzi, E.: *[Survival of diabetic patients at 30-year follow-up with reference to a closed population]*. Z Arztl Fortbild (Jena) 87 (1993): 323-7.
86. Schramm, W.: *Proteinurie Screening und Intervention bei Diabetes mellitus: Das PROSIT-Projekt in München*. Med. Dissertation, LMU München (2000).
87. Shichiri, M., Kishikawa, H., Ohkubo, Y., Wake, N.: *Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 23 Suppl 2 (2000): B21-9.
88. Singleton, J.R., Smith, A.G., Bromberg, M.B.: *Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy*. Diabetes Care 24 (2001): 1448-53.

89. Steines, W., Piehlmeier, W., Schenkirsch, G., Renner, R., Landgraf, R.: *Effectiveness of a disease management programme for patients with type 2 diabetes mellitus and albuminuria in primary care - the PROSIT project (Proteinuria Screening and Intervention)*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 112 (2004): 88-94.
90. Stenman, S., Groop, P.H., Saloranta, C., Totterman, K.J., Fyhrqvist, F., Groop, L.: *Effects of the combination of insulin and glibenclamide in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycaemic agents*. Diabetologia 31 (1988): 206-13.
91. Stratton, I.M., Adler, A.I., Neil, H.A., Matthews, D.R., Manley, S.E., Cull, C.A., Hadden, D., Turner, R.C., Holman, R.R.: *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. Bmj 321 (2000): 405-12.
92. Strowig, S.M., Aviles-Santa, M.L., Raskin, P.: *Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes*. Diabetes Care 25 (2002): 1691-8.
93. Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J.G., Valle, T.T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V., Uusitupa, M.: *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med 344 (2001): 1343-50.
94. Turner, R., Cull, C., Holman, R.: *United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Ann Intern Med 124 (1996): 136-45.
95. Turner, R.C., Cull, C.A., Frighi, V., Holman, R.R.: *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Jama 281 (1999): 2005-12.
96. van Dam, R.M., Rimm, E.B., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Hu, F.B.: *Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men*. Ann Intern Med 136 (2002): 201-9.
97. Wei, M., Gaskill, S.P., Haffner, S.M., Stern, M.P.: *Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study*. Diabetes Care 21 (1998): 1167-72.
98. Wright, A., Burden, A.C., Paisey, R.B., Cull, C.A., Holman, R.R.: *Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57)*. Diabetes Care 25 (2002): 330-6.
99. Wulffele, M.G., Kooy, A., Lehert, P., Bets, D., Ogterop, J.C., Borger van der Burg, B., Donker, A.J., Stehouwer, C.D.: *Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes*. Diabetes Care 25 (2002): 2133-40.

100. Yki-Järvinen, H.: *Combination therapy with insulin and oral agents: optimizing glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Metab Res Rev 18 Suppl 3 (2002): S77-81.
101. Yki-Järvinen, H., Kauppila, M., Kujansuu, E., Lahti, J., Marjanen, T., Niskanen, L., Rajala, S., Ryysy, L., Salo, S., Seppala, P., et al.: *Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 327 (1992): 1426-33.
102. Zabel-Langhennig, R., Panzram, G.: [*Studies on prognosis of diabetes mellitus*]. Z Gesamte Inn Med 36 (1981): 411-6.
103. www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de
Leitlinien, nationale Versorgungsleitlinie Diabetes
104. www.bmgs.de
Rechtsverordnung für die Erstellung von Disease Management Programmen für Diabetes mellitus 2

7. Anhang

Anhang 1: Therapieverlaufsbogen

PROSIT®-Therapieverlaufsbogen

Datum: Tag

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
31									

 Monat

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

 Jahr 200

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Geburtsmonat:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Geburtsjahr: 19

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Jahrzehnt

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Jahr

Bitte alles ausfüllen!
Bitte mit Bleistift so markieren:

Patienten-Identifikation

Jahresuntersuchung (nach jeweils 12 Monaten Interventionsdauer) ja nein

In diesem Quartal wurde der Patient überwiesen
an Diabetologen ja nein
an Nephrologen
an Augenarzt

Medikamentöse Therapie

(Verordnung ab diesem Arztbesuch bzw. fortgesetzte Therapie)

Vom Arzt auszufüllen!

Diabetestherapie

Nur Diät ja nein

Insulinspektionsförderer

Sulfonylharnstoffe ja nein

Meglitinide (z.B. Novonorm®, Starlix®)

Sonstige

Insulinsensitizer (z.B. Avandia®, Actos®)

Biguanide

Glucosidase-Inhibitor (z.B. Glucobay®, Diastabol®)

Sonstiges OAD

Insulin-Injektionen/Tag 1 2 3 4 5 und mehr

Insulinpumpe ja nein

Nephroprotektive / antihypertensive Therapie

ACE-Hemmer ja nein

Ca-Antagonist

peripherer alpha-Rezeptorantagonist

zentraler alpha-Rezeptorantagonist:

z.B. Clonidin (inkl. Imidazolin-Rezeptorantagonisten z.B. Moxonidin)

Diuretikum ja nein

β-Blocker

Angiotensin II-Rezeptorblocker

Sonstiges blutdrucksenkendes Medikament

Thrombozytenaggregationshemmer ja nein

Lipidsenker

Statin ja nein

Fibrat

Therapie mit aktivem Vit. D-Metaboliten

Erythropoetin-Substitution

Albuminurie

Albuminkonzentration (mg/l)

Urinprobe 1			Urinprobe 2			Urinprobe 3		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9	9

Meßmethode quantitativ semiquantitativ

Barcode diesen Platz nicht ausfüllen!

Albuminkonzentration quantitativ (mg/l) (Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration; nur in bestimmten Fällen bei semiquantitativer Bestimmung der Proben 1 bis 3 erforderlich, siehe PROSIT®-Handbuch)

0	0	0
1	1	1
2	2	2
3	3	3
4	4	4
5	5	5
6	6	6
7	7	7
8	8	8
9	9	9

Urinstatus

Blut pos. neg.

Keton

Glucose

Eiweiß

Nitrit

Leukos

Klinisch-chemische Untersuchungen

Kreatinin im Serum (mg/dl) mmol x 0,0113=mg/dl

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Blutentnahme nüchtern? ja nein

HbA1c (%)	Gesamitcholesterin (mg/dl) mmol x 38,7=mg/dl	LDL-Cholesterin (mg/dl) mmol x 38,7=mg/dl	HDL-Cholesterin (mg/dl) mmol x 38,7=mg/dl	Triglyzeride (mg/dl) mmol x 88,5=mg/dl
4	0	0	0	0
5	1	1	1	1
6	2	2	2	2
7	3	3	3	3
8	4	4	4	4
9	5	5	5	5
10	6	6	6	6
11	7	7	7	7
12	8	8	8	8
13	9	9	9	9
14	0	0	0	0
15	1	1	1	1

Hämoglobin (g/dl)

6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9						

Nur bei Serum-Kreatinin > 1,3 mg/dl bestimmen:
Calcium eiweißkorrigiert ja nein

Blutdruck (mmHg) nach 5 min Ruhe im Sitzen	Gewicht in kg	Calcium (mmol/l)	Anorganisches Phosphat (mg/dl)	Intaktes Parathormon (pg/ml)
systolisch	0	0	0	0
diastolisch	0	0	0	0
0	1	1	1	1
1	2	2	2	2
2	3	3	3	3
3	4	4	4	4
4	5	5	5	5
5	6	6	6	6
6	7	7	7	7
7	8	8	8	8
8	9	9	9	9

PROSIT® Disease Management für Diabetes mellitus
PROSIT®-Therapieverlaufsbogen Version 3.0 / Alle Rechte vorbehalten © 9/2001 / Prof. Dr. R. Landgraf, Dr. R. Renner, Dr. W. Pielmeier, PD Dr. A. König

95

Anhang 2: Care Card

PROSIT® Care Card - Patientenausgabe		Auswertung Juni 2003				
Arzt 999		Patient 001				
Datum	2.8.2002	27.11.2002	10.3.2003	28.5.2003	79 Tage seit letzter Untersuchung.	
Blutdruck		Ziel: ≤ 130 und ≤ 80 mmHg				
Wert (mm Hg)	132/68	130/80	148/76	135/80	Erneut außerhalb des Zielbereiches.	
Bluthochdruck-Therapie *	ATII	ATII	DIU, ATII	DIU, ATII	Ihr Arzt wird die Bluthochdruck-Therapie überprüfen.	
Niere		Ziel: normale Albuminausscheidung (< 20 mg/l in 2 von 3 Urinproben)				
Albumin in Probe 1 (mg/l)	.	0	20	10	Normale Ausscheidung des körpereigenen Eiweißes Albumin im Urin.	
Albumin in Probe 1 (mg/l)		
Albumin in Probe 1 (mg/l)		
Methode der Albuminmessung	.	semiquant.	semiquant.	semiquant.		
Albumin-Bestätigung (mg/l)		
Urinstatus	unauffällig	unauffällig	unauffällig	unauffällig		
Kreatinin im Blut (mg/dl)	1.2	1.2	1.2	1.2		
Nieren-Filtrationsrate (ml/min)	69	69	70	69	Leichte Einschränkung der Nierenfunktion.	
Hämoglobin (g/dl)	12.7	12	12.1	11.6	Roter Blutfarbstoff (Hämoglobin) erniedrigt.	
* oben verwendete Abkürzungen: ACE=ACE-Hemmer; CA=Calcium-Antagonist; PA=Peripherer Alpha-Rezeptorenblocker; ZA=Zentral wirkendes Antihypertensivum; DIU=Diuretikum; BETA=Betablocker; ATII=ATII-Rezeptorenblocker; SO=Sonstiges Antihypertensivum						
Die Kommentare stellen Empfehlungen dar und ersetzen nicht die Therapieentscheidung Ihres Arztes!						
PROSIT®-Projektzentrale München: Prof. Dr. R. Landgraf, Dr. R. Renner, Dr. W. Piehlmeier, PD Dr. A. König Tel 089-5160-2173, Fax 089-5160-2968, E-mail: prosit@prosit.de, URL: http://www.prosit.de						

PROSIT® Care Card - Patientenausgabe		Auswertung Juni 2003				
Arzt 999 Dr. med. Manfred Mustermann		Patient 001 männlich, Alter 65 Jahre, Typ 2-Diabetes, Diabetesdauer 9 Jahre, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Nicht-Raucher				
Datum	2.8.2002	27.11.2002	10.3.2003	28.5.2003	79 Tage seit letzter Untersuchung.	
Gesamtbewertung der Risikofaktoren		(0 Risikopunkte: eher niedriges Risiko, 15 Punkte: eher hohes Risiko für Gefäßerkrankungen)				
Risikopunkte	5	6	8	5	Abnahme der Risikopunkte.	
Basismaßnahmen		Ziele: Gesunde Ernährung, Gewichtsnormalisierung (Body Mass Index ≤ 25 kg/m ²), körperliche Bewegung, Nichtrauchen, Patienten-Schulung				
Körpergewicht (kg)	79	79	80	80	Es wird die Teilnahme an einer strukturierten Diabetes-Schulung empfohlen. Bitte nehmen Sie die jährliche Augenarzt-Kontrolle wahr, sofern nicht bereits erfolgt.	
Body Mass Index (kg/m ²)	23.6	23.6	23.9	23.9		
Stoffwechsel		Ziele: HbA1c: $< 7\%$, Gesamtcholesterin < 180 mg/dl; LDL < 100 mg/dl; HDL > 45 mg/dl; Triglyzeride < 150 mg/dl				
HbA1c (%)	6.3	6.3	6.7	6	Erfreulicherweise erneut im Zielbereich.	
Diabetestherapie *	SENS, BIG	SENS, BIG	SENS, BIG	SENS, BIG		
Gesamtcholesterin (mg/dl)	172	187	195	171	Erfreulicherweise jetzt im Zielbereich.	
LDL-Cholesterin (mg/dl)	81	128	119	106	Seit mindestens 2 Quartalen außerhalb des Zielbereiches.	
HDL-Cholesterin (mg/dl)	54	28	47	45	An der Grenze des Zielbereiches.	
Triglyzeride (mg/dl)	157	288	193	158	Seit mindestens 2 Quartalen außerhalb des Zielbereiches.	
Lipidsenker *	FIBR	FIBR	FIBR	FIBR		
* Abkürzungen für die verschiedenen Medikamentengruppen: SULF=Sulfonylharnstoff; MEG=Meglitinid; SEKR=Sonstiger Insulinsekretionsförderer; SENS=Insulinsensitizer; BIG=Biguanid; GLUK=Glukosidase-Hemmer; Ins=Insulininjektion; PUMPE=Insulinpumpe; STAT=Statin; FIBR=Fibrat						
Die Kommentare stellen Empfehlungen dar und ersetzen nicht die Therapieentscheidung Ihres Arztes!						
PROSIT®-Projektzentrale München: Prof. Dr. R. Landgraf, Dr. R. Renner, Dr. W. Piehlmeier, PD Dr. A. König Tel 089-5160-2103, Fax 089-5160-2968, E-mail: prosit@prosit.de, URL: http://www.prosit.de						

Praxis-Handbuch

für das

PROSIT -Projekt

Prof. Dr. Rüdiger Landgraf, Dr. Rolf Renner, Dr. Wolfgang Pehlmeier

Version 01.04.2002

Inhaltsverzeichnis

1	Dokumentationsbögen.....	100
1.1	Hinweise zur korrekten Markierung der Bögen	100
1.2	Rotes PROSIT®-Informationsblatt Eingangsuntersuchung	101
1.2.1	Basisdaten.....	101
1.2.2	Krankenkasse	102
1.2.3	Risikofaktoren	102
1.2.4	Behandlung unmittelbar vor der Eingangsuntersuchung	102
1.2.5	Gegenwärtige Folgeschäden	102
1.2.6	Selbstmessungen und Patientenschulung	104
1.3	Grüner PROSIT®-Therapieverlaufsbogen	105
1.3.1	Geburtsmonat und -jahr.....	106
1.3.2	Medikamentöse Therapie	106
1.3.3	Klinisch-chemische Untersuchungen	106
1.3.4	Überweisungen im aktuellen Quartal	106
1.3.5	Albuminurie	106
1.4	Violettes PROSIT®-Informationsblatt Jahresuntersuchung	107
1.4.1	Geburtsmonat und -jahr.....	107
1.4.2	Risikofaktoren	107
1.4.3	Grund des Projektabbruchs	107
1.4.4	Neu aufgetretene diabetische Folgeschäden	108
1.4.5	Selbstmessungen und Patientenschulung	108
2	Hinweise zur Albuminurie-Testung	108
2.1	Ausschlusskriterien für die Albuminurie-Testung	108
2.2	Untersuchungsablauf	108
2.2.1	Gewinnung der Urinproben.....	108
2.2.2	Wie erfolgt die Albuminurie-Bestimmung?.....	109
2.2.3	Häufigkeit der Messungen	109
2.3	Bewertung der Testergebnisse	110
2.3.1	Normoalbuminurie	110
2.3.2	Mikroalbuminurie.....	110
2.3.3	Makroalbuminurie	110

1 Dokumentationsbögen

1.1 Hinweise zur korrekten Markierung der Bögen

Für eine reibungslose Auswertung der computerlesbaren grünen Therapieverlaufsbögen und der roten bzw. violetten PROSIT®-Informationsblätter ist eine korrekte Markierung mit **weichem Bleistift** erforderlich. Markierungen mit Kugelschreiber oder Filzstift können nicht von unserem Datenerfassungsgerät erkannt werden und müssen daher Markierung für Markierung unter großem zeitlichen und personellen Aufwand per Hand nachbearbeitet werden. Wir möchten Sie deshalb bitten, Ihre Markierungen auf den entsprechenden Dokumentationsbögen mit **weichem Bleistift rechtsbündig** vorzunehmen. Dabei ist es notwendig, dass nur das Innere der Kästchen markiert wird. Vermeiden Sie bitte Verschmutzungen und das Verknittern der Formulare. Ein ein- bis zweimaliges Knicken, um den Dokumentationsbogen in einem DIN A5-Kuvert oder einem normalen Briefkuvert versenden zu können, ist jedoch möglich.

Beispiele für fehlerhafte Markierung auf den Dokumentationsbögen:

FALSCH! FALSCH! FALSCH FALSCH!

Gesamtcholesterin (mg/dl) mmol x 38,7=mg/dl	LDL-Cholesterin (mg/dl) mmol x 38,7=mg/dl	HDL-Cholesterin (mg/dl) mmol x 38,7=mg/dl	Triglyzeride (mg/dl) mmol x 88,5=mg/dl
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0
<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1
<input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 2 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input checked="" type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3 <input checked="" type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input checked="" type="checkbox"/> 4	<input checked="" type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4
<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5 <input checked="" type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6 <input checked="" type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 6
<input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 7	<input checked="" type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 7
<input checked="" type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 8	<input checked="" type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 8
<input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 9

Die Daten können vom Scanner nicht gelesen werden, wenn die Kästchen angekreuzt werden, die Striche über das Kästchen hinausreichen, schräge Markierungen angebracht werden oder die Werte linksbündig eingetragen werden.

FALSCH!

Kreatinin im Serum (mg/dl) mmol x 0,0113=mg/dl

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<input type="text"/>	<input checked="" type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
,	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input checked="" type="text"/>	<input checked="" type="text"/>	<input type="text"/>					

Ein weiterer häufiger Fehler bei der Dokumentation des Kreatinin-Wertes ist die Markierung von zwei Nachkommastellen. Dies kann so nicht verarbeitet werden. Bitte runden Sie auf eine Nachkomma-Stelle auf!

1.2 Rotes PROSIT -Informationsblatt Eingangsuntersuchung

Was müssen Sie tun?

- 1.) Bitte füllen Sie zu **Beginn** für jeden Patienten das rote PROSIT®-Informationsblatt Eingangsuntersuchung aus (**wichtig: Untersuchungsdatum eintragen!**).
- 2.) Senden Sie dieses **gemeinsam** mit dem ersten grünen PROSIT®-Therapieverlaufsbogen zur Datenauswertung an die Projektzentrale ein.

Auf dem roten PROSIT®-Informationsblatt „Eingangsuntersuchung“ sind alle Informationen über einen Patienten enthalten, die sich nicht ändern und deshalb nicht jedesmal neu dokumentiert werden müssen.

1.2.1 Basisdaten

Bitte tragen Sie die Basisdaten vollständig ein, da sie für die Auswertung der gesamten Daten von großer Bedeutung sind. Beachten Sie dabei bitte folgende Hinweise:

Diabetestyp:

Bitte verwenden Sie die international gültige überarbeitete Klassifikation des Diabetes mellitus:

Als **Typ 1-Diabetes** wird der Diabetestyp bezeichnet, der fast immer auf einer Autoimmundestruktion der Inselzellen beruht, mit einem absoluten Insulinmangel einhergeht und sich in den meisten Fällen im jüngeren Lebensalter manifestiert.

Als **Typ 2-Diabetes** wird der Diabetestyp bezeichnet, der durch eine Insulinresistenz und einen relativen Insulinmangel charakterisiert ist und in der Regel erst im Erwachsenenalter auftritt (früher: „Altersdiabetes“).

Unter „**Sonstige**“ fallen unter anderem sekundäre Diabetesformen aufgrund von Endokrinopathien, Erkrankungen bzw. Schädigungen des exokrinen Pankreas (z.B. Pankreatitis), einer bestimmten medikamentösen Therapie (z.B. mit Kortikoiden) sowie der Gestationsdiabetes.

Es ist darauf hinzuweisen, dass der Diabetestyp unabhängig von der Art der angewandten Diabetestherapie ist. Dies bedeutet, dass auch bei einer inzwischen nötigen Insulintherapie beim Typ-2-Diabetiker die Zuordnung zu diesem Diabetestyp bestehen bleibt. Die frühere Diabetesklassifikation war in diesem Punkt sehr irreführend!

Körpergröße: Messen Sie bitte die Körpergröße. Patientenangaben und eigene Schätzungen weichen häufig von der Realität ab. Die Körpergröße ist wichtig, weil sie zur Berechnung des Body-Mass Index benötigt wird.

Beginn OAD: Damit ist das Jahr gemeint, in dem mit einer oralen antidiabetischen Therapie (OAD) (=Tablettenbehandlung) begonnen wurde.

Beginn Insulintherapie: Bitte geben Sie an, in welchem Jahr eine Insulintherapie begonnen wurde (unabhängig davon, ob als Mono-therapie oder in Kombination mit oralen Antidiabetika).

1.2.2 Krankenkasse

Geben Sie bitte an, bei welcher Kategorie von Krankenkassen Ihr Patient versichert ist.

1.2.3 Risikofaktoren

Bitte geben Sie die zum Zeitpunkt des Einschlusses in das PROSIT[®]-Projekt bestehenden Risikofaktoren an. Ein wichtiger Risikofaktor ist z.B. ein aufgetretener Herzinfarkt oder Apoplex in der Familie des Patienten. Falls möglich, geben Sie bitte auch an, ob ein solches Ereignis im Alter unter oder über 60 Jahren eingetreten ist.

1.2.4 Behandlung unmittelbar vor der Eingangsuntersuchung

Bitte dokumentieren Sie, welche der aufgeführten Medikamente bis unmittelbar vor der Eingangsuntersuchung verordnet wurden. Eine eventuelle Änderung der Medikation bei der Eingangsuntersuchung darf dabei nicht berücksichtigt werden. Nur so können nach einem Jahr Aussagen darüber gemacht werden, inwieweit das PROSIT[®]-Projekt auch Veränderungen des Ordnungsverhaltens im Vergleich zur Ausgangssituation bewirkt hat.

1.2.5 Gegenwärtige Folgeschäden

Diabetiker sind hochgefährdete Patienten. Beantworten Sie bitte in dieser Sektion, ob bis zum Zeitpunkt unmittelbar vor der Eingangsuntersuchung schon diabetische

Folgeschäden aufgetreten sind. Nehmen Sie diese Fragen zum Anlass, um zu überprüfen ob die vorbeugenden Untersuchungen dieses Jahr schon durchgeführt wurden. Diabetiker mit diabetischer Nephropathie haben häufig auch eine diabetische Retinopathie!

Koronare Herzerkrankung: Liegt eine gesicherte koronare Herzerkrankung vor?

Herzinfarkt: Hat der Patient bereits einen Herzinfarkt erlitten? Bitte gründen Sie Ihre Antwort auf Laborbefunde, EKG und ähnlichem aus der Patientengeschichte. Bloßes „Hörensagen“ oder die Erzählung des Patienten reichen nicht aus.

Herzinsuffizienz: Liegt eine gesicherte Herzinsuffizienz vor?

TIA/PRIND: Hat der Patient bereits eine TIA (transitorisch-ischämische Attacke mit völliger Rückbildung der Symptomatik innerhalb von 24 Stunden) oder PRIND (prolongiertes ischämisch bedingtes neurologisches Defizit mit völliger Rückbildung nach mehr als 24 Stunden) erlitten?

Apoplex: Hat der Patient einen Schlaganfall erlitten? Wie beim Herzinfarkt sollten eindeutige Befunde Ihre Antwort begründen.

Periphere arterielle Hat der Patient eine symptomatische periphere arterielle

Verschlusskrankheit: Verschlusskrankheit im Stadium IIa oder höher (nach Fontaine)?

Diabetisches Fußsyndrom: Liegt mindestens einer der nachfolgend aufgeführten, für ein diabetisches Fußsyndrom typischen Befunde vor: neuropathisch bedingte Deformierung des Fußskelettes mit verstärkter Vorfußbelastung und Hammerzehen-bildung, ausgeprägte Schwielenbildung, Einrisse der Hornhaut, Blutblasen, Ulcera, Gangrän, Charcot-Fuß mit Knochen- und Gelenksdestruktion?

Akutes Ulcus und Liegt ein akutes Ulcus an druckbelasteten Stellen (be-

Gangrän der Füße: sonders im Vorfuß- und Zehenbereich) oder eine diabetische Gangrän (entweder trockene Gangrän aufgrund von Durchblutungsstörungen oder feuchte Gangrän bei lokaler Infektion) vor?

Amputationen: Hat der Patient eine oder mehrere Amputation/en von der kleinen Zehe bis unter die Hüfte erhalten? Bitte unterscheiden Sie zwischen Amputationen unterhalb und solchen oberhalb der Knöchel. Als

Ursache muss ein diabetisches Fußsyndrom vorliegen. Unfälle zählen hier nicht.

Diabetische Retinopathie: Bei einer (beginnenden) diabetischen Nephropathie ist häufig auch eine diabetischen Retinopathie festzustellen. Wurde bei Ihrem Patienten eine entsprechende augenärztliche Diagnose gestellt? Bitte geben Sie an, ob ein nicht proliferatives Stadium oder bereits ein proliferatives Stadium vorliegt.

Makulopathie: Liegt eine Makulopathie vor? Neben dem diabetischen Makulaödem fallen auch andere Makulaveränderungen wie die altersbedingte Makuladegeneration darunter.

Katarakt mit Visusminderung bzw. Z.n. Katarakt-OP: Besteht ein Sehkraft-mindernder grauer Star bzw. ^ wurde bereits aus diesem Grunde eine Operation durchgeführt?

Blindheit: Bitte beachten Sie, dass sich die Definition der Blindheit geändert hat. Es wurde die nationale Definition übernommen, die sich am Grad der Behinderung orientiert. Als blind gilt demnach ein Patient, der am besseren Auge höchstens eine Sehschärfe von 1/50 (=0.02) erreicht.

Terminales Nierenversagen: Ist mittlerweile ein terminales Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie eingetreten?

Vorbekannte Mikro-/ Makroalbuminurie: Wenn schon eine vorbekannte Mikro- oder Makroalbuminurie besteht, dann antworten Sie bitte mit „JA“. Wenn Sie diese erst im Rahmen des PROSIT®-Projektes entdecken oder keine erhöhte Albuminausscheidung vorliegt, dann antworten Sie bitte mit „NEIN“.

1.2.6 Selbstmessungen und Patientenschulung

Der Selbstmessung von Blutzucker und Blutdruck sowie der strukturierten Patientenschulung kommt im Hinblick auf eine Optimierung der Einstellung eine große Bedeutung zu.

Blutzucker-/ Blutdruck-Selbstkontrolle: Bitte geben Sie an, ob Ihr Patient **regelmäßig und selbständig** seinen Blutzucker bzw. Blutdruck misst.

Strukturierte Schulung in den letzten 12 Monaten: Diabetes-Schulung: Die strukturierte Schulung hat einen positiven Einfluß auf

die Stoffwechseleinstellung bei Diabetikern. Bitte überprüfen Sie, ob Ihr Patient bereits eine solche strukturierte Schulung (d.h. mit einer Abfolge genau definierter Schulungseinheiten an mehreren Abenden bzw. Tagen) erhalten hat. Etwa alle zwei Jahre ist auch eine Auffrischung ratsam. Unsere Erfahrung ist, dass Patienten im PROSIT®-Projekt auf diabetische Folgeschäden sensibilisiert werden und sehr dankbar und konstruktiv auf eine Diabetesschulung reagieren. Kurze Aufklärungsgespräche, das Austeilen von Informationsmaterial oder einmalige Patienten-Informationsabende können eine strukturierte Schulung leider **nicht** ersetzen.

Hypertonie-Schulung:

Seit einiger Zeit sind auch Hypertonie-Schulungsprogramme verfügbar. Dadurch kann die Compliance der Patienten verbessert werden.

Nephropathie-Schulung:

Ein entsprechendes Schulungsprogramm wird derzeit von der PROSIT®-Projektgruppe in Zusammenarbeit mit dem Verband der Diabetesberatungs- und Schulungs-berufe in Deutschland e.V. (VDBD) erarbeitet.

1.3 Grüner PROSIT -Therapieverlaufsbogen

Was müssen Sie tun?

1. Bitte füllen Sie in **jedem Quartal** für jeden Patienten einen grünen Therapieverlaufsbogen aus und senden Sie ihn zur Datenauswertung ein (**wichtig: Untersuchungsdatum eintragen!**).
2. Bitte kennzeichnen Sie den Therapieverlaufsbogen, der der Jahresuntersuchung nach 12 Monaten Interventionsdauer entspricht, an der entsprechenden Stelle rechts oben mit „Ja“.
3. Bitte senden Sie den mit „Jahresuntersuchung Ja“ gekennzeichneten Therapieverlaufsbogen zusammen mit dem ausgefüllten violetten PROSIT®-Informationsblatt Jahresuntersuchung an die Projektzentrale.

Die grünen Therapieverlaufsbögen dokumentieren die Therapieangaben, die vierteljährlich ausgewertet werden und an Ihre Praxis/Ambulanz in Form einer 'Quartalsauswertung' an Sie zurück gesandt werden. Im wesentlichen enthält der grüne Bogen Angaben zur Diabetes- und Hypertonustherapie zusammen mit einer Sektion für die Albuminurie. Bitte senden Sie zu Beginn und jeweils einmal pro Folgequartal einen ausgefüllten Therapieverlaufsbogen zur Auswertung ein.

1.3.1 Geburtsmonat und -jahr

Bitte geben Sie in jedem Quartal wieder Geburtsmonat und -jahr an, damit ein Fehler bei der Zuordnung des Patienten-Barcodes zum jeweiligen Patienten sicher ausgeschlossen werden kann.

1.3.2 Medikamentöse Therapie

Dieser Abschnitt sollte, um möglichst exakte Daten zu erhalten, **vom Arzt ausgefüllt werden**. Bitte dokumentieren Sie die bei dem Patienten durchgeführte medikamentöse Therapie durch Ankreuzen der jeweiligen Substanzklassen. Bei manchen Bluthochdruck-Medikamenten liegen zwei Substanzen in einer Kombination vor. Markieren Sie dann bitte beide Wirkstoffklassen.

Bitte bei allen Medikamenten beachten: Im grünen Therapieverlaufsbogen wird die Verordnung ab diesem Arztbesuch (entweder als unverändert fortgesetzte Therapie oder als aktuelle Therapieänderung) erfasst.

1.3.3 Klinisch-chemische Untersuchungen

Bitte achten Sie darauf, dass die Laborwerte **rechtsbündig** eingetragen werden und z.B. beim Kreatinin nur die erste Nachkomma-Stelle dokumentiert wird (sonst ist ein Fehler beim Einscannen vorprogrammiert!).

Die Parameter bezüglich des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels sollen nur erhoben und dokumentiert werden, wenn bereits eine Serum-Kreatinin-Erhöhung vorliegt.

1.3.4 Überweisungen im aktuellen Quartal

Bitte tragen Sie ein, ob der Patient seit der letzten PROSIT[®]-Quartalsuntersuchung zur konsiliarischen Mitbetreuung an einen Diabetologen, Nephrologen oder Augenarzt überwiesen wurde.

1.3.5 Albuminurie

Albuminkonzentration (mg/l) Tragen Sie hier bitte die Ergebnisse der Albuminurie-

Urinprobe 1- 3: Bestimmung rechtsbündig ein (siehe auch die ausführlichen Hinweise zu den Messungen im einzelnen auf S.11 ff).

Messmethode: Bitte vergessen Sie nicht, die Messmethode anzukreuzen, mit der die Urinproben 1 bis 3 untersucht wurden: mit einer quantitativen (Labor-) oder semiquantitativen Methode (z.B. Teststreifen).

Albuminkonzentration quantitativ (mg/l) : In allen Fällen, in denen eine quantitative Bestätigungs-untersuchung aus der Probe mit der höchsten Albumin-konzentration verlangt wird, tragen Sie bitte den Messwert hier ein - und **nicht** etwa bei Urinprobe 3.

(Bestätigungsuntersuchung)

Urinstatus:

Bitte erheben Sie immer vor der Albuminurie-Bestimmung den Urinstatus und tragen Sie die Testergebnisse ein.

1.4 Violette PROSIT -Informationsblatt Jahresuntersuchung

Was müssen Sie tun?

- 1.) Bitte füllen Sie für jeden Patienten **nach jeweils 12 Monaten** Interventionsdauer das violette PROSIT®-Informationsblatt Jahresuntersuchung aus (**wichtig: Untersuchungsdatum eintragen!**).
- 2.) Senden Sie das PROSIT®-Informationsblatt Jahresuntersuchung zusammen mit dem als „Jahresuntersuchung“ gekennzeichneten grünen PROSIT®-Therapieverlaufsbogen an die Projektzentrale ein.
- 3.) Falls der Patient zwischenzeitlich verstorben ist, bitte nur den violetten Bogen ausfüllen und an die Projektzentrale senden.

Das violette PROSIT®-Informationsblatt Jahresuntersuchung dient vor allem dazu, Informationen über das (Nicht-)Eintreten neuer diabetischer Spätkomplikationen unter der strukturierten Therapie im PROSIT® -Projekt zu erhalten.

1.4.1 Geburtsmonat und -jahr

Bitte geben Sie hier erneut Geburtsmonat und -jahr an, damit ein Fehler bei der Zuordnung des Patienten-Barcodes zum jeweiligen Patienten sicher ausgeschlossen werden kann.

1.4.2 Risikofaktoren

Bitte machen Sie diese Angaben zum Zeitpunkt der Jahresuntersuchung, unabhängig davon, ob diese Risikofaktoren bereits bei der Eingangsuntersuchung vorhanden waren.

1.4.3 Grund des Projektabbruchs

Patient ist nicht mehr erschienen: So sehr Sie sich auch bemühen, nicht alle Patienten werden ein Beobachtungsjahr vollenden. Es kann passieren, dass der Patient nicht mehr erschienen ist. Kreuzen Sie dann 'Ja' an.

Patient ist mittlerweile verstorben: Diabetiker mit Mikroalbuminurie sind Hochrisiko-Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, vorzeitig zu versterben. Ist der Patient verstorben, geben Sie bitte 'Ja' und - falls irgend möglich - die gesicherte Todesursache an (bitte nicht vom „Hörensagen“ durch Angehörige etc.). Einige wichtige Todesursachen sind in einer Liste zum Ankreuzen aufgeführt, andernfalls bitte „Andere“ ankreuzen. Falls keine gesicherte Todesursache bekannt ist, kreuzen Sie bitte „Unbekannt“ an.

1.4.4 Neu aufgetretene diabetische Folgeschäden

Bitte geben Sie an, welche diabetischen Folgeschäden sich in den vergangenen 12 Monaten im PROSIT®-Interventionsprojekt neu entwickelt haben (detaillierte Kommentare siehe PROSIT®-Informationsblatt Eingangsuntersuchung).

1.4.5 Selbstmessungen und Patientenschulung

Bitte dokumentieren Sie, ob der Patient derzeit eine Blutzucker- oder Blutdruck-Selbstkontrolle durchführt und ob er in den letzten 12 Monaten an einer strukturierten Diabetes-, Hypertonie- oder Nephropathie-Schulung teilgenommen hat.

2 Hinweise zur Albuminurie-Testung

Führen Sie bitte möglichst bei allen diabetischen Patienten Ihrer Einrichtung mindestens einmal pro Jahr eine Albuminurie-Testung durch: bei Typ 1-Diabetikern ab 5 Jahren nach Diabetesmanifestation, bei Typ 2-Diabetikern jedoch bereits ab der Diagnosestellung. Für die Testung bestehen allerdings die nachfolgend aufgeführten Ausschlusskriterien. Daher sollte in jedem Fall vor der Albuminurie-Testung ein Urinstatus erhoben werden, um die vorübergehenden Ausschlusskriterien (wie z.B. Harnwegsinfekt) zu erfassen. Liegt ein solches vor, sollte die Testung zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt und eventuell Maßnahmen zur weiteren diagnostischen Abklärung bzw. gezielten Therapie durchgeführt werden.

2.1 Ausschlusskriterien für die Albuminurie-Testung

- § Bekannte Niereninsuffizienz
- § Schwere Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III / IV
- § Jede Art von konsumierender Erkrankung mit Eiweißkatabolismus
- § Harnwegsinfekt
- § Fieber > 38° C rektal gemessen
- § Ketoazidose
- § Monatsblutung

Bei Harnwegsinfekt, Fieber, Ketoazidose oder Monatsblutung sollte die Albuminurie-Messung zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt werden.

2.2 Untersuchungsablauf

2.2.1 Gewinnung der Urinproben

An drei Tagen innerhalb einer Woche wird vom Patienten zuhause jeweils ein Urinprobenbehälter mit dem ersten Morgenurin nach dem Aufstehen gefüllt. Prinzipiell können alle handelsüblichen, dicht abschließbaren Urinprobenbehälter verwendet werden. Bedenken Sie bei Ihrer Entscheidung, dass die drei Uringefäße vom Patienten zur Testung in Ihre Praxis zurückgebracht werden (siehe Ablaufschema in jeder Patientenmappe). Bitte verwenden Sie keine Gefäße, die mit Reinigungs- oder Desinfektionsmitteln behandelt wurden! Bis zum Transport in die Praxis sollten die Urinproben vom Patienten gekühlt gelagert werden.

2.2.2 Wie erfolgt die Albuminurie-Bestimmung?

Die Albuminurie-Bestimmung erfolgt im PROSIT®-Projekt über eine Konzentrationsmessung im ersten Morgenurin in Milligramm pro Liter. Aufgrund einer natürlichen Schwankung der Ausscheidungsrate im Zeitverlauf erfolgt der Nachweis einer erhöhten Albuminausscheidung nach der „2 aus 3-Regel“. Dies bedeutet, dass dazu in mindestens zwei von drei Urinproben ≥ 20 mg/l Albumin nachgewiesen werden müssen.

2.2.3 Häufigkeit der Messungen

Bei der Basisuntersuchung bzw. der Jahresuntersuchung

Falls Sie eine quantitative Bestimmung bevorzugen, senden Sie bitte alle drei Urinproben an Ihr Labor.

Falls eine semiquantitative Bestimmung (z.B. mit Teststreifen) erfolgt und bereits in den ersten beiden Urinproben ein positives Ergebnis (≥ 20 mg/l) vorliegt, dann kann auf die dritte Messung verzichtet werden. Wenn in den ersten beiden Urinproben eine Albuminkonzentration von unter 20 mg/l nachgewiesen wird, liegt ein negatives Ergebnis vor. Auch in diesem Fall kann eine dritte Messung entfallen. Bei einem negativen plus einem positiven Ergebnis muss zusätzlich die Konzentrationsbestimmung in der dritten Urinprobe durchgeführt werden.

Falls Sie semiquantitativ getestet haben, bitte im Fall eines positiven Screeningergebnisses (d.h. mindestens zweimal ≥ 20 mg/l) die Urinprobe mit der höchsten Konzentration zusätzlich in Ihr Labor einsenden, um ein gesichertes quantitatives Laborergebnis zu erhalten.

Falls Sie semiquantitativ getestet haben und trotz eines negativen Screeningergebnisses (mindestens zweimal < 20 mg/l) ein positiver Eiweißnachweis im Urinstatus vorliegt, bitte eine Urinprobe an das Labor einsenden, um ein gesichertes quantitatives Ergebnis zu erhalten.

Bei den übrigen Kontrolluntersuchungen pro Quartal

Falls kein Eiweiß im Urinstatus nachgewiesen wird, reicht es im Prinzip aus, nur in einer Urinprobe die semiquantitative oder quantitative Albuminurie-Kontrolluntersuchung durchzuführen. Wünschenswert wäre allerdings die Dokumentation von drei Messwerten.

Falls erstmals Eiweiß im Urinstatus nachgewiesen wird, sollte in einer Urinprobe eine quantitative Bestätigungsuntersuchung zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss einer Makroalbuminurie durchgeführt werden.

Falls bereits in einem Vorquartal eine Makroalbuminurie nachgewiesen wurde, sollte in einer Urinprobe eine quantitative Bestätigungsuntersuchung durchgeführt werden, um den Verlauf der Makroalbuminurie zu dokumentieren.

2.3 Bewertung der Testergebnisse

2.3.1 Normoalbuminurie

Eine Normoalbuminurie liegt vor, wenn in mindestens zwei Urinproben eine Albuminkonzentration < 20 mg/l gemessen wurde und kein Eiweißnachweis im Urinstatus erfolgt,

ODER

wenn in mindestens zwei Urinproben eine Albuminkonzentration < 20 mg/l gemessen wird (egal, ob semiquantitativ, z.B. mit Teststreifen, oder quantitativ im Labor) und ein positiver Eiweißnachweis im Urinstatus vorliegt, jedoch bei der Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration ein Wert < 20 mg/l gemessen wird,

ODER

wenn bei semiquantitativer Bestimmung, z.B. mit Teststreifen, in mindestens zwei Urinproben eine Albuminkonzentration ≥ 20 mg/l, jedoch bei der Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration ein Wert < 20 mg/l gemessen wird (ein eventueller positiver Eiweißnachweis im Urinstatus spielt keine Rolle).

► Weiteres Vorgehen:

Bei Patienten mit negativem Testergebnis (Normoalbuminurie) sollte nach spätestens 12 Monaten eine erneute Albuminurie-Kontrolle durchgeführt werden.

2.3.2 Mikroalbuminurie

Eine Mikroalbuminurie liegt vor, wenn bei semiquantitativer Bestimmung, z.B. mit Teststreifen, in mindestens zwei Urinproben eine Albuminkonzentration ≥ 20 mg/l und bei der Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration ein Wert zwischen 20-200 mg/l gemessen wird (ein eventuell vorliegender positiver Eiweißnachweis im Urinstatus ist nicht relevant)

ODER

wenn bei der quantitativen Testung in mindestens zwei Urinproben ≥ 20 mg/l jedoch in keiner Urinprobe eine Albuminkonzentration ≥ 200 mg/l gemessen wird (ein eventuell vorliegender positiver Eiweißnachweis im Urinstatus ist nicht relevant).

► Weiteres Vorgehen:

Bitte überprüfen Sie, ob weitere diabetische Folgeerkrankungen vorliegen (insbesondere eine diabetische Retinopathie) und führen Sie eine Therapieintensivierung durch.

2.3.3 Makroalbuminurie

Eine Makroalbuminurie liegt vor, wenn bei semiquantitativer Bestimmung, z.B. mit Teststreifen, in mindestens zwei Urinproben eine Albuminkonzentration ≥ 20 mg/l

und bei der Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration ein Wert ≥ 200 mg/l gemessen wird, (ein eventuell vorliegendes negatives Ergebnis für Eiweiß im Urinstatus ist nicht relevant)

ODER

wenn bei der quantitativen Testung in mindestens einer Urinprobe eine Albuminkonzentration ≥ 200 mg/l gemessen wird.

► **Weiteres Vorgehen:**

Bitte überprüfen Sie, ob weitere diabetische Folgeerkrankungen vorliegen (insbesondere eine diabetische Retinopathie) und führen Sie eine Therapieintensivierung durch.

Patienten mit erstmaliger Makroalbuminurie bzw. erhöhtem Serum-Kreatinin sollten einem Nephrologen vorgestellt werden, um nicht-diabetische Nierenerkrankungen auszuschließen und gemeinsam ein für den jeweiligen Patienten zugeschnittenes Therapiekonzept festzulegen.

Das bundesweite PROSIT -Projekt

Sie sind nicht allein! Das Projekt läuft bundesweit.

Bitte beachten Sie auch unsere Internet-Seiten unter der Web-Adresse **www.prosit.de**, wo Sie weitere Informationen entnehmen können.

Viel Erfolg bei der Durchführung des PROSIT -Projektes

PROSIT[®] - Therapieempfehlungen

Vefasst von:

Prof. Dr. Rüdiger Landgraf, Dr. Rolf Renner, Dr. Wolfgang Pehlmeier

Version 18.01.2001

Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie

	Stadium	Zeitverlauf (Jahre)	GFR	Albuminurie	Blutdruck	Serumkreatinin	Interventions- möglichkeit
I	Hypertrophie/ Hyperfunktion	bei Diabetes- beginn	gesteigert	fehlend	normal	normal	reversibel
II	Histologische Nierenver- änderungen ohne klinische Manifestation	2-5	normal, zumeist oberer Normbereich	fehlend	normal	normal	bedingt reversibel
III	Beginnende Nephropathie	5-15	im Normbereich	20-200 mg/l	im Normbereich steigend	normal	Progression kann gestoppt werden
IV	Klinisch manifeste Nephropathie	10-15	abfallend	> 200 mg/l	erhöht	normal bis grenzwertig erhöht	Progression kann gebremst werden
V	Niereninsuffi- zienz	15-30	erniedrigt	massiv	erhöht	erhöht	irreversibel

Tabelle 1: Stadien der diabetischen Nephropathie (modifiziert nach Mogensen)

Bei einer im Screening nachgewiesenen Albuminurie (unter Beachtung der in PROSIT[®] definierten Standards) kann in der Regel auf das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie im Stadium III/IV rückgeschlossen werden. Eine Albuminurie, vor allem bei Typ 2-Diabetikern und bei Fehlen einer diabetischen Retinopathie, kann aber auch Ausdruck einer nicht diabetischen Nephropathie sein.

Da jedoch unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache Diabetiker mit einer erhöhten Albuminurie ein Hochrisikokollektiv für das Vorhandensein bzw. die Entwicklung von mikro- und makroangiopathischen Komplikationen darstellen, wird die **Durchführung dieses strukturierten Interventionsprogrammes bei allen Diabetikern mit Mikro- und Makroalbuminurie empfohlen.**

Grundlagen der Therapie

Bei Diabetikern mit diabetischer Nephropathie verspricht die Kombination von Blutdrucksenkung, Verbesserung der Blutzuckerregulation, Eiweißrestriktion in der Ernährung und Aufgabe des Rauchens den besten Erfolg hinsichtlich der Prävention oder Therapie bereits eingetretener diabet. Folgeerkrankungen.

Vorrangige Maßnahmen vor Einleitung einer medikamentösen Therapie sind:

- *Nichtrauchen*
- *körperliche Bewegung*
- *Gewichtsreduktion*
- *ballaststoffreiche gesunde Ernährung*

Therapie im Stadium I und II der diabetischen Nephropathie

Diese beiden Stadien sind klinisch nicht diagnostizierbar. Eine optimale individualisierte Blutzuckereinstellung und eine Normalisierung des Blutdrucks bei Vorhandensein einer Hypertonie beugt dem Fortschreiten der diabetischen Nephropathie vor.

Therapie bei diabetischen Patienten mit Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie

WICHTIG! *Bei Vorliegen einer Makroalbuminurie (Stadium IV) sollte der Patient einem Nephrologen vorgestellt werden. In enger Kooperation sollten eventuell nötige diagnostische Maßnahmen durchgeführt und das individuelle Therapiekonzept festgelegt werden.*

- ***Blutdruckoptimierung (vorrangig!)***

- + ***Zielbereich $\leq 130/80$ mmHg***

(in Anlehnung an die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Niere der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie die Guidelines der European Diabetes Policy Group / International Diabetes Federation zu Typ 1 und Typ 2 Diabetes)

CAVE! *Bei älteren Patienten sollte der Blutdruck entsprechend den Begleit- und Folgekrankheiten eingestellt werden.*

Bitte beachten! Die Blutdruckabsenkung in den Zielbereich sollte nicht zu rasch erfolgen (bei höheren Ausgangswerten wird ein Zeitraum von 1-2 Quartalen empfohlen)

Es kommt a priori bei jeder antihypertensiven Therapie darauf an, daß eine ausreichende blutdrucksenkende Wirkung erzielt wird. Auf welchem Weg dies geschieht, ist von untergeordneter Bedeutung. Erfahrungsgemäß liegen nur 20-30% der Behandelten im normotensiven Bereich!

Frühzeitig sollten Antihypertensiva mit unterschiedlichem Angriffspunkt kombiniert werden (Verringerung der Nebenwirkungen der Einzelpräparate bei niedrigerer Dosierung). Besonders empfiehlt sich die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Diuretikum und/oder einem Beta-Rezeptorenblocker als Start- und Dauertherapie.

Bei jüngeren Patienten mit einer Mikroalbuminurie und einem Blutdruck kleiner als 130/80 mmHg, jedoch deutlich ansteigenden Blutdruckwerten wird eine niedrigdosierte Therapie mit ACE-Hemmern (z.B. 2 x 12,5 mg Captopril bzw. entsprechend niedrig dosierter anderer ACE-Hemmer) empfohlen.

Als **stoffwechselneutrale Antihypertensiva** gelten:

- ACE-Hemmer (Kombination mit Diuretikum sinnvoll)
- Periphere alpha-Rezeptorantagonisten
- Calcium-Antagonisten*
- Zentrale alpha-Rezeptoragonisten z.B. Clonidin (inkl. zentrale Imidazolin-Rezeptoragonisten: z.B. Moxonidin)
- Angiotensin II-Rezeptorenblocker (bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit, aber auch in Kombination mit ACE-Hemmern möglich)

* Der Einsatz von Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp (z.B. Nifedipin) wird aufgrund verschiedener Studien derzeit kritisch diskutiert.

• **Blutzuckeroptimierung (Zielbereich 80-160 mg/dl)**

Generell sind die Therapieziele individualisiert festzulegen.

Bezüglich Therapieziele bei Typ 1-Diabetikern siehe Abb.1 und Abb.2.

Empfehlung für folgende Differenzierung bei Typ 2-Diabetikern (siehe auch Abb.3)

(bei HbA_{1c}-Normbereich < 6 %):

<i>unter 65 Jahre</i>	+	<i>HbA_{1c} 6 %</i>
<i>über 65 Jahre</i>	+	<i>HbA_{1c} 7 %</i>

Bitte beachten Sie, daß bei älteren Personen dauerhaft erhöhte Blutglukosewerte (> 200 mg/dl) zu einer ausgeprägten Beeinträchtigung der mentalen Funktionen führen. Eine normnahe oder gar normoglykämische Einstellung ist bei diesen Patienten jedoch nicht erforderlich und wegen des erhöhten Risikos von Hypoglykämien im hohen Alter gefährlich.

Bei einer prä-proliferativen oder proliferativen Retinopathie sollte die Annäherung an das Therapieziel langsamer erfolgen.

In folgenden Fällen sind strengere Therapieziele erforderlich:

- ***Schwangerschaft***
- *Sensomotorische Polyneuropathie*
- *Koronare Herzerkrankung, Z.n. Herzinfarkt (Z.n. PTCA, Z.n. Bypass-Operation)*
- *Z.n. Apoplex*
- *AVK, Z.n. PTA oder Lyse*
- *Diabetisches Fußsyndrom*
- *Erektile Dysfunktion*

Die Diabetestherapie wird in jedem Fall durch körperliche Aktivität unterstützt.

Die Therapie des Typ 1-Diabetikers sollte prinzipiell eine intensivierete Insulinbehandlung sein: 4-Spritzentherapie bzw. Insulinpumpentherapie.

Eine 1- bzw. 2-Spritzentherapie muß klar begründbar sein.

Die Therapie des Typ 2-Diabetikers wird durch die neuesten Daten aus prospektiven Studien komplexer. Das klassische Stufenschema ist zwar logisch, aber allzu häufig nicht realisierbar. Die Behandlung muß sich am individuellen Therapieziel orientieren und sollte in regelmäßigen Abständen (spätestens nach 3-6 Monaten) überdacht und angepaßt werden.

Die primäre Metformintherapie bei übergewichtigen Typ 2-Diabetikern scheint anderen oralen Antidiabetika überlegen (Cave Kontraindikationen!). Die Kombination verschiedener oraler Antidiabetika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen ist prinzipiell möglich und häufig notwendig. Die Kombination von Insulinsekretionsförderern und Metformin sollte bei bekannter oder vermuteter koronarer Herzerkrankung nicht eingesetzt werden, solange keine eindeutigeren Daten über die Ungefährlichkeit bei kardiovaskulären Komplikationen vorliegen.

Vorübergehend oder auf Dauer ist häufig Insulin erforderlich.

Mögliche Therapieänderungen bei Versagen einer Therapie mit Insulinsekretagoga

Bei einem Versagen der Therapie mit Insulinsekretagoga kann die Behandlung entweder in Form einer Kombinationstherapie (a) oder in Form einer reinen Insulintherapie (Standard-Insulintherapie, b) fortgesetzt werden.

(a) Die Kombinationstherapie besteht z. B. aus der Gabe von Sulphonylharnstofftabletten (2-0-1 oder 1-0-1) oder eines anderen Insulin-Sekretionsförderers (Repaglinide, Nateglinide) zu jeder Hauptmahlzeit plus einer einmaligen Morgeninjektion eines Mischinsulins oder ggf. bei jüngeren Patienten (40-60 Jahre) im Fall einer Sulphonylharnstofftherapie einer ein- oder mehrmaligen Injektion von Normalinsulin. Bei hohen Nüchternblutzuckerwerten und Ausschluß nächtlicher Unterzuckerungen reines

Verzögerungsinsulin spät abends (Zielwert vor dem Schlafengehen: Blutzucker ca. 120 mg/dl), insbesondere bei Repaglinid-therapierten Patienten.

- (b) Die Standard-Insulintherapie ist oft die zweimalige Injektion eines Mischinsulins. Dabei richtet sich der Anteil des Normalinsulins nach dem Körpergewicht. Mit höherem Körpergewicht steigt der Normalinsulinanteil insbesondere in der Morgenspritze. Bei jüngeren Typ 2 diabetischen Patienten sind auch Mehrfachinjektionen anzustreben. Erstaunlich häufig gelingt es, durch Normalinsulininjektionen vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen (in der initialen Einstellungsphase im Verhältnis 3:1:2) eine stabile normnahe Blutglucoseregulation zu erzielen. Bei diesem Vorgehen fallen die Nüchternblutzuckerwerte in der Regel sukzessive bis in den gewünschten Bereich ab. Aus pathophysiologischer Sicht und insbesondere im Hinblick auf die Flexibilität für den Patienten ist auch der Einsatz von Insulinanaloga sinnvoll.*

Änderungen der Therapie

In der Phase der Optimierung der Insulintherapie sollte die Therapieanpassung nach jeweils 3-5 Tagen, spätestens nach jeweils einer Woche erfolgen.

- +** *Entsprechend den Ergebnissen der Stoffwechselkontrollen ist die Insulindosis dem tatsächlichen Bedarf anzupassen.*

Je intensiver die Blutglukose-senkende Therapie, desto intensiver und häufiger muß ein Blutglukose-Selbstmonitoring und ein entsprechendes Training durchgeführt werden.

• Ernährungsumstellung

Für Diabetiker gilt wie für alle anderen Menschen eine ausgewogene, faserreiche, möglichst naturbelassene Ernährung als Ziel. Die Relation der Nährstoffe untereinander sollte bei ca. 50-60% Kohlenhydrate, 30-35% Fette und 15-20% Eiweiß liegen. Bei der Fettzufuhr sollte maximal ein Drittel auf gesättigte Fettsäuren, maximal ein Drittel auf mehrfach ungesättigte Fettsäuren und mindestens ein Drittel auf einfach ungesättigte Fettsäuren entfallen (Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung sowie der Deutschen Diabetes

Gesellschaft). Spätestens bei Nachweis einer diabetischen Nephropathie ist eine Eiweißreduktion wichtig.

Normalisierung der Eiweißzufuhr

Mehr als 100 g Eiweiß sollten pro Tag möglichst nicht konsumiert werden. Ein wünschenswertes Optimum der täglichen Eiweißzufuhr liegt bei 60-80 g. Mit der Verringerung des Fleisch- und Wurstkonsums geht auch eine Reduzierung der Fett- und Kochsalzzufuhr einher.

Ernährungstips zur Normalisierung der Eiweißzufuhr auf 60-80 g/Tag

- zweimal pro Woche Fleisch (maximal 100 Gramm Rohgewicht)
- zweimal pro Woche Fisch (maximal 100 Gramm Rohgewicht)
- dreimal pro Woche vegetarisch (ev. einmal mit Käse überbacken)

+

+

Maximal 2 Eier pro Woche.

Als Beilagen werden Kartoffeln, Reis und Vollkornnudeln ohne Ei empfohlen. Kartoffeln ergänzen sich hinsichtlich der Aminosäurezusammensetzung hervorragend mit Ei oder mit Bohnen.

zusätzlich täglich maximal:

Brotbelag:

100 Gramm Wurst

oder

80 g Gramm Käse

und

1 Milchprodukt (wichtig wegen des Calciums!):

125-150 Gramm Joghurt bzw. 250 ml Magermilch / Buttermilch

oder

50 Gramm Quark

- ***Fettstoffwechseleoptimierung***

Das Serum-Gesamtcholesterin sollte auf < 185 mg/dl, die Serum-Triglyzeride auf < 150 mg/dl abgesenkt werden (Guidelines der European Diabetes Policy Group / International Diabetes Federation zu Typ 1 und Typ 2 Diabetes)

- ***Bekannte Harnwegsinfekte konsequent therapieren***

- ***Möglichst keine Röntgen-Kontrastmitteluntersuchungen***

Besonders bei schlechter Blutzuckerausgangslage und einem Kreatinin > 2 mg/dl besteht die Gefahr der Oligo- bzw. Anurie!

Therapie im Stadium V der diabetischen Nephropathie

Diese Patienten sollten wegen der zunehmend komplexen Problematik (renale Anämie, renale Osteopathie, Flüssigkeitsretention, Vorbereitung auf die Dialyse usw.) unbedingt in die fachübergreifende Behandlung unter Einbeziehung von Nephrologen gelangen (siehe hierzu auch im Anhang: 'Initiative: effektive Erkennung und Behandlung von Diabetespatienten mit hohem Risiko').

- ***Antihypertensive Therapie***

Die antihypertensive Therapie ist hier das vorrangige Behandlungsprinzip. Die Blutdruckeinstellung kann in diesem Stadium besonders schwierig sein und erfordert häufig eine Mehrfach-Kombination verschiedener Antihypertensiva.

- ***Normalisierung der Eiweißzufuhr***

Es ist weiterhin die Normalisierung der täglichen Eiweißzufuhr auf 0,8 g/kg Körpergewicht anzustreben. Dabei sollte auf eine möglichst hohe biologische Wertigkeit der Proteine geachtet werden. Die früher propagierte Eiweißrestriktion ist v.a. wegen der Gefahr des Katabolismus nicht mehr zu empfehlen.

- **Plättchenaggregationshemmer**

Einsatz bei nachgewiesener Makroangiopathie (low dose!).

- **Calcium- und Phosphatstoffwechsel**

(sekundärer Hyperparathyreoidismus)

Es wird eine Reduktion der Phosphatzufuhr auf < 1200 mg/Tag empfohlen. Unter regelmäßiger Kontrolle von Serum-Calcium und -phosphat eventuell Zufuhr von Calcium und Vitamin D3-Hormon, sowie Phosphatbindern.

- **Renale Anämie**

Im Vergleich zu anderen Nierenerkrankungen sind Patienten mit einer diabetischen Nierenschädigung früher und ausgeprägter von einer renalen Anämie betroffen. Bei einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate – also in der Regel ab dem Stadium der Makroalbuminurie – ist mit der Entwicklung einer renalen Anämie zu rechnen. In typischer Weise findet sich eine normochrome und normozytäre Anämie bei relativ zu niedrigen Serum-Erythropoetin-Spiegeln.

Die Versorgungssituation hinsichtlich der renalen Anämie ist immer noch sehr unbefriedigend. In Deutschland liegt der Hämoglobin-Wert bei Dialysebeginn im Durchschnitt bei 8,8 g/dl, und nur in 8 % der Fälle wurde bereits vor Dialysebeginn eine Korrektur der Anämie eingeleitet. Dies ist deshalb so problematisch, da eine Anämie im prädialytischen Stadium nicht nur mit einer Abnahme der physischen und psychischen Belastbarkeit einhergeht, sondern darüber hinaus die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie begünstigt, die einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität darstellt. So weisen beispielsweise mehr als 70 % der Patienten bei Dialysebeginn eine linksventrikuläre Hypertrophie auf, die in 60 % der Fälle durch die Anämie bedingt ist.

Eine Früherkennung und konsequente Therapie der renalen Anämie ist daher dringend geboten, um die Lebensqualität und die Prognose der betroffenen Patienten zu verbessern.

Früherkennung einer renalen Anämie

- Regelmäßige Bestimmung des Hämoglobin-Wertes:

Falls eine Makroalbuminurie oder bereits eine persistierende Serum-Kreatininerhöhung vorliegt, sollte mindestens einmal pro Jahr der Hämoglobin-Wert bestimmt werden.

- Anämieabklärung erforderlich bei Hämoglobin von:

< 11 g/dl bei Frauen vor der Menopause

< 12 g/dl bei Frauen nach der Menopause und Männern

<i>Empfohlene Basisdiagnostik</i>	<i>Blutbild Eisenstatus Infektparameter</i>
<i>Weitergehende Diagnostik (in Zweifelsfällen, insbesondere bei geringerer Einschränkung der Nierenfunktion mit GFR* von > 45 ml/min)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Differentialblutbild</i> • <i>Hämolyseparameter</i> • <i>Hämocult-Test</i> • <i>Vitamin B12- und Folsäurespiegel</i> • <i>Immunelektrophorese</i>

Die GFR wird nach der Cockcroft-Gault-Gleichung errechnet und jeweils auf der PROSIT® Care Card ausgegeben

Bestätigung einer renalen Anämie

Insbesondere, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 45 ml/min liegt und keine anderweitige Ursache der Anämie gefunden wurden, ist von einer renalen Anämie auszugehen.

Therapie einer renalen Anämie

- *Der Patient mit renaler Anämie sollte einem Nephrologen mit der Frage der Einleitung einer Erythropoetin-Substitution vorgestellt werden.*
- *Nach dem Ausschluß und ggf. Therapie eines Eisenmangels sollte in der Regel mit der Erythropoetin-Substitution begonnen werden, wenn der Hämoglobin-Wert unter 11 g/dl liegt.*
- *Der Therapiebeginn sollte nicht vom Auftreten von Symptomen abhängig gemacht werden, da die renale Anämie unabhängig davon einen negativen prognostischen Faktor darstellt.*
- *Der Blutdruck sollte bei Beginn einer Erythropoetintherapie bis zum Erreichen des Ziel-Hb-Wertes engmaschig kontrolliert werden.*
- *Bei einer Erythropoetin-Substitution ist ein Hämoglobin-Zielbereich von 11-12 g/dl anzustreben.*

Therapiekontrollen

entsprechend den Empfehlungen im Gesundheits-Paß Diabetes

Jedes Quartal:

- *Mikroalbuminurie + Urinstatus bei positivem Nachweis*
- *Blutdruck (nach 5 min Ruhe im Sitzen)*
- *HbA1c*
- *Blutzucker nüchtern/postprandial*
- *Häufigkeit von Hypoglykämien*
- *Körpergewicht*
- *Untersuchung der Beine (Inspektion/Pulse)*

Einmal im Jahr:

- *Cholesterin (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin)*
- *Triglyceride*
- *Kreatinin im Serum (falls erhöht, öfter)*
- *Augenbefund*
- *Periphere/autonome Neuropathie (EKG, Gefäße)*
- *Makroangiopathie (Belastungs-EKG, Doppler)*

✚ *Dokumentation der erhobenen Daten im Gesundheits-Paß Diabetes sowie im PROSIT-Therapieverlaufsbogen.*

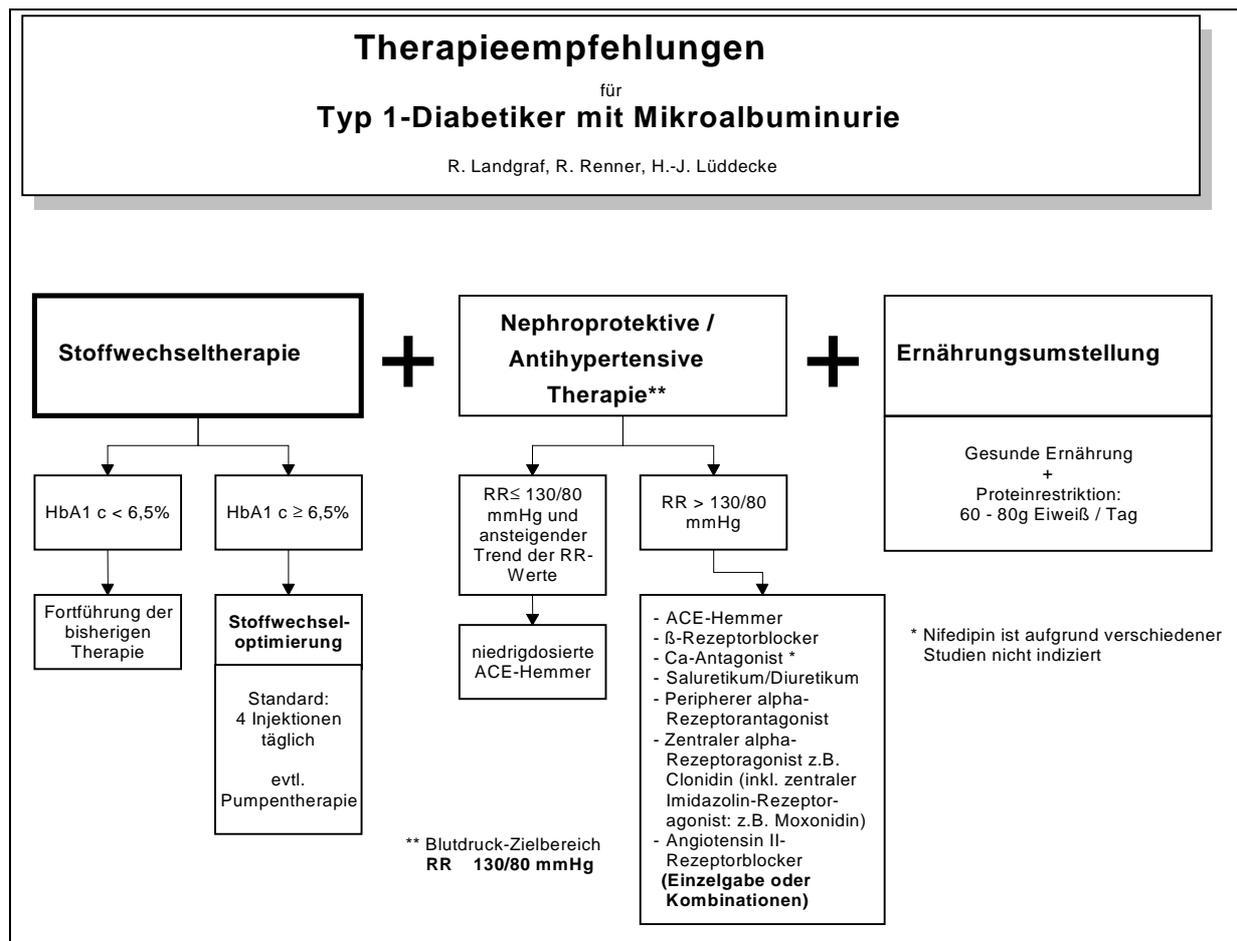
Literatur

1. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985; i: 1349-54.
2. Christiansen CK, Mogensen CE: Antihypertensive treatment: long-term reversal of progression of albuminuria in incipient diabetic nephropathy: a longitudinal study of renal function. *J Diabetic Complications* 1987; 1:45-52.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Deutsche z.T. Evidenz-basierte Empfehlungen zu Diabetes-Diagnostik und -Therapie. Publiziert als Diakussionsentwurf in *Diabetes und Stoffwechsel* 1999; 8 (Suppl. 3): 52-58
4. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
5. European Diabetes Policy Group 1998, International Diabetes Federation European region. Guidelines for diabetes care. A desktop guide to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Brüssel, 1998.
6. European Diabetes Policy Group 1998, International Diabetes Federation European region. Guidelines for diabetes care. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. Brüssel, 1999.
7. Fletcher AE and Bulpitt CJ: How far should blood pressure be lowered? *New Engl J Med* 1992; 326 (4): 251-25.
8. Furberg CD, Patsy BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.

9. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *The Lancet* 1999; 353: 617-622.
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. For the HOT study group: Effects of intensive blood pressure lowering and acetylsalicylic acid in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
11. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118:129-138.
12. Lam KSL, Cheng IKP, Janus ED, Pang RWC: Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995; 38:604-609.
13. Marshall SM: Blood pressure control, microalbuminuria and cardiovascular risk in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 358-372.
14. Mogensen CE: Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42 (3): 263-285.
15. Parving HH, Anderson AR, Smidt UM, Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; I:1175-1178.
16. Parving HH: Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 1998; 41 (7): 745-759.
17. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-25.
18. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.
19. Sawicki PT, Bender R, Didjurgeit U, Heinemann L, Mühlhauser I, Berger M: Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 126-131.
20. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
21. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. (for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators): Morbidity and Mortality in the European trial on isolated systolic hypertension in the elderly. A randomized double-blind comparison of placebo and antihypertensive treatment starting with the calcium channel blocker nitrendipine. *The Lancet* 1997; 350: 757-764.
22. Tatto P, Pahor M, Byington RP et al.: Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine cardiovascular events randomized (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
23. 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. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
24. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger W, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sartori C, Fagard R, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *New Engl J Med* 1999; 340: 677-84.

25. UKPDS Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The Lancet 1998; 854-865.
26. UKPDS Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. Brit Med J 1998; 317: 713-720.
27. UKPDS Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet 1998; 837-853.
28. UKPDS Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Brit Med J 1998; 317: 703-713.
29. Whelton PK: Epidemiology of hypertension. The Lancet 1994; 344: 101-106.
30. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med 1991; 324: 78-83.

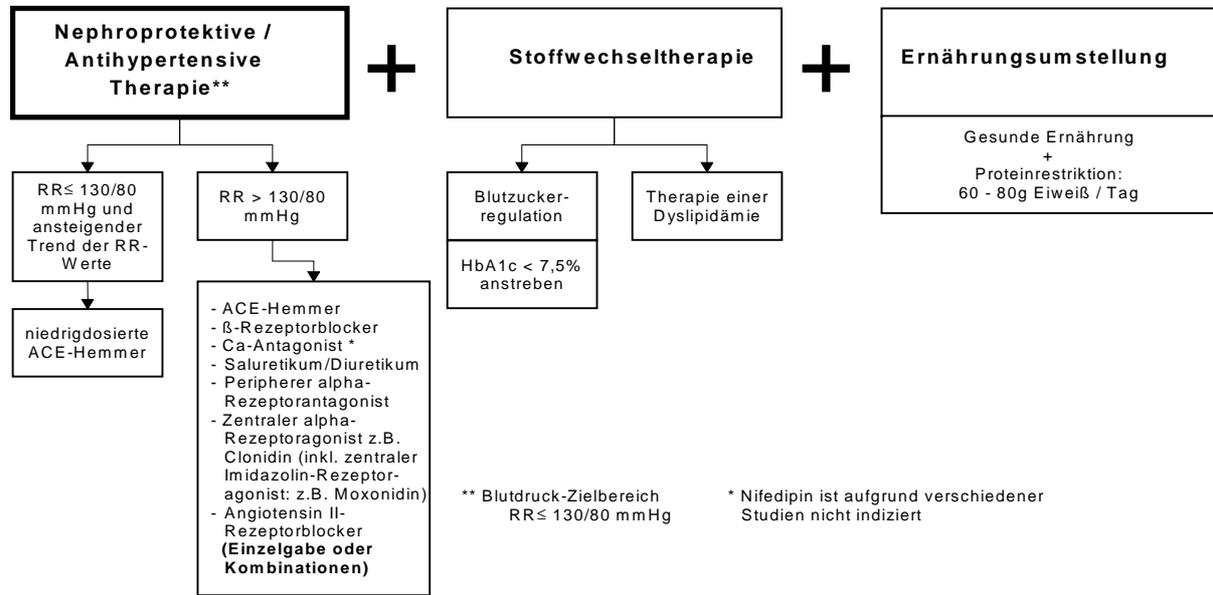
Therapieschemata



Therapieempfehlungen

für Typ 1-Diabetiker mit Makroalbuminurie

R. Landgraf, R. Renner, H.-J. Lüddecke

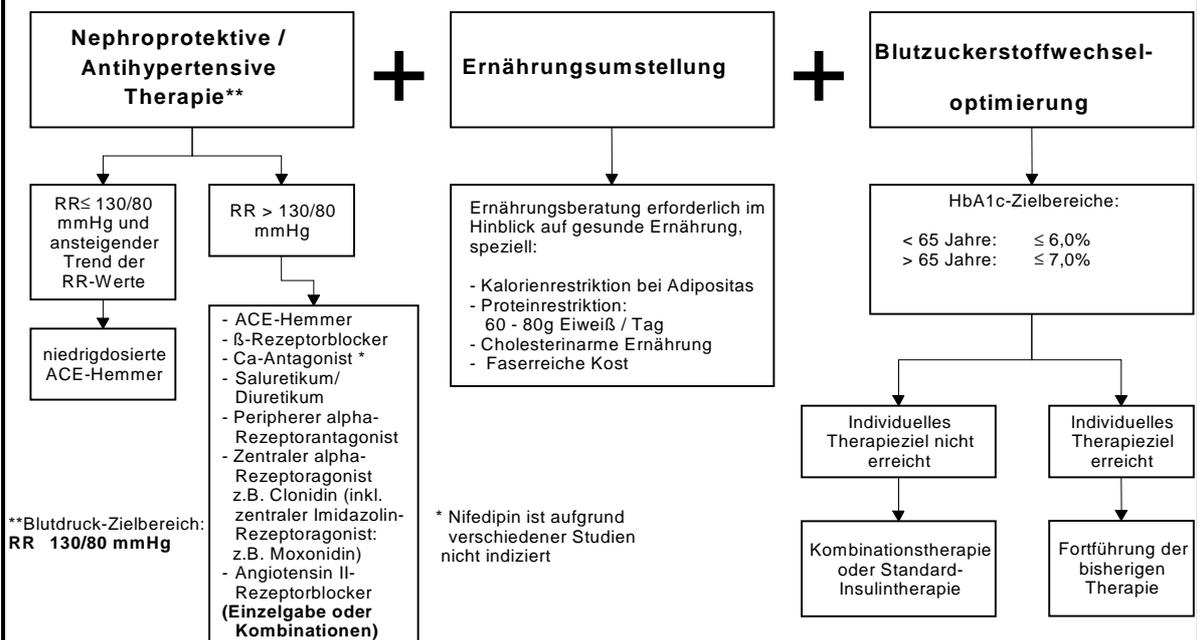


Therapie-Empfehlungen für Typ 2-Diabetiker

mit

Mikroalbuminurie und Makroalbuminurie

R. Landgraf, R. Renner, H.-J. Lüddecke



8. Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. Rüdiger Landgraf für die freundliche Überlassung des Themas, Anregungen und Kritik und die Korrektur der Arbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Wolfgang Piehlmeier, der mir in allen Phasen der Fertigstellung dieser Arbeit durch seine überaus engagierte und fachlich sehr gute Betreuung eine sehr große Hilfe war.

Herrn PD Dr. August König danke ich für die Beratung in Fragen der statistischen Auswertung.

Für die geduldige Unterstützung bei Computerproblemen und der Gestaltung des Layouts möchte ich mich bei Herrn Dr. Volker Benseler bedanken.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich für ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

9. Lebenslauf

Name: Johanna Maria Walter

Geburtsdatum und -ort: 26. März 1978 in Augsburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Eltern: Albert und Angelika Walter, geb. Gunesch

Geschwister: Sebastian, Simon und David Walter

Ausbildung:

1984-1988: Grundschule Hochzoll-Süd und Werner-von-Siemens-Grundschule Augsburg

1988-1997: Gymnasium der Franziskanerinnen bei Maria Stern, Augsburg

Juni 1998: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

August 2000: Ärztliche Vorprüfung

August 2001: 1. Staatsexamen

August 2003: 2. Staatsexamen

Oktober 2003-September 2004: Praktisches Jahr: Innere Medizin (Klinikum Augsburg)
Neurologie (KH München-Harlaching)
Chirurgie (Klinikum Augsburg)

Oktober 2004: 3. Staatsexamen

Seit Juni 2005: Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik 1 des Klinikums Nürnberg Nord