



Institut für Allgemeinmedizin  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
Direktor: Prof. Dr. Antonius Schneider

**Beschreibung des bayerischen Disease-Management-Programmes für  
Diabetes mellitus Typ 2 unter besonderer Berücksichtigung der  
Assoziation von HbA1c-Variabilität und makrovaskulären Ereignissen,  
schweren Hypoglykämien und notfallmäßigen stationären  
Einweisungen**

*Florian Cornelius Bonke*

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Antonius Schneider  
2. Prof. Dr. Hana Algül

Die Dissertation wurde am 16.03.2016 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.12.2016 angenommen.

Μηδὲν ἄγαν.  
Nichts zu sehr.

Solon (ca. 640 – 560 v. Chr.)

<b>1 Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1 Diabetes mellitus	7
1.1.1 Definition	7
1.1.2 Diabetes mellitus Typ 1	8
1.1.3 Diabetes mellitus Typ 2	8
1.2 Disease-Management-Programme	31
1.2.1 Begriffseingrenzung und Zielsetzung	31
1.2.2 Umsetzung der Ziele im DMP T2DM in Bayern	32
1.3 Zielsetzung und Hypothesen	40
1.4 Genehmigung der Studie	41
<b>2 Material und Methodik</b>	<b>42</b>
2.1 Material	42
2.1.1 Datenakquisition	42
2.1.2 Datenerhebung	43
2.1.3 Besonderheiten durch den Wechsel auf eDMP	45
2.1.4 Dokumentationsproblematik im Jahr 2004	47
2.1.5 Analyse mithilfe eines „Timestamp“	47
2.1.6 Ausscheidende Patienten	48
2.2 Methodik	48
2.2.1 Analyse der Gesamtgruppe: die offene Kohorte	48
2.2.2 Analyse zur HbA1c-Variabilität: die geschlossene Kohorte	50
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>56</b>
3.1 Gesamtgruppe: die offene Kohorte	56
3.1.1 Ergebnisse der Fachgruppenanalyse	56
3.1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs	57
3.2 Ergebnisse der Kohortenanalyse zur HbA1c-Variabilität	80
3.2.1 Kohortenbeschreibung bei Baseline	80
3.2.2 Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse	82
<b>4 Diskussion</b>	<b>86</b>
4.1 Diskussion der Methodiken	86
4.1.1 Diskussion zu Auswertungen von Daten aus DMPs	86
4.1.2 Methodische Aspekte der allgemeinen Auswertung des DMP T2DM	88
4.1.3 Methodische Aspekte der Kohortenanalyse zur HbA1c-Variabilität	88

4.2 Diskussion der Ergebnisse	89
4.2.1 Diskussion der allgemeinen Analyse des DMP für Diabetes mellitus Typ 2	89
4.2.2 Diskussion der Kohortenanalyse zur HbA1c-Variabilität	96
<b>5 Ausblick</b>	<b>100</b>
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>102</b>
<b>7 Bibliografie</b>	<b>104</b>
<b>8 Abbildungsverzeichnis</b>	<b>120</b>
<b>9 Tabellenverzeichnis</b>	<b>121</b>
<b>10 Appendix</b>	<b>122</b>
A - Ursprüngliche Dokumentationen für das DMP T2DM	122
B - Dokumentationsparameter nach der Einführung von eDMP	124
<b>11 Danksagung</b>	<b>128</b>
<b>12 Wissenschaftlicher Beitrag</b>	<b>129</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR  
Controlled Evaluation

ADA – American Diabetes Association

BMI – Body-Mass-Index

COPD – Chronic-obstructive pulmonary disease

CoC – Center of Competence

CORE-2 – Costs of Diabetes in Europe – Type 2

DPP – Dipeptylpeptidase

DMP – Disease-Management-Program

EASD – European Association for the Study of Diabetes

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss

GEDA – Gesundheit in Deutschland Aktuell

GLP – Glucagone-like-peptide

IAS – individuelle anaerobe Schwelle

IDDM – Insulin Dependent Diabetes Mellitus

IDF – International-Diabetes-Federation

KHK – Koronare Herzkrankheit

KVB – Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

LDL – Low-density-lipoprotein

M-RSA – Morbiditäts-Risikostrukturausgleich

NIDDM – Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus

NPG – Nüchtern-Plasmagluose

NVL – Nationale Versorgungsleitlinie

NVZ – Nationale Verzehrsstudie

OAD – Orale Antidiabetika

oGTT – oraler Glucose-Toleranz-Test

PAPR – Proliferator-aktivierter-Peroxisomen-Rezeptor

pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit

SGB – Sozialgesetzbuch

SD – Standard deviation (englisch für: Standardabweichung)

T1DM – Diabetes mellitus Typ 1

T2DM – Diabetes mellitus Typ 2

TZD – Thiazolidindione

VADT – Veterans Affairs Diabetes Trial

WHO – World Health Organisation

# 1 Einleitung

Zunächst wird in der Einleitung das Krankheitsbild des Diabetes mellitus in Pathogenese und Therapie umrissen. Anschließend wird ein Überblick über die Disease-Management-Programme (DMPs) im Allgemeinen und über jenes für Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) im Speziellen gewährt. Abschließend folgen die Formulierung der Zielsetzung und Hypothesen dieser Arbeit sowie Informationen zur Genehmigung der Studie.<sup>1</sup>

## 1.1 Diabetes mellitus

### 1.1.1 Definition

„Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung oder auch beides.“ (Kerner und Brückel, 2013)

So lautet die gültige Definition der *Deutschen Diabetes Gesellschaft* (DDG), die sich auf eine Veröffentlichung der *World Health Organisation* (WHO) aus dem Jahre 1998 stützt (Alberti und Zimmet, 1998).

Hierin spricht sich diese für eine Abschaffung der irreführenden Einteilung in *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) und *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) aus und postuliert eine Wiedereinführung der Termini „Typ 1“ und „Typ 2“, welche auch heute noch verwendet werden. Die DDG verließ hierauf auch die bis dahin gültige Einteilung in Typ 1a (immunvermittelt) und 1b (idiopathisch) und Typ 2a (ohne Adipositas) und 2b (mit Adipositas) und die Einteilung in die Subtypen A-H.

---

<sup>1</sup> Zur besseren Lesbarkeit wird die männliche Form zur Personenbezeichnung verwendet. Gemeint sind selbstverständlich beide Geschlechter.

### **1.1.2 Diabetes mellitus Typ 1**

Beim Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) handelt es sich laut aktuell gültiger Definition um eine  $\beta$ -Zellzerstörung, die zu einem absoluten Insulinmangel führt und meist immunologisch vermittelt ist (Alberti und Zimmet, 1998). Weiterhin wird der *late autoimmune diabetes in adults* (LADA) ebenso dem T1DM zugeordnet.

Der T1DM stellt weniger als 10 % aller Diabetesfälle dar. Zugrunde liegt eine Zerstörung der Beta-Zellen der Langerhans'schen Inseln durch Autoantikörper und konsekutiver Autoimmuninsulinitis mit absolutem Insulinmangel (Herold, 2012). Er manifestiert sich meist im Kindheits- und Jugendalter.

Da diese Arbeit sich vorrangig mit dem Disease-Management-Programm für den T2DM befasst, soll an dieser Stelle nicht weiter auf den T1DM eingegangen werden.

### **1.1.3 Diabetes mellitus Typ 2**

#### **1.1.3.1 Pathogenese<sup>2</sup>**

Die Pathophysiologie, durch welche sich ein T2DM manifestiert, ist vielfältig und Gegenstand weitreichender Forschung. Ein genaues Verständnis derselben ist sowohl im Hinblick auf adäquate Beratung zur Prävention, sowie in der Wahl der medikamentösen Therapieoptionen und damit auch zum Verständnis dieser Arbeit von großer Relevanz.

##### **1.1.3.1.1 Metabolisches Syndrom**

Die Assoziation von T2DM und dem metabolischen Syndrom, welches sich als eine Komplexerkrankung aus Dyslipidämie (erhöhtes *low-density-lipoprotein-* (LDL-) und erniedrigtes *high-density-lipoprotein-* (HDL-) Cholesterin sowie Hypertriglyceridämie), Adipositas, Hypertonus und gestörter Glucosetoleranz zeigt, ist weithin beschrieben (Reaven, 1988; Ferrannini et al., 1991; Eckel et al., 2005). Als Schlüsselfaktor wird hierbei eine durch Insulinresistenz provozierte Hyperinsulinämie diskutiert, welche an der Genese der vorherrschenden Symptomkonstellation führend beteiligt sei. Im Besonderen der hemmende

---

<sup>2</sup> Abschnitt angelehnt an: McCulloch, DK, Robertson PR. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (aufgerufen 16. Dezember, 2014.)

Einfluss des Insulins auf die Lipolyse sowie auf die Glykogenolyse scheint eine entscheidende Rolle in jenem Circulus vitiosus zu spielen.

#### **1.1.3.1.2 Eingeschränkte Insulinsekretion und Insulinresistenz**

Glucose wird von den insulinunabhängigen GLUT-2-Transportern in den Beta-Zellen des Pankreas aufgenommen, welche an eben jener Stelle eine direkt proportionale Insulinsekretion – eben abhängig vom Blutglucosespiegel – bewirken. Die Funktion der GLUT-2-Transporter zeigt sich in Mausmodellen jedoch deutlich beeinträchtigt durch eine fettreiche Ernährung, so dass ein ähnlicher Pathomechanismus für den Menschen vermutet wird (Ohtsubo et al., 2005; Thorens, 2006). Weiterhin zeigt sich in der Muskulatur bei erhöhtem Anteil an Fettzelleinlagerungen eine verminderte intrazelluläre Signaltransduktion am Tyrosinkinasevermittelten Insulinrezeptor trotz ausreichender, beziehungsweise bisweilen sogar überhöhter Blutinsulinspiegel. Ein verminderter Einbau insulinabhängiger GLUT-4 Transporter in die Muskelwand und daraus resultierend eine erhöhter Blutglucosespiegel ist die Folge. Von den Adipozyten freigesetzte Adipokine, wie Leptin, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , sind wohl durch ihre endokrine sowie proinflammatorische Wirkung an der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Insulinresistenz beteiligt (Rekencire et al., 2006). Adiponektin, ebenfalls ein Adipokin, zeigt protektive Wirkung hinsichtlich der Entwicklung einer Insulinresistenz und eines späteren T2DM. Seine Expression wird jedoch bei Adipositas nach unten reguliert (Kadowaki et al., 2006).

Eine verstärkte Insulinresistenz mit reaktiv erhöhter Insulinsekretion ist bereits Jahre vor Diagnosestellung eines T2DM nachweisbar, wodurch ein langfristig progredienter Verlauf einer gestörten Glucose-Homöostase deutlich wird (Tabak et al., 2009). Eine Verstärkung der Insulinresistenz im Alter in Abhängigkeit von genetischen Faktoren wird ebenso vermutet.

#### **1.1.3.1.3 Genetische Faktoren**

Obwohl monogenetische Faktoren eher eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen, zeigt der aktuelle Forschungsstand einen deutlichen Einfluss der Genetik auf die Entwicklung und die Ausprägung eines T2DM. So ist eine erhöhte Inzidenz bei mindestens einem an T2DM

betroffenen Elternteil sowie bei eineiigen Zwillingspaaren, von denen ein Geschwisterteil an der Erkrankung betroffen ist, zu beobachten. (Barnett et al., 1981; Klein et al., 1996). Weiterhin zeigten sich bei diversen in den USA durchgeführten Analysen deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen an gleichen Wohnorten. So ist die T2DM-Prävalenz bei Afroamerikanern und Lateinamerikanern 1,6 – 1,9fach höher als bei nicht-hispanischen Kaukasiern, wobei in den entsprechenden Studien teilweise keine Adjustierung nach sozialem Status und Lebensgewohnheiten stattfand, so dass in diesen Ergebnissen ein gewisses Selektionsbias zu vermuten ist (Carter et al., 1996; Harris et al., 1998). Weiterhin wurden verschiedene Gen-Loci gefunden, wie *KCNQ1* und Varianten des *TCF7L2*-Genes, die mit einem erhöhten Risiko für Diabetes assoziiert sind (Lyssenko et al., 2007; Unoki et al., 2008).

#### **1.1.3.1.4 Tabakrauchen**

Die negativen Auswirkungen des Rauchens auf den Organismus sind vielfältig bekannt und gut erforscht.

So stellt das Rauchen einen starken Risikofaktor für mikro- und makrovaskuläre Krankheiten dar (Haire-Joshu et al., 1999), erhöht das kardiovaskuläre Risiko im Sinne von Herzinfarkten und Apoplexien (Moy et al., 1990) und wirkt sich durch Erhöhung des Gesamtcholesterins und LDL-Cholesterins sowie durch Senkung des kardioprotektiven HDL-Cholesterins negativ auf die Insulinresistenz und den Lipidstoffwechselsituation aus (Facchini et al., 1992). Obwohl die exakte Pathophysiologie hierfür noch nicht bekannt ist, gibt es laut einer Meta-Analyse von 25 prospektiven Kohortenstudien deutliche Hinweise auf eine Erhöhung des Risikos für die Entwicklung eines Diabetes mellitus durch Rauchen (RR = 1.44; 95 % CI [1.31-1.58]), welches durch eine höhere Anzahl an Pack Years zu steigen scheint (Willi et al., 2007).

Ob ein Rauchstopp zu einer Erniedrigung des Risikos für eine Neuerkrankung an T2DM führt, wird kontrovers diskutiert und ist der Natur der Fragestellung nach schlecht zu untersuchen, da die individuelle Konstitution und Risikosituation des Patienten berücksichtigt werden muss und die Krankheitsentstehung multifaktoriell bedingt ist. Rauchstopp führt zu einer

Verminderung der chronischen Entzündung des Endothels, welche zur Entwicklung eines T2DM führen kann. Es zeigt sich dabei jedoch ebenso eine initiale Gewichtszunahme, welche die Entstehung eines T2DM begünstigt.

### **1.1.3.2 Krankheitsbild**

Da sich das Krankheitsbild aus akuten und chronischen Folgen der persistierenden Hyperglykämie zusammensetzt und eine Veränderung der Zusammensetzung des Blutes alle Körperorgane betreffen kann, zeigt sich auch der T2DM als komplexes Bild mannigfaltiger Symptome am Patienten.

#### **1.1.3.2.1 Klinisches Bild**

Ein T2DM manifestiert sich über Jahre hinweg und zeigt progredient recht unspezifische Symptome, die im Komplex auftretend die Diagnose vermuten lassen. Ein Leitsymptom des Diabetes mellitus stellt die schon im altgriechischen als διαβήτης (Durchfluss) bezeichnete Polyurie. Sie entsteht durch Überschreiten der kritischen Schwelle bei einem Blutglucosespiegel von 180 mg/dl. Unterhalb dieser Schwelle erfolgt eine vollständige Rückresorption der Glucose in der Niere, darüber ist dies jedoch nicht mehr möglich. Die osmotisch wirksame Glucose zieht Flüssigkeit mit sich, wodurch es zur Polyurie kommt, die zusätzlich als „honigsüß“ („mellitus“) bezeichnet wird. Jener Polyurie kann durch Exsikkose Durst mit Polydipsie sowie Gewichtsverlust folgen; die Patienten berichten weiterhin über Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung. Durch den veränderten Flüssigkeitshaushalt entstehen Störungen in der Elektrolytzusammensetzung im Blut, die sich durch nächtliche Wadenkrämpfe, Pruritus und Sehstörungen äußern können. Weiterhin kann das vermehrte Angebot von Glucose zu bakteriellen und mykotischen Hautinfektionen führen. Auch eine Necrobiosis lipoidica mit bräunlich roten Herden und gegebenenfalls Ulzerationen, meist an den Unterschenkel, kann eine klinisch ersichtliche Hautmanifestation der Erkrankung darstellen. Die Patienten können ferner durch eine diabetische Gesichtsröte (Rubeosis diabetica) auffallen und berichten über Potenzstörungen oder Amenorrhoe (Herold, 2012, 702 f.).

### 1.1.3.2.2 Mikrovaskuläre Komplikationen

Die chronische Hyperglykämie zieht eine nichtenzymatische Glykierung<sup>3</sup> diverser Strukturproteine nach sich, die auch die Basalmembran der Kapillaren betrifft. Das Ausmaß der Verdickung korreliert mit der Dauer des T2DM (Brownlee et al., 1984). Jene Schädigung ist wohl an der Genese der Mikroangiopathie beteiligt. Diese findet im gesamten Körper statt, vor allem äußert sie sich jedoch durch die diabetische Nephropathie, die diabetische Retinopathie und die diabetische Neuropathie (Herold, 2012, S. 703). Die Krankheitsbilder sind teilweise sehr komplex und sollen in dieser Arbeit nur in Grundzügen umrissen werden. Für eine tiefere Behandlung des Themas sei auf die einschlägigen Lehrbücher verwiesen.

Die diabetische Nephropathie bei T2DM ist eine unspezifische vaskuläre und tubulointerstitielle Nierenveränderung als Folge komplexer Risikofaktoren des metabolischen Syndroms. Sie ist gekennzeichnet von einer (Mikro-)Albuminurie von >20 mg/l und führt nach zunächst zunehmender glomerulärer Filtrationsrate zu einer chronischen Niereninsuffizienz und ist so in Europa und den USA die häufigste zur Dialyse führende Erkrankung. Pathogenetisch zeigt sich auch hier eine Anlagerung der Glucose an die Basalmembran der Glomeruli der Niere und eine konsekutive Verdickung derselben. Eine gestörte Permeabilität und eine interstitielle Fibrose ist die Folge (Herold, 2012, S. 703). Die durchschnittliche Progression zur diabetischen Nephropathie innerhalb von 10 Jahren wird mit 25 % angegeben (Adler et al., 2003).

Eine das Augenlicht bedrohende mikrovaskuläre Komplikation stellt die diabetische Retinopathie dar; 25 % aller Patienten mit T2DM entwickeln diese Erkrankung innerhalb von 15 Jahren (Herold, 2012, S. 703). Eine Reduktion des HbA1c um einen Prozentpunkt war mit einer Risikoreduktion zur Entwicklung derselben von 39 % assoziiert (UKPDS33, 1998). Pathogenetisch wird unter anderem eine verminderte Autoregulation des Blutflusses in

---

<sup>3</sup> In der Literatur ist häufig auch von „nicht-enzymatischer Glykosylierung“ die Rede. In der gegenwärtigen Terminologie ist die enzymatische Form jedoch mit Glykosylierung, die nicht-enzymatische mit Glykierung bezeichnet. Daher wird in dieser Arbeit, im Gegensatz zu einigen der zitierten Arbeiten, „Glykierung“ für den beim T2DM auftretenden Prozess verwendet.

retinalen Gefäßen vermutet (Kohner et al., 1995). Es wird eine proliferative Form, bei der eine Angiogenese an der Papille im Vordergrund steht, von einer nicht-proliferativen Form unterschieden, welche sich vor allem durch Mikroaneurysmen und mikrovaskuläre Anomalien äußert, unterschieden. Weiterhin kann eine diabetische Makulopathie auftreten (Herold, 2012, S. 703). Diese Komplikation ist besonders dahingehend gefährlich, da sie das Augenlicht und damit den zentralen Mechanismus zur Wahrnehmung der Außenwelt bedroht, gleichzeitig aber zu Beginn häufig völlig asymptomatisch verläuft und nur durch eine augenärztliche Untersuchung zu diagnostizieren ist. Diese wird jedoch von jüngeren Patienten, bei welchen noch von geringer Symptomatik auszugehen ist, häufig nicht in Anspruch genommen (Donnachie et al., 2011a).

Die Progression zur diabetischen Neuropathie ist beim T2DM nach 25 Jahren mit ca. 50 % angegeben und ist abhängig von Krankheitsdauer und Güte der Einstellung der Stoffwechsellage (Pirart, 1977; Sands et al., 1997). Die genaue Genese ist unklar und wird ebenfalls in der Glykierung von Strukturproteinen vermutet (Thornalley, 2002). Es wird eine periphere diabetische Neuropathie von einer autonomen diabetischen Neuropathie unterschieden. Die periphere diabetische Neuropathie zeigt sich vornehmlich distal strumpfförmig und symmetrisch an den Beinen und ist von einer Abnahme der sensiblen Qualitäten gekennzeichnet, wobei als Frühsymptom primär eine verminderte Pallästhesie zu beobachten ist. Später zeigt sich auch eine Reduktion der Nozizeption, die aufgrund der verminderten Wahrnehmung von Druckstellen und Wunden eine wichtige Rolle in der Genese des diabetischen Fußsyndroms spielt (Dyck et al., 1993). Die autonome diabetische Neuropathie betrifft hingegen das vegetative Nervensystem. Charakteristisch und gefährlich ist hierbei ebenso die verminderte Schmerzwahrnehmung, wodurch eine warnende Angina pectoris-Symptomatik oder auch ein Myokardinfarkt unbemerkt bleiben kann. Auch zeigt sich eine verminderte Regulation von vaskulärem Druck und kardialer Frequenz. Ebenso bleibt der Gastrointestinaltrakt nicht unbetroffen: Schädigungen diverser Plexus können so zu Amotilität und Paresen führen (Herold, 2012, S. 703).

### **1.1.3.2.3 Makrovaskuläre Komplikationen**

Die den T2DM häufig begleitende Dyslipidämie stellt an sich einen Risikofaktor für Arteriosklerose dar. Inflammationsmechanismen führen zu einer Diapedese von Monozyten in die Intima, welche dadurch die Eigenschaft und Morphologie von Makrophagen annehmen. Diese exprimieren vermehrt Scavenger Rezeptoren wie A (SRA) und CD36 und lagern dadurch vermehrt durch beispielsweise Glykierung modifizierte Lipoproteine, vor allem Cholesteryl-Ester im Cytoplasma ein. Diese Monozyten werden aufgrund ihrer charakteristischen Morphologie unter dem Mikroskop Schaumzellen genannt. Sie sezernieren schließlich Wachstumsfaktoren und replizieren sich, wozu es zur Ausbildung der sogenannten „fatty streaks“ und schließlich zur Plaquebildung kommt (Libby, 2002). Jene genannte Glykierung findet beim T2DM durch die chronische Hyperglykämie vermehrt statt. Auch werden vermehrt inflammationsbegünstigende Glykierungsendprodukte gebildet, die den Prozess der Arteriosklerose beschleunigen (Schmidt et al., 1999).

Die Arteriosklerose bei Typ 2 Diabetikern scheint besonders in den Koronararterien fortzuschreiten (Granger et al., 1993). Haffner et al. konnten zeigen, dass die 7-Jahres-Inzidenz für einen Myokardinfarkt für bislang infarktfreie Patienten mit T2DM mit 20,2 % ungefähr ebenso hoch ist wie bei Patienten mit bereits stattgehabten Infarkt ohne T2DM mit 18,8 % (Hazard ratio: 1,2; 95 % Konfidenzintervall [0,6;2,4]) (Haffner et al., 1998). Ein bestehender T2DM wird daher als Risikoäquivalent einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) gesehen (De Backer et al., 2003). Eine Metaanalyse zu diesem Thema zeigte ein relatives Risiko von 1,18 % pro Erhöhung des HbA1c-Wertes um 1 % (Selvin et al., 2004). Die Höhe des HbA1c korreliert beim Typ 2 Diabetiker ebenso mit der Intima-Media-Dicke der Karotiden und mit größeren Plaques an selber Stelle (Vitelli et al., 1997; Jorgensen et al., 2004). Dadurch wird ein Zusammenhang mit zerebralen vaskulären Ereignissen deutlich. Mehrere Analysen zeigten, dass ein bestehender T2DM das Risiko für einen Apoplex um etwa das Doppelte im Vergleich zu Nichtdiabetikern steigert, wobei das Risiko bei Frauen im Vergleich zu Männern wohl etwas stärker erhöht ist (Janghorbani et al., 2007; Peters et al., 2014). Auch erklärt die erhöhte Arterioskleroseneigung die vermehrte Inzidenz für eine neu aufgetretene periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), welche in einigen Quellen als

makrovaskuläre Komplikation separat von einer Arteriosklerose angesehen wird. Da es sich hierbei um einen länger andauernden, progredienten Prozess handelt, dessen Beginn nicht genau quantifiziert werden kann, sind Studien auf Basis von Routinedaten zu diesem Thema schwierig durchzuführen. So wurde auch in den folgenden Analysen auf weiterführende Auswertungen hinsichtlich der pAVK verzichtet.

#### **1.1.3.2.4 Psychische Folgen**

In einer großen Metaanalyse von 25.847 Patienten konnte eine geringe, aber dennoch statistisch signifikante Assoziation von Depression und einer bestehenden Insulinresistenz gefunden werden; große Confounder (u. a. Alter, Bildungsstand, Alkoholkonsum, Rauchverhalten) wurden dabei berücksichtigt (Kan et al., 2013). Eine Depression ist als Komorbidität zu einem manifesten T2DM gilt jedoch als sehr häufig und ist mit einer höheren Komplikationsrate und höherer Mortalität assoziiert (de Groot et al., 2001; Lustman und Clouse, 2005).

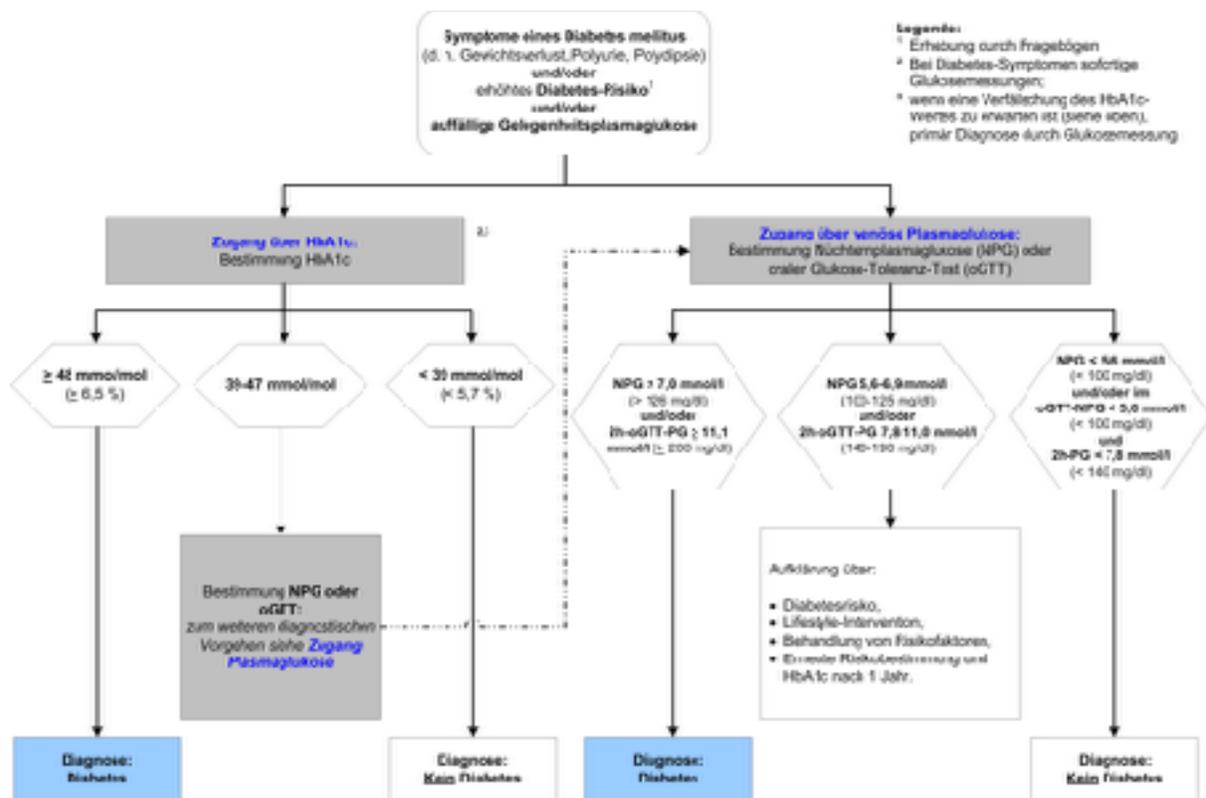
Bei bestehender Depression zeigen Patienten mit T2DM eine schlechtere Compliance in ihrer Behandlung, welche Ernährung, Bewegungstherapie und die Medikamenteneinnahme betrifft (Lin et al., 2004). Eine genaue pathophysiologische Ursachenanalyse gestaltet sich als schwierig, ist doch nicht klar ein T2DM Folge einer Depression oder eine Depression Folge eines T2DM; beide ziehen Faktoren und Ursachen mit sich, die die jeweils andere Erkrankung fördern können; diese Prozesse greifen ineinander und geschehen parallel. So wird vermutet, dass eine Depression über eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, des vegetativen Nervensystems und über die vermehrte Sekretion von Entzündungsmediatoren den Blutzuckerspiegel beeinflusst (Katon et al., 2008) und widrige Lebensumstände und schwerwiegende Begleiterkrankungen eines T2DM (KHK, Fußulcera, etc.) die Entwicklung einer Depression bahnen können. Eine Meta-Analyse ergab, dass eine Depression mit einem relativen Risiko von 1,60 (95 % CI [1,37 – 1,88]) für die Entwicklung eines T2DM assoziiert ist, ein T2DM jedoch nur mit einem relativen Risiko von 1,15 (95 % CI [1,02 – 1,30]) für die Entwicklung einer Depression (Mezuk et al., 2008). Genauere Untersuchungen

pathophysiologischer Mechanismen sind notwendig, um diesen Zusammenhang besser zu verstehen und zu verdeutlichen.

### 1.1.3.3 Diagnose und Diagnostik

#### 1.1.3.3.1 Algorithmus

Die Diagnose eines T2DM gestaltet sich nicht immer einfach. Aufmerksame Beobachtung eines Patienten und eine ausführliche Anamnese sind hierbei von zentraler Bedeutung. Im Jahre 2012 veröffentlichte die Nationale Versorgungsleitlinie einen bis dato aktuellen Algorithmus zur Diagnostik des T2DM (Abholz et al., 2012).



**Abbildung 1:** Algorithmus zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2  
 Nach Inspektion und Anamnese lässt sich T2DM über den HbA1c und/oder die venöse Plasmaglukose diagnostizieren (NVL Diabetes mellitus, März 2013).

Bei Verdacht auf einen T2DM, sei es durch entsprechende bereits zuvor genannte klinische Symptome, einem erhöhten Risiko für einen T2DM und oder einer auffälligen Plasmaglucoese in einer Gelegenheitsmessung beim asymptomatischen Patienten (z. B. im Rahmen des Check-up 35), wird der Patient der diagnostischen Spirale zugeführt. So wird anschließend entweder der prozentuale Anteil des HbA1c am Gesamthämoglobin bestimmt oder der Zugang erfolgt über die Messung der venösen Plasmaglucoese, entweder nüchtern (NPG), d. h. am besten morgens vor der ersten Nahrungsaufnahme, oder im Rahmen eines oralen Glucose-Toleranz-Tests (oGTT). Liegt ein HbA1c-Wert von  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) vor, kann die Diagnose T2DM gestellt werden; bei einem HbA1c-Wert von  $\leq 5,7\%$  (39 mmol/mol) ist der Ausschluss eines T2DM erfolgt. Bei zwischen jenen Grenzen liegenden Werten wird, bei Beginn des Algorithmus mittels HbA1c, der Wechsel auf den diagnostischen Zugang mittels venöser Plasmaglucoese, also NPG oder oGTT, empfohlen. Liegt die NPG bei  $> 126$  mg/dl oder die 2h-oGTT-Plasmaglucoese bei  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l), so kann die Diagnose T2DM gestellt werden. Liegt die NPG bei  $< 100$  mg/dl und der Plasmaglucoesewert nach einem 2h-oGTT bei weniger als 140 mg/dl, so kann man einen T2DM ausschließen. Bei Werten zwischen jenen Grenzen liegt laut NVL zwar noch kein T2DM vor, allerdings muss der Patient über das Risiko einer Entwicklung desselben aufgeklärt und auf eine Änderung seines Lebenswandels (sog. „Lifestyle-Intervention“), im Besonderen hinsichtlich Bewegung und Ernährung hingewiesen werden.

Anschließend soll eine Reevaluation mittels HbA1c-Messung nach einem Jahr stattfinden.

#### **1.1.3.3.2 Hämoglobin A1c - ein zentraler Parameter**

Beim HbA1c handelt es sich um ein glykiertes Protein im Blut. Dem N-terminalen Valin der  $\beta$ -Kette des Hämoglobins A1, der Hauptkomponente des Hämoglobins im Blut, lagert sich die zirkulierende Glucose, welche frei in die Erythrozyten diffundieren kann, an und es entsteht ein stabiles Ketimin (Dörner, 2009). Das Molekül wird von nun an HbA1c genannt. Da die Reaktion nichtenzymatisch erfolgt, spielt die Höhe des Blutglucosespiegels eine entscheidende Rolle. Ist mehr Glucose vorhanden, wird ein Druck auf das Reaktionsgleichgewicht ausgeübt und somit erhöht sich auch die Anzahl an HbA1c-

Molekülen (Bunn et al., 1975). Da die durchschnittliche Halbwertszeit der Erythrozyten 8 Wochen beträgt, ist der HbA1c-Wert ein ausgezeichneter Parameter zur längerfristigen Darstellung einer Stoffwechselsituation (Stratton et al., 2000). Somit kann durch die Analyse desselben nicht nur ein T2DM diagnostiziert, sondern auch der Erfolg einer Therapieumstellung oder die Compliance eines Patienten beurteilt werden. Da der HbA1c-Wert physiologisch direkt proportional zum mittleren Blutzuckerspiegel ist, kann dieser aus ihm berechnet werden (Nathan et al., 1984). Allerdings ist er auch vom Lebenszyklus der roten Blutkörperchen abhängig. Pro Tag erfolgt im Durchschnitt ein Austausch von ca. 1 % der Gesamtanzahl der roten Blutkörperchen. Dadurch ist der HbA1c-Wert bei Prozessen, welche in den Regelkreis des Auf- und Abbaus der Erythrozyten eingreifen, sowie bei Hämolyse, Blutung und Hämodialyse, fehleranfällig. So kann sich bei Vitamin B12-, Eisen-, sowie Folsäuremangel, durch welche die Erythrogenese gestört ist, ein falsch hoher HbA1c zeigen. Ebenso zeigt sich auch ein falsch niedriger HbA1c bei Patienten, welche nach einem zuvor bestehenden Mangel mit eben jenen Substanzen behandelt wurden (Panzer et al., 1982). Besonders betroffen sind Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz, welche durch Hämodialyse und Behandlung mit Erythropoetin einen größeren Anteil an jungen Erythrozyten im Blut vorweisen, wodurch sich bei diesen häufig ein falsch niedriger HbA1c zeigt (Brown et al., 2009; Ng et al., 2010).

#### **1.1.3.4 Therapie**

##### **1.1.3.4.1 Therapieziele**

Bezüglich der optimalen Blutzuckereinstellung beim Typ 2 Diabetiker war man sich lange Zeit uneins. Im Besonderen der Zielwert des HbA1c war Gegenstand intensiver Forschung. Verschiedenste Studien haben gezeigt, dass eine intensive Blutzuckereinstellung mit dem therapeutischen Ziel eines normalen oder nur leicht erhöhten HbA1c-Wertes (in etwa bei 6,5 %) mikrovaskuläre Outcomes, also die erwähnte diabetische Polyneuropathie, die diabetische Retinopathie und die diabetische Nephropathie, deutlich positiv beeinflusst (Reichard et al., 1993; Turner et al., 1998; Patel et al., 2008b). Studien, welche den Nutzen einer möglichst intensiven, auf normnahe HbA1c-Werte abzielenden Therapie mit einer moderaten Senkung

des HbA1c hinsichtlich makrovaskulärer Outcomes verglichen, kamen nicht zu einem einheitlichen Ergebnis. Dabei wurden vor allem makrovaskuläre Outcomes, im Besonderen Apoplexien und Myokardinfarkte, untersucht. Das Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-Trial kam sogar zu dem Schluss, dass eine intensive antidiabetische Therapie die Mortalität erhöht und mit höheren Inzidenzen von Apoplexien und Myokardinfarkten einhergeht; die Studie musste wegen einer Mortalitätszunahme in der intensivierten Therapiegruppe nach 3,5 Jahren frühzeitig abgebrochen werden (Gerstein et al., 2011). Im Gegensatz dazu berichtete die Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE) - Studie von einer verminderten Häufung von kombinierten makro- und mikrovaskulären Endpunkten. Intensive Blutzuckereinstellung war jedoch mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien und einer erhöhten Rate notfallmäßiger stationäre Einweisungen ohne Erhöhung der Mortalität assoziiert, ohne aber das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse zu erhöhen oder zu senken (Patel et al., 2008a). Auch die sechs Jahres-Follow-up-Periode des ADVANCE-Trials zeigte keine Hinweise, dass eine intensive Blutzuckerkontrolle zu langfristigen Vorteilen in Bezug auf Mortalität oder makrovaskuläre Ereignisse führen würde (Zoungas et al., 2014).

Insgesamt konnten ACCORD, ADVANCE und das Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) (Duckworth et al., 2009) mit einer gemeinsamen Anzahl von mehr als 20.000 Probanden durch eine schärfere HbA1c Einstellung keine signifikante Reduktion von sowohl letalen als auch nicht-letalen makrovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkten und zerebralen Apoplexien im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen (Inzucchi et al., 2012).

Daher veröffentlichten im Jahr 2012 die American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) eine gemeinsame Stellungnahme, die einen sogenannten „patient centered approach“ propagiert und anstelle von Einheitszielwerten des HbA1c ein für jeden Patienten individuell erarbeitetes Therapiekonzept seines T2DM fordert (Inzucchi et al., 2012).

Die darin enthaltenen Empfehlungen zu HbA1c-Zielwerten sind in Tabelle 1 ersichtlich. Anschließend werden Therapiestrategien, Substanzen und Substanzklassen in Anlehnung an jene Leitlinie aufgeführt.

Für die meisten Patienten zur Reduktion des mikrovaskulären Risikos.	< <b>7,0 %</b>
Patienten mit <ol style="list-style-type: none"> <li>1. kurzer Krankheitsdauer</li> <li>2. langer Lebenserwartung und</li> <li>3. keiner signifikanten chronischen Gefäßerkrankung</li> </ol>	strikteres HbA1c Ziel, z. B. <b>6,0 – 6,5 %</b> , solange dies ohne signifikante Hypoglykämien oder andere Nebenwirkungen erzielt werden kann
Patienten mit <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zustand nach schweren Hypoglykämien,</li> <li>2. begrenzter Lebenserwartung,</li> <li>3. fortgeschrittenen Komplikationen,</li> <li>4. fortgeschrittener Komorbidität und</li> <li>5. Patienten, bei denen ein niedrigerer HbA1c-Wert trotz intensiver Patientenschulung, wiederholter Beratung und medikamentöser Kombinationstherapie nicht zu erreichen ist.</li> </ol>	weniger strikteres HbA1c Ziel, z. B. <b>7.5 – 8.0 %</b> , oder auch etwas höher.

**Tabelle 1:** HbA1c Zielwerte nach Inzucchi, Bergenstal et al. 2012

#### **1.1.3.4.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

Inzucchi et al. nennen eine sogenannte Lifestyle-Intervention einen kritischen Part in der Diabetestherapie, da sich mit Adipositas und Insulinresistenz zwei der Hauptfaktoren in der Pathogenese des T2DM maßgeblich beeinflussen lassen. Motivierten Patienten, welche bei Diagnosestellung einen bereits zielnahen HbA1c (z. B. < 7,5 %) vorwiesen, soll daher primär für 3 – 6 Monate die Möglichkeit einer Änderung des Lebensstils, vor allem hinsichtlich Bewegung und Ernährung, vor dem Beginn einer Pharmakotherapie empfohlen werden.

#### **Rolle von Sport und Bewegung<sup>4</sup>**

Ein regelmäßiges Ausdauertraining aktiviert die Muskulatur sowie das kardiopulmonale System. So zeigt sich eine Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) während körperlicher Aktivität, sowie langfristig eine Erhöhung mitochondrialer Enzyme der Atmungskette, eine erhöhte Insulinsensitivität mit Erhöhung der GLUT-4 Transporter im Muskel sowie ein vermehrter kapillärer Fluss (Schneider et al., 1984; Devlin, 1992). Jene und andere Effekte führen zu einer effektiveren Insulinverwertung und einer Erniedrigung der Blutglukosekonzentration, so dass über einen längeren Zeitraum von einer Verminderung des HbA1c-Wertes von -0,38 bis -0,97 %, je Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität, berichtet wird (Sigal et al., 2014). Patienten mit T2DM sind angehalten mindestens 150 Minuten pro Woche einem körperlichen Training nachzugehen, obwohl ein derartiges Trainingsprogramm bei den meisten an T2DM erkrankten Patienten in der täglichen Praxis schwer umzusetzen und erheblich von der Compliance des Patienten abhängig ist (Gordon et al., 2009). Die jeweilige Leistungsfähigkeit des Patienten sowie dessen Alter und Komorbiditäten müssen beachtet werden. Im Besonderen sind arterielle Hypertonie, pAVK, eine koronare Herzerkrankung (KHK) und die diabetische Retinopathie häufige Begleiterkrankungen, die es bei der Erstellung eines Trainingsplanes zu berücksichtigen gilt. Sportbezogene Interventionsmöglichkeiten in der Diabetestherapie sind ärztlich geleitete Diabetes-Sportgruppen sowie ein sportmedizinisch gesteuertes Ausdauertraining im Bereich

---

<sup>4</sup> Abschnitt angelehnt an: McCulloch, DK. Effects of exercise in diabetes mellitus in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (aufgerufen 17. Dezember 2014.)

von etwa 60 – 75 % der Intensität an der laktatdiagnostisch ermittelten individuellen anaeroben Schwelle (IAS) beziehungsweise ein Intervalltraining, welches das erwähnte Ausdauertraining noch um intermittierende Belastungen im Bereich von 85 – 95 % Intensität an der IAS ergänzt (Halle, 2008).

### **Bedeutung von Ernährung in der Therapie<sup>5</sup>**

Ein großer Anteil der Diabetiker sind übergewichtig. Bereits in den Abschnitten zuvor wurde der Einfluss des Fettgewebes auf Insulinsensitivität und systemische Inflammationserscheinung im Zusammenhang mit einem T2DM erörtert. Änderung in der Zusammensetzung der täglichen Ernährung stellt einen der wichtigsten Faktoren in der Therapie des T2DM dar (Long et al., 1994; Dhahbi et al., 2001). Gewichtsreduktion bei Patienten, welche entweder übergewichtig oder adipös sind (Body-Mass-Index (BMI) 25 – 29,9: Übergewicht; BMI > 30: Adipositas) resultiert in einer deutlichen Besserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage oder sogar in einer vollständigen Rückbildung derselben (Henry et al., 1985). Daher lauten Empfehlungen zur Ernährungs- und Bewegungstherapie auf einen initialen Gewichtsverlust von 5 – 10 % des Körpergewichtes (Albright et al., 2000). Es konnte gezeigt werden, dass durch konsequente Gewichtsreduktion eine Normalisierung des Nüchternplasmaglukosespiegels bei zuvor bestehendem T2DM möglich ist (UKPDS7, 1990). Es existieren verschiedenste Ansätze zur Gewichtsreduktion; so werden unter anderem verschiedenste Schemata nach dem glykämischen Index, der Energiedichte, der Kohlenhydratzusammensetzung und der Fettzusammensetzung der täglichen Mahlzeiten angewandt, welche letztlich wohl allesamt über eine Reduktion der Gesamtkalorienaufnahme Wirkung zeigen. Patientenschulungen sollen Kenntnisse über das Krankheitsbild vermitteln, auf die Bedeutung der Ernährung für die Prognose hinweisen sowie grundsätzliche Empfehlungen zur Zuckeraufnahme geben, wodurch Eigenverantwortung gestärkt und der Patient zum verantwortungsvollen Selbstmanagement der Krankheit sowie zu höherer Compliance geführt werden kann (Evert et al., 2013).

---

<sup>5</sup> Abschnitt angelehnt an: Delahanty LM, McCulloch, DK. Nutritional considerations in type 2 diabetes mellitus, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (aufgerufen 17. Dezember 2014.)

#### **1.1.3.4.3 Medikamentöse Therapie**

Im Folgenden wird auf die zum Zeitpunkt der nachfolgenden Analysen gängigsten medikamentösen Therapieoptionen des T2DM eingegangen.

##### **Biguanide**

Biguanide mit ihrem Hauptvertreter Metformin wirken zum einen in der Leber, wo sie über die Inhibierung der Gluconeogenese den Blutzuckerspiegel senken (Lamanna et al., 2011), zum anderen wird eine bestehende Insulinresistenz verbessert, indem die insulinvermittelte Glucoseaufnahme gesteigert wird (McIntyre et al., 1991). Metformin zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass es das Hypoglykämierisiko nicht erhöht und sich positiv auf bestehendes Übergewicht auswirkt, indem es in den Fettstoffwechsel eingreift (Wu et al., 1990). Daher und aufgrund seiner ökonomischen Vorteile gilt Metformin für alle Patienten als Mittel der ersten Wahl und als Kombinationspartner mit allen weiteren Antidiabetika, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Diese sind vornehmlich chronischer Alkoholabusus, Niereninsuffizienz und eine dekompensierte Herzinsuffizienz, wodurch bei Metformingabe das Risiko einer Laktatazidose erhöht wird. Metformin zeigte sich in einigen Studien gleichwertig mit anderen oralen Antidiabetika und konnte den HbA1c um gut 20 % bzw. um bis zu 1,5 Prozentpunkte senken (Hermann et al., 1994; UKPDS13, 1995).

##### **Sulfonylharnstoffe/Glinide**

Sulfonylharnstoffe binden an ATP-abhängige Kalium-Kanäle in den Beta-Zellen des Pankreas und inhibieren diese. Dadurch kommt es zu einer Veränderung des Ruhepotenzials über der Zelle und einer darauffolgenden Depolarisation. Calcium strömt in die Zelle ein, wodurch es zu einer Freisetzung von Insulin aus intrazellulären Vesikeln kommt (Bressler und Johnson, 1997). Durch diesen Mechanismus, also der vermehrten Freisetzung von Insulin, erklären sich die beiden bedeutendsten Nebenwirkung dieser Stoffklasse. So kommt es unter Therapie mit Sulfonylharnstoffe zu einer erhöhten Inzidenz von Hypoglykämien (Shorr et al., 1996). Gleichzeitig führen die anabolen Effekte des Insulin zu einer Gewichtszunahme. Somit kommen Sulfonylharnstoffe als Initialtherapie primär beim normalgewichtigen Patienten und

bei Patienten, welche Kontraindikationen für Metformin aufweisen oder dieses aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkung nicht tolerieren, in Frage. Eine Alternative zu den Sulfonylharnstoffen stellen die Glinide dar, die ebenso über eine Blockade der ATP-abhängigen Kalium-Kanäle und so über eine vermehrte Insulinsekretion wirken. Ihr Vorteil stellt eine verringerte Neigung zu Hypoglykämien dar, wobei eine kurze Halbwertszeit eine häufigere Einnahme erfordert (Gerich et al., 2005).

### **Thiazolidindione**

Thiazolidindione (TZD), in klinischer Diktion auch „Insulin-Sensitizer“ genannt, erhöhen die Insulinsensitivität, indem sie an den Proliferator-aktivierten-Peroxisomen-Rezeptor (PPAR) binden, welcher daraufhin über eine vermehrte Expression bestimmter Gene seine Wirkung entfaltet (Yki-Jarvinen, 2004). PPAR finden sich hauptsächlich im Fett- und Muskelgewebe, sowie in der Leber. Weiterhin scheint durch TZD die Gluconeogenese gehemmt zu werden, wobei der genaue Wirkmechanismus noch nicht abschließend geklärt ist. Da es nicht zu einer vermehrten Freisetzung von Insulin kommt, erhöhen sie das Hypoglykämierisiko nicht (Kahn et al., 2006). Rosiglitazon scheint den Lipidstoffwechsel durch Erhöhung des LDL-Cholesterins negativ zu beeinflussen und zeigte in Studien eine Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität, weswegen es in Deutschland vom Markt genommen wurde (Nissen und Wolski, 2010). Pioglitazon scheint dagegen die kardiovaskuläre Mortalität etwas zu senken (Lincoff et al., 2007), wobei es aufgrund zu großer Risiken mittlerweile auch nicht mehr in Deutschland erhältlich ist. Zu den Nebenwirkungen der TZD zählen Flüssigkeitseinlagerungen mit konsekutiver Herzinsuffizienz und Lungenödem bei Risikopatienten, Gewichtszunahme sowie ein erhöhtes Frakturrisiko (Dormandy et al., 2005). TZD haben daher während der letzten Jahre in Deutschland an Bedeutung verloren.

### **Inkretin-Mimetika**

Orale Glucoseaufnahme zieht eine größere Insulin-Ausschüttung nach sich als die intravenöse Gabe der gleichen Glucosemenge. Dieser Effekt, auch Inkretin-Effekt genannt, ist der Freisetzung gastrointestinaler Peptide, im Besonderen Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)

geschuldet. GLP-1 wird in den Alphazellen des Pankreas synthetisiert und wirkt auf vielfältiger Weise im Körper. So führt es in den Inselzellen des Pankreas zu einer vermehrten Freisetzung von Insulin, jedoch nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Glucose, so dass bei Monotherapie das Hypoglykämierisiko nicht erhöht wird. Weiterhin kommt es zu einer verlangsamten Magenentleerung und so zu einem verstärkten Sättigungsgefühl.

Die Wirkung von GLP-1 macht man sich durch zwei Wirkstoffklassen zu Nutze: Zum einen über die Hemmung des Abbauenzym von GLP-1, der Dipeptylpeptidase-4 (DPP-4), zum anderen über GLP-1-mimetische Wirkung.

- **DPP-4 Inhibitoren** wirken über eine Hemmung des beinahe ubiquitär vorhandenen Enzyms Dipeptylpeptidase, das die Fähigkeit zum Abbau verschiedenster Moleküle besitzt. Eine Inhibition der DPP-4 wirkt jedoch besonders durch eine moderate Erhöhung des Plasmaspiegels von GLP-1. Es kommt zu einer mäßigen Senkung des HbA1c ohne Hypoglykämierisiko (in Abwesenheit anderer Substanzen) (Amori et al., 2007; Deacon, 2011). Sie wirken gewichtsneutral und werden eher weniger als Monotherapie eingesetzt denn als Addendum zu Metformin oder Sulfonylharnstoffen. Durch die Hemmung der nicht GLP-1-selektiven DPP-4 kommt es zu verschiedenen Nebenwirkungen. So wird eine leicht immunsuppressive Wirkung diskutiert. Ebenso zeigten sich, wenn auch selten, Pankreatitiden und Leberwerterhöhungen.

- **GLP-1 Mimetika:** GLP-Mimetika wirken als Agonisten am GLP-Rezeptor. Sie werden meist nicht als Erstlinientherapie eingesetzt, sondern bei Versagen der oralen Medikation ins Therapieregime aufgenommen. Ihr Vorteil ist eine Gewichtsreduktion durch Appetitzügelung, welche teilweise enorm ausfallen kann, im Mittel jedoch laut einer großen Metaanalyse zur Wirkung von Exenatide und Liraglutid nur 2,9 Kilogramm beträgt. Auch der HbA1c-Wert wird im Mittel relativ moderat um 0,66 % gesenkt (Vilsboll et al., 2012). Ihre Anwendung geht mit verhältnismäßig hohen Therapiekosten einher. Zu ihrem Nebenwirkungsprofil zählen Übelkeit und Erbrechen. Auch bei ihnen scheint ein Risiko für Pankreatitiden zu bestehen (Butler et al., 2013). Langzeitdaten bezüglich Mortalität und

anderen schwerwiegenden Outcomes (z. B. Amputationen, Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie) existieren noch nicht.

### **Alpha-Glucosidase Hemmstoffe**

Durch die oral applizierten Alpha-Glucosidase Hemmstoffe mit der Leitsubstanz Acarbose wird über enzymatische Inhibition die Monomerisierung langkettiger Zuckermoleküle deutlich verlangsamt, so dass es zu einem langsameren Anstieg des postprandialen Glucosespiegels kommt (Meneilly et al., 2000). In einer Metaanalyse konnten sie den HbA1c um 0,77 % senken. Allerdings treten bisweilen als sehr störend empfundene gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Es wird besonders von Flatulenz und Diarrhoen berichtet, welche zu einer niedrigen Compliance in der Therapie mit dieser Wirkstoffklasse führt (van de Laar et al., 2005). Alpha-Glucosidase-Hemmstoffe haben in Deutschland in der Therapie des T2DM sehr an Bedeutung verloren.

### **Insuline<sup>6</sup>**

Physiologischerweise wird Insulin in den Beta-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas gebildet. Die endogene Insulinsekretion lässt sich grob in eine basale und eine von Mahlzeiten und Glucose abhängige einteilen. Aufgrund der mit dem T2DM einhergehenden Insulinresistenz und des später auftretenden endogenen Insulinmangels ist eine exogene Zufuhr in späteren Phasen oder bei einer sehr ausgeprägten Form des T2DM notwendig. Im Wesentlichen wird zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga und zwischen kurzwirksamen und langwirksamen Insulinen unterschieden.

- **Humaninsulin**, früher auch Altinsulin genannt, wird synthetisch hergestellt und entspricht in der Primärstruktur der Aminosäuren exakt dem vom Menschen synthetisierten Insulin. Es kann zusätzlich zur subkutanen Anwendung auch intravenös appliziert werden und eignet sich daher auch für die perioperative und Intensivtherapie. Es besitzt eine Wirkdauer von

---

<sup>6</sup> Abschnitt angelehnt an Herold, G. (2012) Herold - Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln.

etwa 5 Stunden und zeigt einen Wirkeintritt nach ca. 30 – 60 Minuten, weswegen bei subkutaner Gabe ein sogenannter Spritz-Ess-Abstand, also eine zeitliche Latenz zwischen Insulinapplikation und Nahrungsaufnahme, von ungefähr 20 Minuten vonnöten ist. Es wird auch im Rahmen der Insulinpumpentherapie angewendet, auf welche allerdings in dieser Arbeit nicht genauer eingegangen werden soll.

- **Kurz wirksame Insuline:** Eine Änderung der Primärstruktur des Insulins verhindert bei subkutaner Anwendung eine Hexamerbildung, wodurch dieses rascher absorbiert werden kann wodurch ein schnellerer Wirkeintritt erfolgt. In Deutschland verwendete Präparate hierfür sind Insulin-Lispro (Humalog®), Insulin-Aspart (Novorapid®) und Insulin-Glulisin (Apidra®). Vorteile der kurzwirksamen Insuline ist vor allem, dass auf einen Spritz-Ess-Abstand verzichtet werden kann und dass durch die kurze Wirklatenz die Hypoglykämiegefahr verringert wird. Allerdings ist hierfür eine exakte Dosierung vonnöten, um postprandiale Hyperglykämien zu verhindern. Gegebenenfalls muss eine Nachapplikation erfolgen. Ein weiterer Nachteil der synthetisierten Insuline sind höhere Therapiekosten im Vergleich zu Humaninsulin.
- **Lang wirksame Insuline:** Lange Zeit war die Applikation von mit Protamin versetztem Humaninsulin Neutrales-Protamin-Hagedorn-Insulin (NPH-Insulin) die Methode der Wahl für eine länger wirksame Insulintherapie. Durch ihre relativ fluktuierende Wirkdauer von 9 – 18 Stunden müssen sie jedoch häufig zwei mal täglich appliziert werden. Auch hier gewinnen die langwirksamen Insulinanaloge nunmehr an Bedeutung. Hier sind vor allem das langwirksame Insulin-Glargin (Lantus®) und das mittellang wirksame Insulin-Detemir (Levemir®) zu nennen. Kürzlich ist in Europa Insulin-Degludec mit einer Wirkdauer von bis zu 42 Stunden zugelassen worden (Wang et al., 2012). Langzeitstudien stehen aber noch aus.

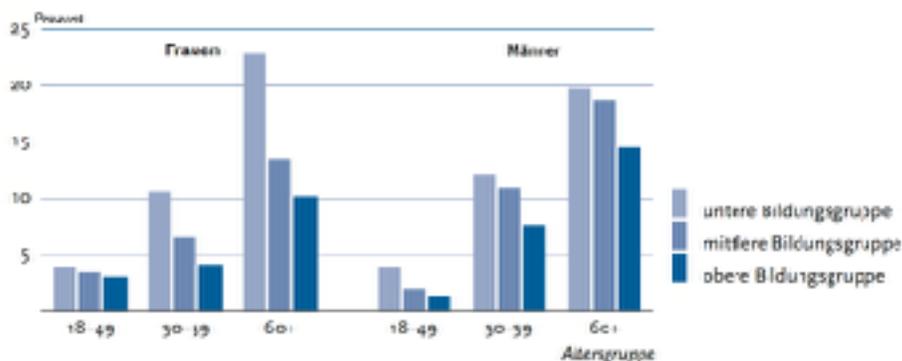
### 1.1.3.5 Epidemiologie

#### 1.1.3.5.1 Internationaler Status quo

Die *International Diabetes Federation* (IDF) gibt in dem von ihr herausgegebenen Diabetesatlas für das Jahr 2014 eine Anzahl von 387 Millionen weltweit an T2DM erkrankten Menschen an, entsprechend einer globalen Prävalenz von 8,3 %, von denen 46,3 % nicht beziehungsweise noch nicht diagnostiziert seien. Bis zum Jahre 2035 werde sich diese Zahl auf 592 Millionen erhöhen (Guariguata et al., 2014). Besonders in Entwicklungsländern sei durch eine Anpassung an den westlichen Lebensstil ein enormer Zuwachs zu erwarten (Wild et al., 2004), welcher eine große ökonomische Belastung nach sich ziehe.

#### 1.1.3.5.2 Status quo in Deutschland

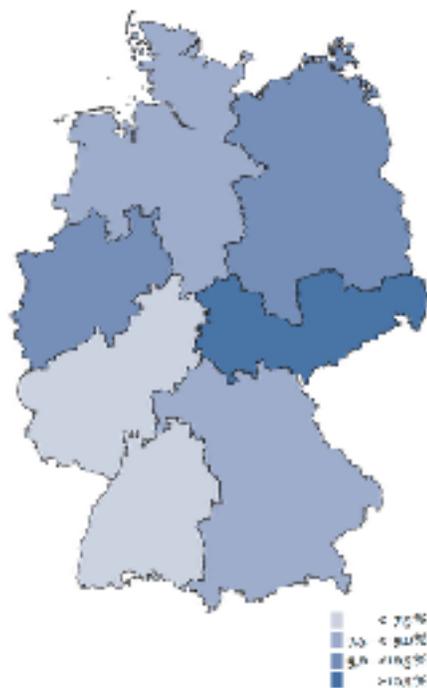
Die Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland wird in verschiedenen Untersuchungen zwischen 7 % und 9 % angegeben, wobei die Zahlen auch zwischen unterschiedlichen Untersuchungsmethoden (Bestimmung der Nüchternblutglucose vs. oGTT vs. HbA1c-Messung) differieren (Giani et al., 2004; Hagen und Ryl, 2011). Frauen seien hierbei etwas häufiger betroffen, ein Phänomen, welches trotz gesünderer Lebensführung des weiblichen Geschlechtes mit der erhöhten Lebenserwartung desselben begründet wird. Mit den Daten des telefonischen Gesundheitssurveys *Gesundheit in Deutschland aktuell* (GEDA) stellt das Robert Koch Institut in einer Graphik den Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und Bildungsschicht und dem Auftreten von Diabetes mellitus dar (Hagen und Ryl, 2011):



**Abbildung 2:** Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und Bildungsgruppe und dem Auftreten von Diabetes mellitus  
Auswertung des Robert Koch Institutes der Daten der GEDA-Studie (Hagen et Ryl, 2011)

Augenscheinlich ist hierbei ein inverser Zusammenhang zwischen Bildungsschicht und dem Auftreten von Diabetes mellitus, welcher die Aussage gängiger „Teaching is Treatment“ Konzepte unterstützt: Ein Patient, der seine Krankheit umfassend versteht, kann diese letztendlich durch Änderung in seinem eigenen Lebensstil effektiv behandeln.

An gleicher Stelle findet sich auch eine Graphik der Diabetesprävalenz innerhalb Deutschlands:



**Abbildung 3:** Prävalenz von Diabetes mellitus nach Nielsen Gebieten  
Auswertung des Robert Koch Institutes der Daten der GEDA-Studie (Hagen et Ryl, 2011)

Deutlich ersichtlich ist hierbei, dass diese eher im Norden des Landes und in den neuen Bundesländern erhöht ist. Die Gründe hierfür sind nicht ganz verstanden, sicherlich multifaktoriell bedingt und eventuell in den sozialen Strukturen jener Gebiete zu finden. So können eine andere Zusammensetzung der Altersgruppen, eine unterschiedliche Struktur sozialer Schichten oder auch einzelne Ärztenetze mit besonderem Vorgehen in der Diagnostik eines T2DM für diese Effekte verantwortlich sein.

Nach einer Schätzung der KVB (Kassenärztliche Vereinigung Bayerns) gibt es rund 880.000 Patienten mit T2DM in Bayern (Donnachie et al., 2011b). Allerdings ist die Datenlage hierzu

recht dürftig, so dass weitere Studien notwendig sind, um genaueren Aufschluss über die bayerische Epidemiologie zu erlangen.

#### **1.1.3.5.3 Volkswirtschaftliche und sozioökonomische Bedeutung für Deutschland**

Das Verfahren zur Kosteneinschätzung eines T2DM gestaltet sich ausgesprochen schwierig, da es sich hierbei um eine Krankheit handelt, die sich auf mehrere Organsysteme erstreckt und dort Komplikationen hervorrufen kann, deren Behandlungskosten nicht zwingend dem Diabetes mellitus als ursächlicher Erkrankung zugeordnet werden. Häufig erfolgt trotz einer Behandlung der Komplikationen nicht einmal die Diagnose des T2DM. Nationale und internationale Studien zu diesem Thema sind daher selten und es ist davon auszugehen, dass im Rahmen solcher Analysen die Kosten eher unter- als überschätzt werden.

So erklärt das statistische Bundesamt in einer Veröffentlichung im Jahre 2005 (Icks et al., 2005), dass es durch einen „Top down“-Ansatz für das Jahr 2002 einen Gesamtanteil der Kosten der Gesundheitsausgaben von 2,3 % für die Diagnose Diabetes mellitus errechnet habe. Dies entspreche in etwa 5,12 Milliarden €. Jedoch wird an selber Stelle bemerkt, dass dieser Ansatz problematisch sei, da in diesem System Kosten immer nur einer Krankheit zugeordnet werde. Im Gegensatz hierzu wird die *Costs of Diabetes in Europe – Type 2 (CORE-2)* (Liebl et al., 2001) erwähnt, welche im deutschen Arm retrospektiv für das Jahr 1998 mit Hilfe der Patientenakten und Ärzteinterviews medizinische, demographische und ökonomische Daten von 809 Patienten sowie sämtliche Kosten, die aus ihrer medizinischen Behandlung (nicht nur diabetesbezogen) resultierten, seien sie von den Versicherungen oder von den Patienten selbst getragen, quantifiziert und im „bottom-up“-Ansatz auf die Gesamtbevölkerung mit T2DM in Deutschland hochgerechnet hat. Die Autoren des Statistischen Bundesamtes, welche die Angaben in DM sogleich in € umgerechnet haben, erklären, aus der CORE-2 Studie ergäben sich jährliche Gesamtkosten für T2DM von 16 Milliarden € (Liebl et al., 2001).

Zum einen sind hierbei exemplarisch die großen Schwankungen zwischen verschiedenen Rechenmethoden zu sehen. Andererseits, so ungenau jene Zahlen auch sein mögen, ist die gravierende volkswirtschaftliche Belastung durch T2DM für die Bundesrepublik durchaus

evident, zumal in keinem dieser Ansätze die indirekten Kosten (z. B. durch Ausfall der Arbeitskraft eines Erkrankten) mit einberechnet wurden. Somit wird deutlich, dass sich große Anstrengungen in der Forschung, der Versorgung sowie innerhalb strukturierter medizinischer Programme, sofern sie eine Reduktion der Morbidität und Prävalenz bewirken, auch volkswirtschaftlich lohnen können.

## **1.2 Disease-Management-Programme**

### **1.2.1 Begriffseingrenzung und Zielsetzung**

Es existiert keine international einheitliche Definition von Disease-Management-Programmen. Es besteht letztlich Einigkeit, dass sie der Verbesserung der Versorgung von chronischen Erkrankungen dienen und von Strukturierung und definierten Abläufen der Behandlung geprägt sind. Ihre Ausgestaltung kann unter den verschiedenen DMPs und von Land zu Land variieren. In Deutschland gehen sie mit Charakteristika der integrierten Versorgung einher, bei der Schnittstellen zwischen verschiedenen Elementen des Gesundheitswesens definiert werden (beispielsweise Hausärzte, Fachärzte und Krankenhäuser), beziehungsweise setzen diese in ihrer Ausgestaltung um. Ihre Grundlagen in Deutschland basieren auf den Paragraphen 137f und g des fünften Sozialgesetzbuches (SGB V).

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung beschreibt die inhaltlichen Schwerpunkte der DMPs folgendermaßen:

- „Anforderung an die Behandlung nach aktuellem Stand der medizinischen Wissenschaft in Diagnostik, Therapie und Kooperation der Versorgungssektoren,
- Qualitätssicherungsmaßnahmen
- Voraussetzungen für die Einschreibung in das Programm
- Schulungen
- Dokumentation
- Evaluation.“ (Bundesvereinigung, 2015)

Erreicht werden sollen diese durch:

- „Koordination der Versorgung durch ein Praxisteam
  - Förderung der Kooperation aller Beteiligter
  - Differenzierte Therapieplanung unter Einbeziehung der Patientinnen und Patienten
  - Leitliniengerechte nicht-medikamentöse und medikamentöse Behandlung
  - Stärkung der Selbstmanagement-Fähigkeiten durch strukturierte Schulungen.
- (Bundesvereinigung, 2015)“

## **1.2.2 Umsetzung der Ziele im DMP T2DM in Bayern**

### **1.2.2.1 Anforderung der Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft**

Koordinierende Ärzte der DMPs müssen Teil der Kassenärztlichen Vereinigungen sein und somit Teil des Systems der Gesetzlichen Krankenversicherung. Für die Übernahme eines Kassensitzes benötigen sie eine Facharztausbildung gemäß der Richtlinien der jeweiligen Landesärztekammer. Um als koordinierender Arzt in den Disease-Management-Programmen mitzuwirken ist die Teilnahme an zusätzlichen Schulungen über Organisation, Durchführung und medizinische Grundlagen durch die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) erforderlich. Weiterhin können DMP-Schulungszertifikate auch über einen Online-Trainer erworben werden<sup>7</sup>, bei der die bisher eingereichten Patientendaten automatisch ausgewertet und individuelle Prüfungsfragen anhand der Patientenstruktur generiert werden. Regelmäßige Fortbildungen und Informationen werden sowohl durch die KVB als auch durch die Krankenkassen angeboten.

---

<sup>7</sup> <http://www.kvb.de/abrechnung/dmp/dmp-trainer/> (aufgerufen 15.01.2015)

### **1.2.2.2 Qualitätssicherungsmaßnahmen**

Zu Beginn der Disease-Management-Programme wurden die rechtlichen Grundlagen vor allem in der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung festgelegt. Hierbei sind im Besonderen regelmäßige Feedbackberichte an die Ärzte genannt. Man hat bei der Einrichtung der DMP-Strukturen bewusst auf sogenannte „Pay-for-performance“-Konzepte, bei denen die monetäre Kompensation der Ärzte sich nach messbaren Patientendaten (beispielsweise HbA1c, Blutdruck, etc.) richtet, verzichtet (Donnachie et al., 2011b). Hierfür gibt es mehrere Gründe. Zum einen soll eine Selektion von Patienten aus finanziellen Anreizen vermieden werden. Ferner existieren Vorbehalte hinsichtlich eines „gaming with data“, was in diesem Kontext eine Anpassung von erhobenen Daten je nach Nutzen für den Untersucher bedeutet. Man möchte letztlich durch einen Verzicht auf finanzielle Anreize eine bessere Datenqualität gewährleisten und so gezielt auf Behandlungsdefizite in regelmäßigen Feedbackberichten an die Ärzte hinweisen können. Weiterhin werden datenschutzrechtliche Bedenken hinsichtlich einer breiten Veröffentlichung der Behandlungsdaten geäußert, da dadurch falsche Rückschlüsse auf die Qualität von Ärzten getroffen werden könnten (Powell et al., 2003).

Qualitätsziele im DMP T2DM betreffen beispielsweise die medikamentöse Therapie („Mindestens 60 % der übergewichtigen Patienten, die ein orales Antidiabetikum in Monotherapie erhalten, soll Metformin verordnet werden.“), Anbindung des Patienten an den Facharzt („Mindestens 90 % der Patienten sollen in den letzten zwölf Monaten zur Netzhautuntersuchung beim Augenarzt gewesen sein.“) und Laborparameter („Der Anteil der schlecht eingestellten Patienten, d. h. mit einem HbA1c-Wert von 8,5 % oder höher, soll höchstens 10 % betragen.“). Die Ärzte werden auf ihre individuelle Erfolgsquote in den Feedbackberichten hingewiesen und es werden die DMP-Teilnahmenummern derjenigen Patienten übersandt, bei denen gegebenenfalls Handlungsbedarf hinsichtlich der Qualitätsziele besteht. Ein Statusbericht zu den Qualitätszielen in allen DMPs wird jährlich von der KVB veröffentlicht (Donnachie et al., 2013).

### **1.2.2.3 Voraussetzungen für die Einschreibung in das Programm**

Die Voraussetzungen für die Einschreibung in das DMP T2DM sind im Wesentlichen in den „Anforderungen an die Ausgestaltung von Disease-Management-Programmen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“ des Gemeinsamen Bundesausschusses geregelt (Bundesausschuss, 2005). Demnach muss:

1. eine schriftliche Bestätigung der Diagnose „Diabetes mellitus Typ 2“ durch den behandelnden Arzt vorliegen. Diese hat nach nach gängigen medizinisch-wissenschaftlichen Standards zu erfolgen.
2. eine schriftliche Teilnahme- und Einwilligungserklärung vorliegen. Der behandelnde Arzt muss den Patienten hierbei über die Programm- und Versorgungsziele aufklären und ihm darlegen, welche Daten zu welchem Zweck erhoben werden. Ebenso muss die datenschutzrechtlich erforderliche Einwilligung zur Weiterverarbeitung der Daten durch den Patienten erteilt werden.
3. der Arzt die zu erwartende Verbesserung der Lebensqualität und Lebenserwartung durch die intensivierete Betreuung einschätzen und ein Profitieren des Patienten an einer Teilnahme für wahrscheinlich erachten.

Patientinnen mit Schwangerschaftsdiabetes werden nicht in ein DMP eingeschrieben.

### **1.2.2.4 Schulungen**

In den bereits weiter oben genannten „Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (Bundesausschuss, 2005) vom 18.01.2005 steht unter Abschnitt 4.2 „Schulungen der Versicherten“ wörtlich geschrieben:

„Jeder Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 soll Zugang zu einem strukturierten, evaluierten, zielgruppenspezifischen und publizierten Schulungs- und Behandlungsprogramm erhalten.“

Patientenschulungen dienen der Befähigung des Versicherten zur besseren Bewältigung des Krankheitsverlaufs und zur Befähigung zu informierten Patientenentscheidungen. [...]"

Laut Auskunft der KVB kann die Schulung auch von nicht-ärztlichen Personal (auch medizinische Fachangestellte (MFA)) durchgeführt werden, sofern eine ärztliche Supervision gewährleistet ist. Sowohl Arzt als auch Schulungspersonal müssen hierzu eine Schulungsfortbildung besuchen.

Das Spektrum der Schulungsprogramme für Patienten mit T2DM ist groß (z. B. *Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-2-Diabetiker, die nicht Insulin spritzen* (Dt. Ärzte-Verlag GmbH), *Mehr Diabetes Selbstmanagement für Typ 2-Diabetiker* (MEDIAS 2, Diabetes-Akademie Bad Mergentheim und Kirchheim Verlag), *Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten mit Hypertonie* (Dt. Ärzte-Verlag GmbH), um hier nur einige zu nennen) und die Auswahl hängt vom jeweiligen Therapiekonzept des Patienten und dessen Begleiterkrankungen ab.

Einige Schulungen dürfen vom Hausarzt angeboten werden, andere wiederum nur von Ärzten mit Zusatzbezeichnung „Diabetologie“. Auch hängt die Kostenübernahme einzelner Programme von der jeweiligen Krankenkasse des Patienten ab. So werden von unterschiedlichen Kassen auch nur die Kosten bestimmter Schulungsprogramme übernommen und auch die Erstattung von Re-Schulungen sind Teil gesundheitspolitischer Diskussionen. Schwierigkeiten hierbei ergeben sich ferner in der Findung einer Patientengruppe, die in Therapiekonzept, Compliance und Wissensstand ähnlich genug sind, damit eine gemeinsame Schulung sinnvoll ist.

Die ersten Diabetesschulungen entstanden bereits vor 40 Jahren in Deutschland. Gegenwärtig besteht die Problematik, dass Schulungen nur dann von den Krankenkassen erstattungsfähig sind, wenn ihr Konzept in randomisierten, kontrollierten Studien geprüft wurde und ein positiver Einfluss auf medizinische Endpunkte belegt ist. Somit herrsche die Situation vor, dass aktuell eher die älteren Studienkonzepte erstattungsfähig sind und somit viel Zeit und

Geld notwendig würden, um Innovation in die Schulungslandschaft zu bringen (Schwarz, 2013).

#### **1.2.2.5 Dokumentation**

Patienten werden im DMP T2DM, wie auch in anderen DMPs, entweder jedes Quartal („vierteljährlich“) oder jedes zweite Quartal („halbjährlich“) zur Untersuchung und strukturierten Erfassung des Erkrankungszustandes in die Praxis des koordinierenden DMP-Arztes einbestellt. Das Untersuchungsintervall wird gemeinsam durch den Arzt und den Patienten bestimmt und richtet sich nach den individuellen Bedürfnissen hinsichtlich Erkrankungsschwere und Therapie sowie nach persönlichen Umständen des Patienten (z. B. Compliance, soziale Situation, etc.). Zur Befunderhebung wird ein standardisierter Dokumentationsbogen durchgearbeitet, welcher Informationen hinsichtlich körperlicher Untersuchungsbefunde, Laborparameter, Medikation und Begleiterkrankungen erfasst. Schnittstellen zwischen DMP-Software und Praxissoftware ermöglichen eine schnelle und verlässliche Übernahme einzelner Dokumentationsparameter wie Patientenstammdaten (Name, Versicherungsnummer, Geburtsdatum, etc.) und Laborparametern (HbA1c, Kreatinin). Das Dokumentationssystem und die verpflichtenden Dokumentationsparameter haben sich nach der Einführung des DMP T2DM im Juli 2008 geändert. So war neben einer Änderung der erhobenen Befunddaten auch eine elektronische Dokumentation der DMPs in ganz Deutschland verpflichtend (von nun an genannt „eDMP“). Darin finden sich DMP-übergreifend erkrankungsunabhängige Daten sowie eine krankheitsspezifische Appendix. In Bayern bestand eine elektronische Dokumentationspflicht jedoch schon von Beginn an. Eine ausführliche Auflistung der Dokumentationsparameter vor und in eDMP findet sich in der Appendix A und B. Die Daten werden anschließend vom Arzt gesammelt, der Datensatz verschlüsselt und an die DMP-Datenstelle elektronisch übersandt, welche ihn mit pseudonymisierten Versichertenbezug an die Gemeinsame Einrichtung der Krankenkassen und die Kassenärztlichen Vereinigungen weiterleitet (DMP - Allgemeine Informationen - Wegweiser durch strukturierte Behandlungsprogramme, 2015).

### **1.2.2.6 Evaluation**

Gemäß der Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) müssen die DMPs als strukturierte Behandlungsprogramme hinsichtlich ökonomischer und medizinischer Effektivität durch unabhängige externe Sachverständige bewertet werden. Die Ergebnisse müssen der Allgemeinheit zugänglich gemacht werden. Die dafür notwendigen Daten werden schließlich dem mit der Evaluation beauftragten Institut in pseudonymisierter Form von der Gemeinsamen Einrichtung und der DMP Datenstelle zur Verfügung gestellt (DMP - Allgemeine Informationen - Wegweiser durch strukturierte Behandlungsprogramme, 2015).

### **1.2.2.7 Aktuelle DMPs in Deutschland**

Die DMPs für verschiedene Erkrankungen wurden nicht gemeinsam, sondern sukzessive eingeführt. Für die ersten DMPs, Brustkrebs und T2DM, lief eine 2-jährige Pilotphase. Der flächendeckende Beginn in Bayern begann zum ersten Halbjahr 2004, als eine entsprechende Dateninfrastruktur für Praxen sowie eine DMP-Datenstelle erstellt wurden. 2005 erfolgte die Gründung einer eigenen DMP-Datenstelle für Bayern. 2005 folgte in Bayern die flächendeckende Einführung des DMP KHK, 2006 wurde das gemeinsame DMP für Asthma und COPD eingeführt. Mitte 2006 folgte schließlich das DMP T1DM.

### **1.2.2.8 Aktueller Forschungsstand zu DMPs**

Evaluationen zur Wirksamkeit der DMPs gestalten sich schwierig. Randomisierte, doppelblind und kontrolliert durchgeführte Studien sind der Goldstandard für den wissenschaftlichen Beleg einer Wirksamkeit. Nicht nur die Struktur und Durchführungssystematik der DMPs verhindert eine doppelblinde Durchführung der Studie. Es ergäben sich auch datenschutzrechtliche Probleme. Weiterhin wurden die DMPs 2004 weitestgehend flächendeckend eingeführt. Rückblickend wäre eine begleitende kontrollierte und gegebenenfalls randomisierte Evaluation sinnvoller gewesen. Ein mögliches Selektionsbias von Patienten und Ärzten, welche am DMP teilgenommen oder sich gegen eine Teilnahme entschieden hätten, ist letztlich durch das Versäumnis einer begleitenden Evaluation der Programme nicht mehr zu beheben (Roski et al., 2012). Größere Studien zum DMP sind

hauptsächlich von den Kassenärztlichen Vereinigungen oder den Krankenkassen durchgeführt beziehungsweise in Auftrag gegeben worden (Stock et al., 2010), wodurch bestehende Interessenkonflikte im Sinne von Favorisierung bestimmter Ergebnistrends nicht sicher auszuschließen sind. Da die DMPs an den Morbiditäts-Risikostrukturausgleich (M-RSA) gebunden sind, profitieren vor allem Kassen mit hohem Anteil an Patienten mit chronischen Erkrankungen von der Teilnahme an DMPs (Roski et al., 2012).

Im Auftrag der AOK wurde die *Diabetes study-evaluation of a large scale implementation of disease management programmes for patients with type 2 diabetes* (ELSID) – Studie durchgeführt (Joos et al., 2005). Darin wurde ein Patientenkollektiv mit T2DM drei unterschiedlichen Therapieformen zugewiesen: Patienten mit Teilnahme am deutschen DMP T2DM (DMP I), einem Programm, in dem das deutsche DMP T2DM um weiterführende Elemente, wie beispielsweise Qualitätszirkel und Schulungen des ärztlichen und nichtärztlichen Personals ergänzt wurde (DMP II) und einer Kontrollgruppe von Patienten ohne Teilnahme am DMP (CG). Letztlich konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass DMP-Teilnehmer (DMP I + II) eine leitliniengetreuere Arzneimittelverordnung, geringere Behandlungskosten und eine niedrigere Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Auch gaben DMP-Teilnehmer an, sich besser von ihrem Arzt versorgt zu fühlen (Szecsenyi et al., 2011).

Im Hinblick auf das Design der ELSID-Studie wurde allerdings häufiger die Problematik angesprochen, dass die Kontrollgruppe durch bereits bei Baseline bestehende Unterschiede einem gewissen Selektionsbias ausgesetzt sei, das durch die in der ELSID-Studie angewandten Matching Verfahren nicht erfasst würde (Schäfer et al., 2010). Schäfer et al. halten daher den genannten Ergebnissen entgegen, dass Patienten, welche im Verlauf in ein DMP eingeschrieben würden, schon bei Baseline ein geringeres Risiko für Diabetes-assoziierte Komplikationen und eine unterschiedlich starke Behandlungsmotivation aufwiesen, was die Ergebnisse von ELSID beeinflusst haben könnte. Auch die Autoren der ELSID-Studie selbst räumen ihren den Daten keinerlei Kausalität ein; aufgrund der Größe des Patientenkollektives (n = 20.585 Patienten) müssten die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen schließlich vorsichtig bewertet werden.

Die Daten der KORA-Studie, bei der Patienten in der Region Augsburg durch das Helmholtz-Zentrum über viele Jahre beobachtet wurden, sollen darauf hindeuten, dass eine Verbesserung des Gesundheitszustandes von Patienten auf deren Teilnahme am DMP zurückzuführen ist (Stark et al., 2011). Auch die Barmer-Krankenkasse möchte in ihren Analysen deutlichen Nutzen des DMP T2DM gefunden haben, wenn sie auch auf die für ELSID geltenden Limitationen hindeuten (Stock et al., 2010). Hierbei wurden am DMP teilnehmende Patienten mit Patienten ohne DMP-Teilnahme verglichen. Die Techniker Krankenkasse gab eine Studie in Auftrag, welche mithilfe eines „Propensity Score Interval Matchings“ das Selektionsbias auszugleichen versuchte (Linder et al., 2011). Hierfür wurden Routine-Daten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2006 – 2008 verwendet. Es konnte schließlich kein Unterschied an relevanten Komorbiditäten gefunden werden. Es zeigte sich, dass die Zahl der Notfalleinweisungen und die Kosten für stationäre Aufenthalte unter DMP-Teilnehmern geringer waren. Dafür hätten diese mehr Arzneimittelverordnungen eingelöst und mehr Kosten durch die Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen verursacht. Das Fazit jedoch, dass die DMPs in ihrer jetzigen Form nicht ausreichend effektiv seien, erscheint angesichts des kurzen Beobachtungszeitraumes und der begrenzten analysierten Parameter etwas voreilig. Da randomisierte kontrollierte Studien aufgrund der flächendeckenden Einführung nicht möglich sind, bleibt bei allen Untersuchungen das Defizit, dass kausale Rückschlüsse nicht getroffen werden können. Allerdings wurden in einer großen amerikanischen Meta-Analyse 102 Studien miteinander verglichen, welche DMPs verschiedenster Fachrichtungen analysierten (Ofman et al., 2004). Darin konnte über alle DMPs hinweg deutliche Verbesserungen bezüglich Patientenzufriedenheit, Patientenadherence und Krankheitskontrolle verzeichnet werden. In den Programmen für Diabetes mellitus konnte eine Verbesserung der Behandlung um 36 % beschrieben werden. Jedoch können durch die verschiedene Ausgestaltung der Programme keinerlei Schlussfolgerungen hinsichtlich der Effektivität der DMPs in Deutschland gezogen werden.

### 1.3 Zielsetzung und Hypothesen

Wie bereits erwähnt, lassen sich vergleichende Analysen zur Effektivität der vorliegenden DMPs aufgrund des erwähnten Selektionsbias nicht kompromisslos durchführen. Allerdings können sowohl Trends in der Patientenzusammensetzung und der Versorgungsqualität beobachtet werden, als auch durch Kohortenbildung medizinische Fragestellung zur Assoziation von Patientenmerkmalen und Therapieinterventionen durchgeführt werden. So werden in der vorliegenden Arbeit zwei Ziele verfolgt:

1. Eine deskriptive Beschreibung aller in den Jahren 2004 – 2011 im DMP T2DM eingeschriebenen Patienten hinsichtlich besonderer Merkmale. Besonderer Fokus soll hierbei auf die Entwicklung der Patientenzahlen, der Neueinschreibungen und des Geschlechterverhältnisses gelegt werden. Auch Analysen von Patientenmerkmalen sollen durchgeführt werden. Im Besonderen wird Wert auf die Entwicklung des Raucherstatus', des Body-Mass-Index' und der Gesamtentwicklung der HbA1c-Werte gelegt. Abschließend wird eine Analyse der Schulungshäufigkeit sowie der medikamentösen Therapie durchgeführt. Hierbei wird der Fokus auf Metformin und Insulin gesetzt, da diese in der Behandlung des Diabetes mellitus einen hohen Stellenwert innehaben und Analysen zur Behandlung mit diesen Substanzen aufgrund hoher Datenqualität hinsichtlich dieser Parameter in der DMP-Datenbank sehr gut durchzuführen sind.
2. Anschließend wird aufgrund des erwähnten Umbruchs in der T2DM-Therapie hin zu einer moderateren, am individuellen Patienten orientierten Einstellung des HbA1c-Wertes eine Analyse von 13.777 Patienten durchgeführt, die im Rahmen ihrer Teilnahme am T2DM zum ersten Mal mit Insulin therapiert wurden. In dieser Kohorte wird die Assoziation von einer schnellen und verstärkten Veränderung des HbA1c-Wertes (also einer hohen HbA1c-Variabilität) mit kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Apoplex) sowie notfallmäßiger stationärer Einweisung und schweren Hypoglykämien geprüft. Die in regelmäßigen Abständen durchgeführten HbA1c-Messungen erlauben, das von zuvor zu diesem Thema durchgeführten Studien genutzte Modell der Definition der HbA1c-

Variabilität über die Standardabweichung auszubauen und über die Änderungsrate des HbA1c pro Quartal in Prozentpunkten zu definieren.

Dementsprechend werden für die Durchführung der Analysen folgende Hypothesen gebildet:

1. Für die Beschreibung der im Untersuchungszeitraum von 2004 – 2011 eingeschriebenen Patienten nimmt:
  - die Patientenzahl zu.
  - der Anteil an Rauchern ab.
  - der Anteil an hohen HbA1c-Werten ( $> 8,0\%$ ) ab.
  - der Anteil an Patienten mit hohem Body-Mass-Index ab.
  - der Anteil an Patienten, welche mit Metformin therapiert werden, zu.
  - der Anteil der Patienten, welche Insulin als Monotherapie erhalten, ab.
  
2. Für die Kohortenanalyse der Patienten, welche zum ersten Mal Insulin erhalten, ergibt sich:
  - Patienten mit hoher HbA1c-Variabilität haben schwerere Begleit- und Folgeerkrankungen.
  - Hohe HbA1c-Variabilität ist signifikant mit Myokardinfarkten, Apoplexien, notfallmäßigen stationären Einweisungen und schweren Hypoglykämien assoziiert.

#### **1.4 Genehmigung der Studie**

Die Analysen wurden von der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München geprüft und die Durchführung der Studie offiziell genehmigt.

## **2 Material und Methodik**

Im Folgenden wird auf Details der Auswertung hinsichtlich des Datenmaterials und des methodischen Procedere eingegangen. Die deskriptive Analyse der Gesamtgruppe der Patienten und die Auswertung zur HbA1c-Variabilität beruhen auf demselben Datensatz. Die Beschreibung der Methodik erfolgt für beide Fragestellung separat.

### **2.1 Material**

Die DMP-Datenbank umfasst die Gesundheitsdaten von etwa 400.000 Versicherten, welche datenschutzrechtlich ein sehr sensibles Material darstellen. Im Folgenden wird das Vorgehen bei der Datengewinnung sowie die Besonderheiten, die sich aus der Organisation und Einspielung der großen Datenmassen ergeben, erörtert.

#### **2.1.1 Datenakquisition**

Die von den Ärzten erhobenen Dokumentationen aus den DMPs in Bayern werden an die DMP-Datenstelle übersandt, die diese an die KVB weiterreicht, welche sie dann in verschiedenen Sicherheitsdatensätzen speichert und aufbewahrt. Für die Analysen wurde ein pseudonymisierter Datensatz verwendet, welcher keinerlei Rückschlüsse auf den individuellen Versicherten zulässt. Die Pseudonymisierung, welche über hochkomplexe Verschlüsselungsalgorithmen erfolgt, birgt weiterhin den Vorteil, dass die jeweils zugeordnete Pseudonymisierungsnummer Rückschluss und Zuordnung von Folgedokumentation und Dokumentationen der Wiedereinschreibung erlaubt. So können über Jahre hinweg, auch nach vorübergehendem Ausscheiden aus dem DMP, Daten vorangehenden Dokumentationen zugeordnet werden. Auf diese Weise können Analysen durchgeführt werden, ohne die Identität der Patienten preiszugeben.

Für die Auswertung der DMPs in Bayern wurde innerhalb der KVB von der Gemeinsamen Einrichtung DMP Bayern das „Kompetenzzentrum DMP“ (Center of Competence, CoC DMP) ins Leben gerufen, welches in der Geschäftsstelle der KVB in der Elsenheimerstraße 39, 80687 München ansässig ist. Jenes CoC DMP greift auf die pseudonymisierten Daten

innerhalb einer SQL-Datenbank, dem „Data-Mart“, zu, in der jede Ausprägung der Patientendokumentation durch einen Befehl aufruf- und auswertbar ist. Der Autor war von April 2012 bis April 2013 als Mitglied des CoC DMP bei der Kassenärztlichen Vereinigung angestellt, um die vorliegenden Auswertungen im Einklang mit den bestehenden Datenschutzgesetzen anzufertigen. Die Auswertungen wurden gemeinsam mit dem Statistiker des CoC DMP der Kassenärztlichen Vereinigung, Ewan Donnachie, durchgeführt.

### **2.1.2 Datenerhebung**

Die Einschreibung eines Patienten in das DMP T2DM wird durch die Erhebung der Daten eines Erstdokumentationsbogens finalisiert. Jede weitere Dokumentation wird als Folgedokumentation erhoben. Die Dokumentationsbögen vor eDMP finden sich in der Appendix A.

Derzeit sind die Hausärzte verpflichtet, die im Folgenden genannten Parameter zu dokumentieren. Die Ausprägung, sofern möglich oder angegeben, findet sich in Kursivschrift hinter dem jeweiligen Dokumentationsparameter.

#### **2.1.2.1 Indikationsübergreifende Parameter**

##### **1. Administrative Daten**

Patientenpseudonym, DMP-Fallnummer, Geburtsdatum des Versicherten, Kostenträger (Krankenkassen), Krankenkassen-Nummer, Vertragsarzt-Nummer (LANR), Betriebsstätten-Nummer (BSNR), Erstellungsdatum, Unterschriftsdatum, Geschlecht (*Männlich/Weiblich*)

##### **2. Allgemeine Anamnese- und Befunddaten**

Körpergröße (*in Metern*) (nur bei Erstdokumentation), Körpergewicht (*in Kilogramm*), Blutdruck (*in mmHg*), Raucherstatus (*Ja/Nein*), Serum-Kreatinin (*mg/dl oder  $\mu\text{mol/l}$* )

### **3. Begleiterkrankungen**

Arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, Diabetes mellitus, KHK, pAVK, Schlaganfall, Chronische Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale, COPD (*jeweils: ja/nein*)

### **4. Behandlungsplanung**

Vom Patienten gewünschte Informationsangebote (*Tabakverzicht, Ernährungsberatung, körperliches Training*), Dokumentationsintervall (*quartalsweise, jedes zweite Quartal*), Nächste Dokumentationserstellung geplant am (*Datum*)

#### **2.1.2.2 Spezifische Dokumentationsdaten des DMP für Diabetes mellitus Typ 2**

##### **1. Anamnese und Befunddaten**

HbA1c-Wert (*Ausprägung in %*), pathologische Urin-Albumin-Ausscheidung (*Nicht untersucht/Ja/Nein*), Fußstatus: Pulsstatus (*Unauffällig/Auffällig/Nicht erhoben*), Fußstatus: Sensibilitätsprüfung (*Unauffällig/Auffällig/Nicht erhoben*), Fußstatus: Wagner Stadium (*0 – 5*), Fußstatus: Armstrong-Klassifikation (*A – D*), Diabetische Nephropathie, Diabetische Neuropathie, Diabetische Retinopathie (*jeweils: Ja/Nein*)

##### **2. Relevante Ereignisse**

Nierenersatztherapie, Erblindung, Amputation, Herzinfarkt (*jeweils: Ja/Nein*), schwere Hypoglykämien seit der letzten Dokumentation, Stationäre notfallmäßige Behandlungen wegen Diabetes mellitus seit der letzten Dokumentation (*jeweils: Anzahl*)

##### **3. Medikation:**

Insulin oder Insulin-Analoga (*Ja/Nein*), Glibenclamid, Metformin (*Ja/Nein/Kontraindikation*), sonstige orale antidiabetische Medikation (*Ja/Nein*), Thrombozytenaggregationshemmer, Betablocker, ACE-Hemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) (*jeweils: Ja/Nein/Kontraindikation*), Sonstige antihypertensive Medikation (*Ja/Nein*)

#### 4. Schulung

Diabetesschulung empfohlen, Hypertonie-Schulung empfohlen (*jeweils: Ja/Nein*), Diabetes-Schulung seit der letzten Dokumentation wahrgenommen, Hypertonie-Schulung seit der letzten Dokumentation wahrgenommen (*jeweils: Ja/Nein/War aktuell nicht möglich/ Bei der letzten Dokumentation keine Schulung empfohlen*)

#### 5. Behandlungsplanung

Zielvereinbarung HbA1c (*Aktuellen Wert: Halten/Senken/Anheben*), Ophtalmologische Netzhautuntersuchung (*Durchgeführt/Nicht durchgeführt/Veranlasst*), Diabetesbezogene Über- bzw. Einweisung veranlasst (*Nein/Zur qualifizierten Einrichtung für das diabetische Fußsyndrom/ Zum diabetologisch qualifizierten Arzt bzw. zur diabetologisch qualifizierten Einrichtung/ Sonstige*)

#### 2.1.3 Besonderheiten durch den Wechsel auf eDMP

Wie unter dem Punkt ‚1.2.2.5 Dokumentation‘ bereits erwähnt hatte sich das Dokumentationssystem und die verpflichtenden Dokumentationsparameter im Juli 2008 geändert. Eine elektronische Dokumentation (eDMP) wurde damit in ganz Deutschland verpflichtend. Durch die Dokumentationsumstellung im Juli 2008 kommt es zu einigen Besonderheiten, die bei der Auswertung berücksichtigt werden müssen. Die Wichtigsten werden im Folgenden genannt.

- **Patientengeschlecht:** Das Patientengeschlecht wurde vor der Einführung von eDMP nicht obligatorisch erfasst. Somit existiert innerhalb der Datenbank vor Juli 2008 neben den Kategorien „Männlich“ und „Weiblich“ auch die Kategorie „Unbekannt (keine Angabe gefunden)“. Im Rahmen von eDMP wurde dann die Dokumentation des Patientengeschlechts verpflichtend. Insofern konnte für Patienten, welche auch nach der Umstellung auf eDMP noch am Programm teilgenommen haben, nachträglich für die vorangehenden Jahre eine Geschlechtszugehörigkeit attribuiert werden. Weiterhin existieren sowohl in eDMP als auch zuvor Fehldokumentationen, bei denen in derselben

oder auch in unterschiedlichen Dokumentationen unterschiedliche Geschlechtskategorien angegeben wurden. Jene finden sich in der Datenbank unter „Unbekannt (sowohl „männlich“ als auch „weiblich“ dokumentiert)“.

- **Diagnosedauer:** In der Erstdokumentation vor eDMP wurde über den Parameter „Diabetes bekannt seit ... Jahren“ der Zeitpunkt der Diagnose erfasst. Diese Information ist in eDMP nicht mehr vorhanden. Somit liegt bei Patienten, welche während eDMP eingeschrieben wurden, hierzu keine Information vor.
- **Insulintherapie:** Während vor eDMP noch die Unterscheidung zwischen Normalinsulin (in den Dokumentationen als „Insulin“ bezeichnet) und „Insulinanaloga“ getroffen wurde und auch um das jeweilige Therapieregime ergänzt wurde (*jeweils: ja/intensiviert/nicht intensiviert/Pumpe/nein*), wird diese Unterscheidung im eDMP nicht mehr erhoben. So findet sich dort lediglich die Dokumentation einer etwaigen Insulintherapie im Allgemeinen. Eine Unterscheidung zwischen Analoga oder Humaninsulin wird nicht getroffen. Ebenso wenig findet sich eine Aussage bezüglich des Insulin-Therapieregimes.
- **Orale Medikation:** Vor eDMP wurden Informationen zur oralen antidiabetischen Medikation recht ausführlich erfasst. So fanden sich neben „Glibenclamid“ auch noch die Kategorien „Andere Sulfonylharnstoffe und deren Derivate“, „Glitazone“, „Glinide“, „Biguanide“ und „Glucosidase-Inhibitoren“ (*jeweils: Ja/Nein/Kontraindikation*). Nachdem Metformin das einzig gängige Biguanid in Deutschland darstellt, erfolgte problemlos eine Anpassung der DMP-Datenbank. Neben „Glibenclamid“ und „Metformin“ existiert im eDMP lediglich noch die Kategorie „Sonstige orale antidiabetische Medikation“ (OAD). Zu beachten ist hierbei jedoch, dass neue Medikamente wie GLP-1 Agonisten (z. B. Exantide, Byetta®) aufgrund der parenteralen Applikation nicht unter die Kategorie „orale Antidiabetika“ fallen und somit im eDMP nicht vermerkt werden. Nach Einschätzung des CoC DMP ist der Anteil der Patienten im

DMP, welche solitär mit parenteral applizierter Medikation, bei der es sich nicht um Insulin oder dessen Derivate handelt, äußerst gering.

#### **2.1.4 Dokumentationsproblematik im Jahr 2004**

Vor 2004 existierten die DMPs T2DM und Brustkrebs lediglich im Rahmen einer Pilotphase. Erst 2004 erfolgte in Bayern die flächendeckende Einführung. Dadurch, dass erst Erfahrungen mit dem Dokumentations- und Speichersystem in Arztpraxen und DMP-Datenstelle gesammelt werden mussten, existieren in dieser Zeit gewisse Dokumentationsfehler: So finden sich in der Datenbank Dokumentationen, welche auf das Jahr 2003 rückdatiert wurden und irrtümliche Fehlkennzeichnungen von Erst- als Folgedokumentationen und vice-versa. Besonders betrifft dies das DMP Brustkrebs. Die KVB geht von einer sehr geringen Fehlerquote von 0,1 % aus, jedoch muss dies bei der Beurteilung der Analysen beachtet werden.

#### **2.1.5 Analyse mithilfe eines „Timestamp“**

Im Rahmen von Datenbankkorrekturen und Nachreichung von Dokumentationen kommt es zu marginalen Veränderungen bei allen die Patientenanzahl und die Häufigkeit von Merkmalsausprägungen betreffenden Analysen. Um mit einer konstanten Datenbank zu arbeiten, wird den Analysen ein sogenannter „Timestamp“ hinzugefügt, die die Datenbankstruktur auf den Stand eines bestimmten Tages fixiert. Bei den Analysen zur allgemeinen Entwicklung des DMPs wurde dieser Timestamp auf den 01.05.2012 festgesetzt. Die letzte berücksichtigte Dokumentation ist somit, da zu dieser Zeit noch nicht mit einer vollständigen Einarbeitung der Informationen des ersten Quartales 2012 in die Datenbank zu rechnen war, die des vierten Quartales 2011. Bei der Kohortenanalyse bezüglich der HbA1c-Variabilität nach Beginn einer Insulintherapie wurde der Timestamp auf den 16.06.2014 festgesetzt.

### **2.1.6 Ausscheidende Patienten**

Da für aus dem DMP ausscheidende Patienten (im Folgenden „Dropout“ genannt), keine Dokumentationsform existiert, sind Gründe für jenes Ausscheiden aus der Datenbank nicht zu eruieren. Mögliche Ursachen können Austritt aufgrund von Widerruf zur Teilnahmeerklärung, Noncompliance (ein Patient, für welchen innerhalb von zwei Quartalen keine Dokumentation erstellt wird, scheidet automatisch aus dem DMP aus), Umzug oder auch Tod sein. Es ist somit vorstellbar, dass Dropouts ein älteres und kränkeres Patientenkollektiv darstellen.

## **2.2 Methodik**

Die Analysen der vorliegenden Arbeit basieren auf den Datensätzen der von koordinierenden Ärzten ins System der DMP-Koordinierungsstelle eingepflegten Dokumentationen. Auf die Erhebung dieser Daten wurde bereits im vorangehenden Abschnitt eingegangen. Im Folgenden wird nun die Methodik im Umgang mit diesen Daten erst für die Analyse der offenen DMP-Kohorte, welche sich deskriptiv mit den Charakteristika aller im DMP T2DM eingeschriebenen Patienten befasst, beschrieben; anschließend wird separat auf das Vorgehen bei Analyse der geschlossenen Kohorte zur HbA1c-Variabilität eingegangen.

### **2.2.1 Analyse der Gesamtgruppe: die offene Kohorte**

#### **2.2.1.1 Zeitraum der Auswertungen**

Die Auswertungen erstrecken sich über des Zeitraum des ersten Halbjahres 2004 bis zum Ende des Jahres 2011.

#### **2.2.1.2 Instrumente**

Der Zugriff auf die DMP-Datenbank erfolgte über die Datenbanksprache PL/SQL und der Software SQL-Developer® der Firma Oracle®. Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit dem von der Firma Microsoft® vertriebenen Programm Microsoft Excel®. Die graphische Aufarbeitung der Ergebnisse erfolgte durch das von der Firma Apple® vertriebene Programm Numbers®.

### **2.2.1.3 Auswertung nach Halbjahr**

Wie erwähnt werden die Dokumentationen einiger Patienten entweder quartalsweise oder jedes zweite Quartal erhoben. Um dieser Problematik Rechnung zu tragen wurde folgendes Procedere entwickelt: Die vorgenommenen Auswertungen basieren auf Halbjahresdaten. Sollten innerhalb eines Halbjahres mehrere Dokumentationen eines Patienten vorliegen, wurde die jeweils spätere Dokumentation für die Analyse herangezogen.

### **2.2.1.4 Analyse der teilnehmenden Ärzte**

Jeder am DMP teilnehmende Arzt ist durch eine eigene Kennnummer individuell identifizierbar. Jede dieser Kennnummern ist einer sogenannten „Fachgruppennummer“ zugeordnet, welche die Funktion und Fachbezeichnung als Vertragsarzt der KVB codiert.

Die Fachnummern für folgende Arztbezeichnungen wurde erfasst:

- Hausärzte (auch hausärztlich tätige Internisten)
- Fachärzte für Innere Medizin
- Fachärzte für Endokrinologie
- Ärzte mit Schwerpunktbezeichnung „Diabetologie“

Alle hier nicht genannten koordinierenden Ärzte wurden für die Analyse unter der Gruppe „sonstige koordinierende Fachärzte“ zusammengefasst. Bei diesen handelt es sich beispielsweise um fachärztlich tätige Internisten mit Schwerpunkt Nephrologie, welche in einem Dialysezentrum arbeiten. Auch sogenannte nicht hausärztlich tätige Ärzte ohne Facharzt mit besonderer diabetologischer Qualifikation fallen unter diese Kategorie (Hellmann et al., 2014). Die Fachärzte für Innere Medizin, Endokrinologie und Ärzte mit Zusatzbezeichnung und Tätigkeitsschwerpunkt Diabetologie wurden aufgrund häufiger Tätigkeits- und Qualifikationsüberschneidung in einer Gruppe zusammengefasst.

### **2.2.1.5 Statistische Analyse der offenen Kohorte**

Für die Analysen der Patientenmerkmale wurden die bereits genannten, in der Datenbank gespeicherten, Dokumentationsparameter abgefragt und gemäß ihrer Ausprägung und/ oder Anzahl nach Halbjahr angetragen. Je nach Fragestellung und Eignung wurden einzelne Ausprägungen gruppiert (Alter, Geschlecht, Höhe des HbA1c-Wertes, Raucherstatus, Schulung, Parameter zur medikamentösen Therapie).

### **2.2.2 Analyse zur HbA1c-Variabilität: die geschlossene Kohorte**

#### **2.2.2.1 Beobachtungszeitraum**

Die für die Auswertung herangezogenen Daten schließen den Zeitraum der Jahre 2004 bis 2013 ein.

#### **2.2.2.2 Kohortenbildung**

Um die ausführliche Erstdokumentation vor der Einführung von eDMP zu nutzen, wurden alle Patienten eingeschlossen, welche vor Juli 2008 ins DMP T2DM eingeschrieben worden sind. Dies ergab insgesamt 406.356 Patienten, von denen 148.132 Patienten eine dokumentierte Behandlung mit Insulin aufwiesen. Da man nur Patienten in die Analyse einbeziehen wollte, welche während der DMP-Teilnahme eine Neuverordnung von Insulin erhielten, wurden ausschließlich Patienten ausgewählt, die nach Einschreibung mindestens 6 Monate ohne Insulin behandelt wurden. Weiterhin sollte der Beginn der Insulintherapie vor Juli 2008 dokumentiert worden sein, um einen adäquaten Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren zu gewährleisten. Diese Maßnahme sollte eine bessere Vergleichbarkeit sicherstellen. Da es sich bei DMP-Daten um Routinedaten aus der Regelversorgung handelt, wurden weitere Kriterien eingeführt, um ein für die Analyse adäquates und plausibles Kollektiv von Patienten mit einer Insulintherapie zu bilden: Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn sie bei Insulinverordnung (Baseline) einen HbA1c-Wert von weniger als 6,5 % vorwiesen oder wenn der HbA1c-Wert bei Baseline niedriger als 7,5 % war, ohne dass gleichzeitig die Einnahme eines oralen Antidiabetikums dokumentiert wurde. Bei Routinedaten wie der DMP-Datenbank ist es häufig notwendig, eine gewisse Datenselektion zu treffen, um den Anteil an

Fehldokumentationen zu verringern. Jene Kriterien wurden eingeführt, um Patienten auszuwählen, bei denen laut Leitlinie eine Behandlung mit Insulin theoretisch indiziert war, um somit ein einheitliches Patientenkollektiv zu bilden. Somit erlaubt auch das Ergebnis der Analysen Hinweise auf Handlungsempfehlungen für eben jenes Kollektiv.

Gemäß oben genannten Kriterien wurde schließlich die finale Kohorte von 13.777 Patienten gebildet.

### **2.2.2.3 Outcomes**

Als Outcome wurden vier Outcomes festgesetzt: nicht-letale Myokardinfarkte, nicht-letale Apoplexien, notfallmäßige diabetesbezogene stationäre Einweisungen und schwere Hypoglykämien. Letale Ereignisse können wegen des Fehlens einer Dropout-Dokumentation nicht im DMP erfasst werden. Herzinfarkt und Apoplexien wurden als Erstinzidenz dieser Ereignisse definiert. Dies ist letztlich durch die Struktur der DMP-Dokumentation begründet; „Schlaganfall“ ist im DMP T2DM als Vorerkrankung eines Patienten dokumentiert. Ein einzelnes Ereignis führt zu einer automatischen Kennzeichnung von „Schlaganfall“ in jeder anschließenden Folgedokumentation als Vorerkrankung. Bei „Herzinfarkten“ verhält es sich umgekehrt: nur seit der letzten Dokumentation neu aufgetretene Myokardinfarkte sollten dokumentiert werden. Da interne Analysen gezeigt haben, dass jene Vorgaben nicht zuverlässig umgesetzt wurden, ging nur das jeweilige Erstereignis als zuverlässiger Parameter in die Analyse ein.

Schwere Hypoglykämien sind im DMP als Hypoglykämien, die ärztliche Behandlung erfordern, definiert. Notfallmäßige stationäre Einweisungen sind im DMP als ungeplante Hospitalisierungen aufgrund diabetesbezogener Komplikationen definiert. Der Beobachtungszeitraum wurde für jedes der vier Outcomes als die Zeit zwischen der Erstdokumentation einer Insulintherapie und dem Ende der Follow-up-Periode oder der letzten Dokumentation vor dem Eintritt des jeweiligen Events definiert.

#### 2.2.2.4 HbA1c-Variabilität

Frühere Studien haben die HbA1c-Variabilität als die Standardabweichung (standard deviation, SD) aller HbA1c-Werte während des Beobachtungszeitraumes, korrigiert nach Anzahl der Messwerte, definiert (Hsu et al., 2012; Luk et al., 2013; Penno et al., 2013a). Dieser Ansatz weist zwei Hauptproblematiken auf. Zum einen wird hierbei der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Messungen nicht berücksichtigt, wodurch möglicherweise falsche Schlussfolgerungen getroffen werden könnten. Zweitens, sofern nur wenige Messwerte pro Patient vorhanden sind, ist die Validität und der Interpretationswert der SD in Frage zu stellen. Basierend auf der quadrierten Abweichung zum Mittelwert der zugrundeliegenden Messungen in der Berechnung der SD scheinen so größere Unterschiede amplifiziert zu werden ( $s = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$ ).

Während dieser Ansatz nach entsprechender Adjustierung auf die Häufigkeit und den zeitlichen Abstand der HbA1c-Messung in jenen Studien durchaus legitim und aussagekräftig ist, erlaubt die recht hohe Frequenz und Regelmäßigkeit der HbA1c-Messungen in der DMP-Datenbank eine Weiterentwicklung der bisherigen Definition von HbA1c-Variabilität.

Die vorliegende Studie definiert die HbA1c-Variabilität bezugnehmend auf die Differenz der HbA1c-Werte (in Prozentpunkten) von aufeinanderfolgenden Messungen. Diese Unterschiede werden auf den zeitlichen Messabstand von drei Monaten skaliert, um die Änderungsrate des HbA1c zu erhalten. Dies kann als gleichwertig mit der Veränderung des HbA1c-Wertes in Prozentpunkten über einen Zeitraum von drei Monaten interpretieren werden. Zum Beispiel wird eine Abnahme von 1 % innerhalb eines Quartals als äquivalent zu einer Abnahme von 2 % über 2 Quartale gesehen. Zur Verbesserung der Datenqualität sind Messwerte als unzuverlässig gewertet worden, wenn die Zeitdifferenz zwischen den HbA1c-Messungen weniger als eine Woche oder mehr als sechs Monate war oder wenn die durchschnittliche Änderungsrate des HbA1c-Wertes innerhalb des Beobachtungszeitraumes  $\geq 3$  % betrug. Damit erhielt man für jeden Patienten zahlreiche Differenzen zwischen den einzelnen HbA1c-Werten, welche den Verlauf der HbA1c-Variabilität im Beobachtungszeitraum beschreiben. Ähnlich wie in früheren Studien wurde der Mittelwert der Differenzen zwischen dem HbA1c-

Wert bei der Erstverordnung von Insulin und dem HbA1c-Wert bei Eintreten des jeweiligen Outcomes als ein Maß der durchschnittlichen HbA1c- Variabilität angesetzt.

Zur besseren Veranschaulichung diene folgendes Beispiel: Der Musterpatient Herr M. wurde 2006 ins DMP eingeschrieben und hat zunächst nur orale antidiabetische Medikation erhalten. Am 03.12.2011 betrug sein HbA1c 8,0 % und Herr M. wurde schließlich auf Insulin eingestellt. Im Juni 2012 erlitt Patient M. schließlich einen Herzinfarkt; sein Hausarzt vermerkt den stattgehabten Myokardinfarkt in der nächsten DMP-Dokumentation.

Für die Analyse zur Assoziation von HbA1c-Variabilität und Myokardinfarkten werden nun die Unterschiede der aufeinanderfolgenden HbA1c-Messungen zwischen dem HbA1c-Wert bei Therapiebeginn mit Insulin und dem letzten dokumentierten HbA1c-Wert vor Eintreten des Myokardinfarkts (6,1 % am 02.06.2012) berechnet, zur Vereinheitlichung auf 90 Tage skaliert und deren Mittelwert gebildet, so dass sich für Herrn M. eine mittlere HbA1c-Variabilität von 0,95 Prozentpunkten pro Quartal für den Beobachtungszeitraum Dezember 2011 bis Juni 2012 ergibt.

Im September 2012 musste Herr M. schließlich wegen einer schweren Hypoglykämie vom Notarzt behandelt werden; auch die schwere Hypoglykämie wird beim nächsten DMP-Termin dokumentiert.

Nun werden für Analyse zur Assoziation von HbA1c-Variabilität und schweren Hypoglykämien die Unterschiede aller HbA1c-Messungen zwischen der Erstverordnung von Insulin und dem Eintreten der schweren Hypoglykämie berechnet (7,9 % am 15.09.2012), auf 90 Tage skaliert und wiederum der Mittelwert gebildet. Es ergibt sich nun für diese Fragestellung eine mittlere HbA1c-Variabilität über den Beobachtungszeitraum Dezember 2011 bis September 2012 von 1,16 Prozentpunkten pro Quartal.

Für die Fragestellung zur Assoziation von HbA1c-Variabilität und Myokardinfarkten geht nun die mittlere Variabilität von 0,95 Prozentpunkten pro Quartal, für die zur Assoziation von HbA1c-Variabilität und schweren Hypoglykämien die mittlere Variabilität von 1,16 Prozentpunkten pro Quartal ein. Die genauen Daten und Formeln zur Berechnung der mittleren HbA1c-Variabilität finden sich in der nachfolgenden Tabelle 2.

Datum t:	03.12.2011	10.03.2012	03.06.2012	15.09.2012
HbA1c (in %)	8,0	7,2	6,1	7,9
$\Delta\text{HbA1c}$ (in %)		0,8	1,1	1,8
$\Delta t$ (in Tagen)		98	85	104
$d = 90 \cdot \frac{(\Delta\text{HbA1c})}{\Delta t}$		0,7	1,2	1,6
$d^m = \frac{\sum d}{n}$			0,95	1,16

d: HbA1c-Variabilität zwischen zwei Messungen, auf einen Abstand von 90 Tagen skaliert (in Prozentpunkten)  
d<sup>m</sup>: mittlere HbA1c-Variabilität seit Erstverordnung von Insulin, auf einen Abstand von 90 Tagen skaliert (in Prozentpunkten)

**Tabelle 2:** Mathematische Formeln und HbA1c-Werte zur Berechnung der mittleren HbA1c-Variabilität eines Musterpatienten Herrn M.

### 2.2.2.5 Statistische Analyse zur HbA1c-Variabilität in der geschlossenen Kohorte

Für jedes Ereignis wurden separate Cox-Modelle (cox proportional hazard models) berechnet, um die Zunahme des Risikos für die jeweiligen Outcomes in Abhängigkeit der HbA1c-Variabilität zu beurteilen. Die Modelle wurden für folgende potenzielle Confounder adjustiert: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, HbA1c bei Baseline, Zeit seit Diagnosestellung, KHK, pAVK, diabetische Folgeerkrankungen, Zustand nach Myokardinfarkt, Zustand nach Schlaganfall und Zustand nach Diabetes-bezogener notfallmäßiger stationärer Behandlung. Nichtlineare Effekte wurden mittels p-Splines<sup>8</sup> geschätzt und graphisch dargestellt.

Für die Analyse der einzelnen Outcomes wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei welchen das jeweilige Ereignis bereits vor Baseline dokumentiert worden war. Weiterhin war es nötig, diejenigen Patienten auszuschließen, bei welchen das jeweilige Outcome im selben Datensatz wie die Erstdokumentation von Insulin vermerkt worden war, da nicht ersichtlich gewesen wäre, ob das Ereignis vor oder nach Therapiebeginn eingetreten war.

Die nichtlinearen partiellen Hazard-Ratios aus den Cox-Regressionsmodellen sind bei alleiniger Betrachtung für den Anwender nicht unmittelbar interpretierbar. Um die klinische Interpretation zu erleichtern, wurden aus den Cox-Regressionsmodellen adjustierte Survivalkurven berechnet, indem man die hypothetische durchschnittliche HbA1c-Variabilität

<sup>8</sup> Penalized B-Splines: Eilers, P. H. and Marx, B. D. (1996) 'Flexible smoothing with B-splines and penalties', Statistical science, pp. 89-102.

eines jeden Patienten jeweils als "niedrig" (0,5 %), "erhöht" (1 %) und "hoch" (1,5 %) festsetzte. Konfidenzintervalle wurden mittels 100 Bootstrap Samples geschätzt (Makuch, 1982; Therneau und Grambsch, 2000). Die modellbasierten bereinigten Survival-Kurven wurden mit den nicht-adjustierten Kaplan-Meier-Schätzungen aus den ursprüngliche Daten verglichen.

Die Cox Regressions Modelle wurde unter Verwendung des Statistikprogrammes R (Bates et al., 2009) mit dem Erweiterungspaket „survival“ berechnet.

Die Entwicklung des neuen Definitionsansatzes für die HbA1c-Variabilität inklusive der statistischen Analysen wurden mit Unterstützung des Statistikers der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns, Herrn Ewan Donnachie, durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

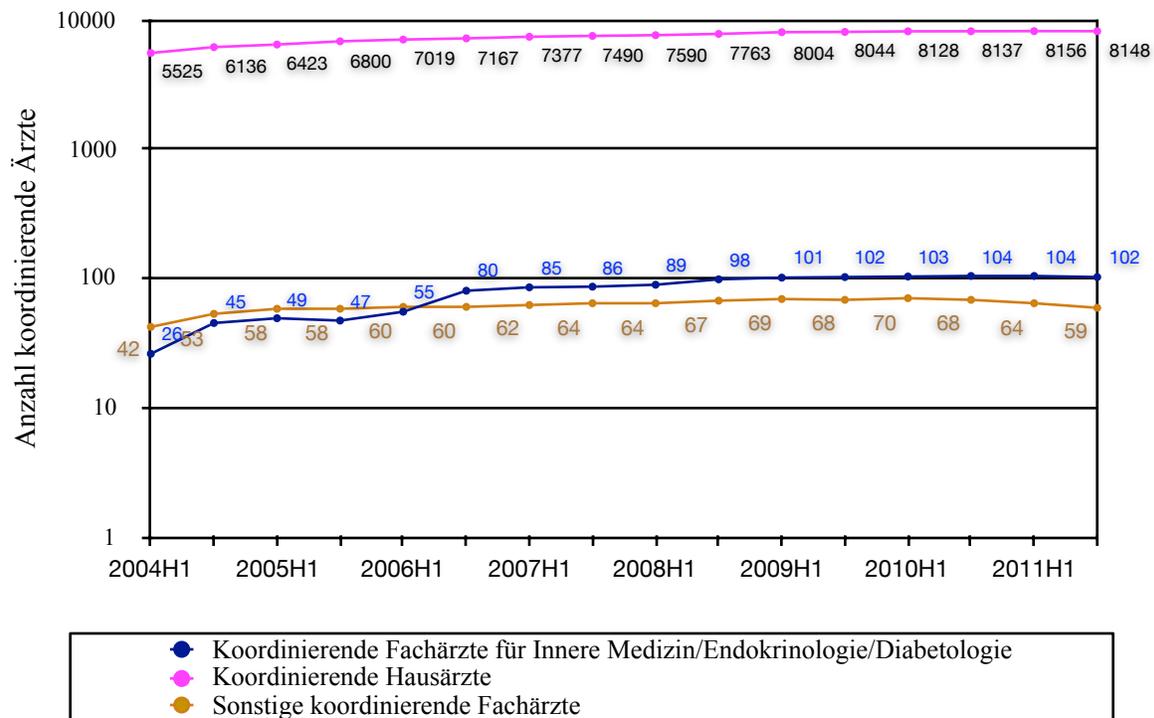
Im Folgenden werden zuerst die Ergebnisse der Auswertung der offenen Gesamtkohorte präsentiert, um anschließend die der Kohortenanalyse zur HbA1c-Variabilität aufzuzeigen. An geeigneter Stelle werden Abbildungen verwendet, um eindruckliche Ergebnisse des Verlaufs besser zu illustrieren. Die Diskussion der Resultate folgt im Anschluss.

#### 3.1 Gesamtgruppe: die offene Kohorte

Erst wird die Fallzahlen der koordinierenden Vertragsärzte und deren Fachgruppenzuordnung aufgezeigt. Im Anschluss erfolgt die Analyse des Patientenkollektives.

##### 3.1.1 Ergebnisse der Fachgruppenanalyse

Es ist ein Anstieg der Kurven bis zum ersten Halbjahr 2011 zu verzeichnen, welche anschließend gering abfällt.



**Abbildung 4:** Entwicklung der Anzahl der koordinierenden Vertragsärzte am DMP Diabetes mellitus Typ 2 in Bayern nach Fachgruppen und Halbjahr

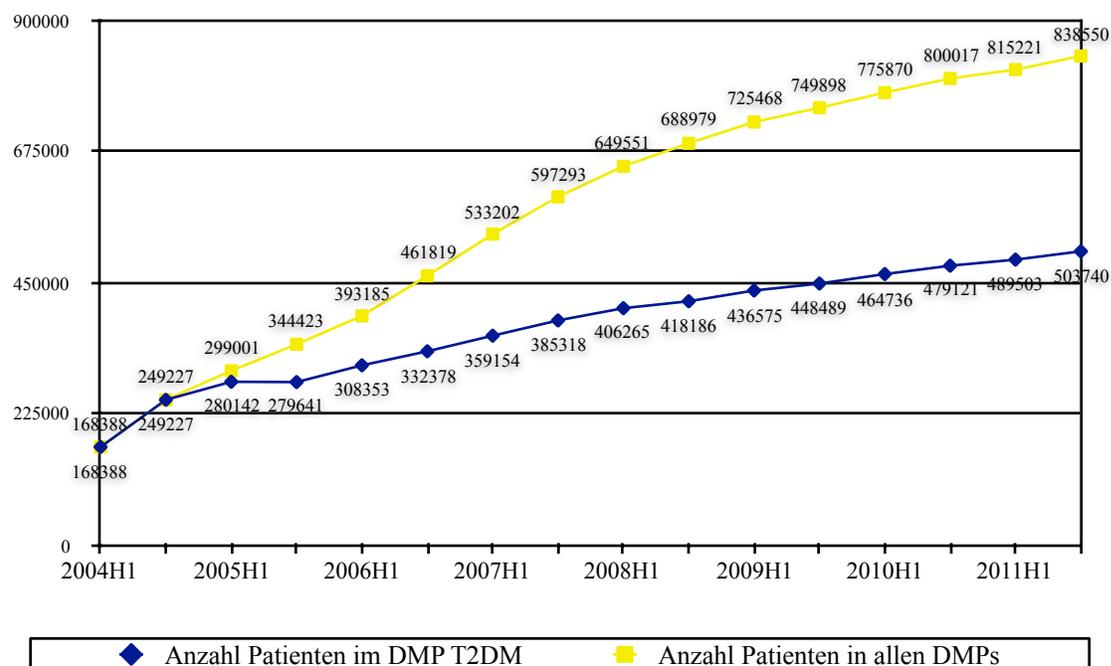
Hausärzte stellen einen Anteil von über 97 % aller koordinierenden Ärzte im DMP T2DM dar. Im ersten Halbjahr 2004 nahmen 5593 Vertragsärzte im Vergleich zu 8309 Vertragsärzten im zweiten Halbjahr 2011 teil. Dies entspricht einer initialen Teilnahme von 67,3 % im Vergleich zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

### 3.1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Zunächst wird die Entwicklung der Fallzahlen des Patientenkollektivs im DMP T2DM analysiert, um jenes anschließend nach Patientencharakteristika zu untersuchen. Anschließend erfolgt eine Darstellung der Therapiemodalitäten.

#### 3.1.2.1 Entwicklung der Fallzahlen

Es ist ein kontinuierlicher Anstieg der Anzahl aller eingeschriebenen Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum zu verzeichnen. Abbildung 5 illustriert hierbei den zeitlichen Verlauf.



**Abbildung 5:** Entwicklung der Anzahl der teilnehmenden Patienten am DMP Diabetes mellitus Typ 2 und über alle DMPs nach Halbjahr

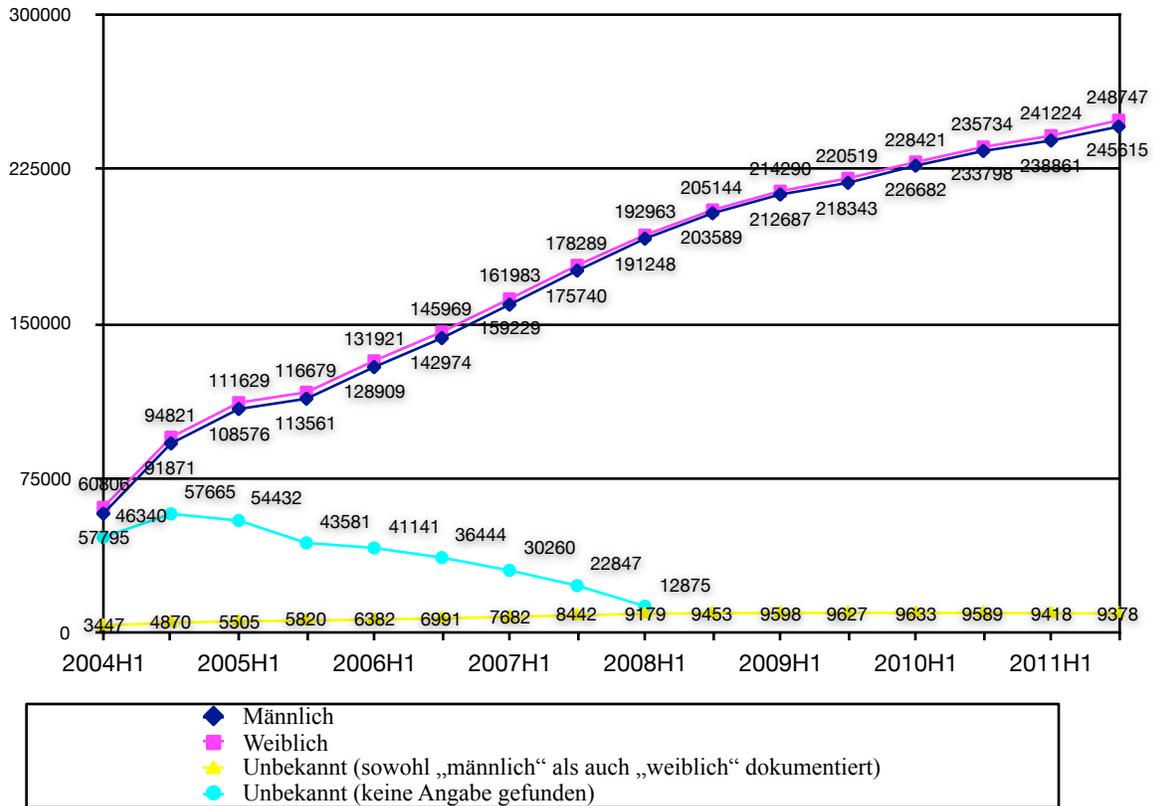
	<b>DMP T2DM</b>	<b>alle DMPs</b>
<b>2004H1</b>	168388 (100 %)	168388
<b>2004H2</b>	249227 (100 %)	249227
<b>2005H1</b>	280142 (93,7 %)	299001
<b>2005H2</b>	279641 (81,2 %)	344423
<b>2006H1</b>	308353 (78,4 %)	393185
<b>2006H2</b>	332378 (72,0 %)	461819
<b>2007H1</b>	359154 (67,4 %)	533202
<b>2007H2</b>	385318 (64,5 %)	597293
<b>2008H1</b>	406265 (62,5 %)	649551
<b>2008H2</b>	418186 (60,7 %)	688979
<b>2009H1</b>	436575 (60,2 %)	725468
<b>2009H2</b>	448489 (59,8 %)	749898
<b>2010H1</b>	464736 (59,9 %)	775870
<b>2010H2</b>	479121 (59,9 %)	800017
<b>2011H1</b>	489503 (60,0 %)	815221
<b>2011H2</b>	503740 (60,1 %)	838550

**Tabelle 3:** Entwicklung der Anzahl der teilnehmenden Patienten am DMP Diabetes mellitus Typ 2 und über alle DMPs nach Halbjahr

Im Jahr 2004 entsprach die Anzahl der Patienten im DMP T2DM der Gesamtanzahl der Patienten. Durch den Programmstart des DMP KHK im ersten Halbjahr 2005 kommt es zur Dissoziation der Kurven. Einzig innerhalb des Programmjahres 2005 kommt es zu einer geringfügigen Verminderung der Patientenanzahl im DMP T2DM um 501 Patienten von 280142 auf 279641, anschließend setzt sich das Wachstum jedoch wieder fort. Während im ersten Halbjahr 2004 noch 168388 Patienten am DMP teilgenommen haben, sind es zum Ende des Beobachtungszeitraumes 503740. Dies entspricht einer Erhöhung auf knapp das Dreifache des Ausgangswertes (299 %). Über alle DMPs betrachtet zeigt sich eine Erhöhung von 168388 auf 838550 Patienten, entsprechend einer Erhöhung auf beinahe das fünffache (497 %) des Ausgangswertes.

### 3.1.2.2 Analyse nach Patientenmerkmalen

#### 3.1.2.2.1 Differenzierung nach Geschlecht



**Abbildung 6:** Entwicklung der Anzahl der teilnehmenden Patienten am DMP Diabetes mellitus Typ 2 nach Geschlechtszugehörigkeit und Halbjahr

Der Anteil weiblicher Patienten an den Patienten mit bekanntem Geschlecht liegt zu Beginn des DMP T2DM um 1,3 % über dem Anteil an männlichen Patienten, wenn man hierfür lediglich die Datensätze mit bekanntem Geschlecht in die Kalkulation einbezieht. Der Anteil der Männer steigt beinahe kontinuierlich an. Am Ende des Beobachtungszeitraumes beträgt der Unterschied zwischen den Geschlechtern lediglich 0,3 %. Der Anteil der Patienten in der Kategorie „Unbekannt (keine Angabe gefunden)“ nimmt in allen Datensätzen kontinuierlich ab (2004H1: 27,5 %; 2008H1: 3,2 %) und verschwindet mit dem zweiten Halbjahr 2008. Die absolute Anzahl der Patienten der Kategorie „Unbekannt (sowohl „männlich“ als auch „weiblich“ dokumentiert)“ nimmt kontinuierlich bis zum ersten Halbjahr 2010 zu und anschließend kontinuierlich ab. Er liegt bei etwa 2 % aller Dokumentationen.

### 3.1.2.2.2 Altersstruktur

Da die Trends der Verbreiterung und Verschmälerung sich relativ regelmäßig über die Quartale hinweg fortsetzen, werden im Folgenden das zweite Halbjahr 2005 und das zweite Halbjahr des Jahres 2011 miteinander verglichen. Ersteres wurde als erstes Halbjahr nach der Einschreibungswelle zu Beginn des DMP T2DM gewählt, ab welchem die Anzahl der neu eingeschriebenen Patienten eine gewisse Sättigung erreicht hatte, Letzteres da es dem letzten Halbjahr der Analysen entspricht.

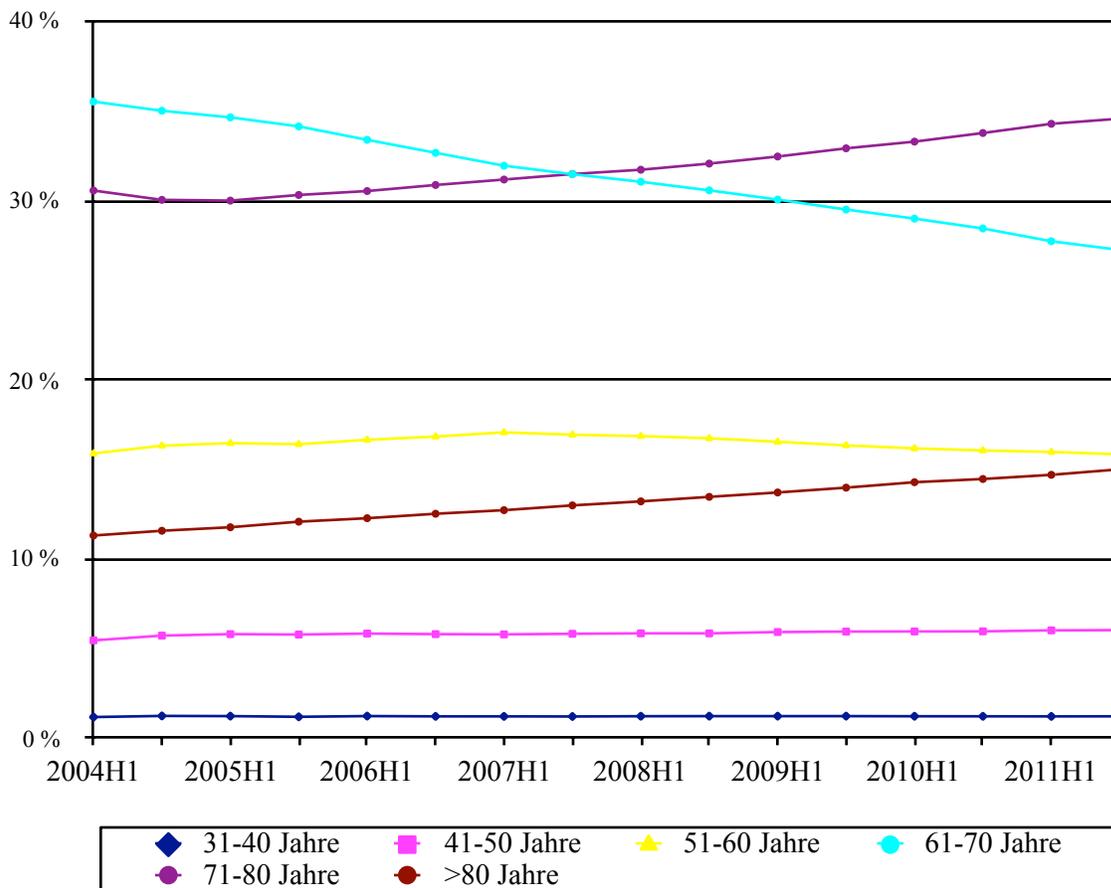


Abbildung 7: Anteilige Altersgruppenentwicklung der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2 nach Halbjahr

Die Graphik dient hierbei der Illustration der in der nachfolgenden Tabelle dargestellten Zahlen.

	Gesamt	Anteil 31-40 J.	Anteil 41-50 J.	Anteil 51-60 J.	Anteil 61-70 J.	Anteil 71-80 J.	Anteil >80 J.
2004H1	165707	1,2 %	5,5 %	15,9 %	35,5 %	30,6 %	11,3 %
2004H2	245270	1,3 %	5,7 %	16,3 %	35,0 %	30,0 %	11,6 %
2005H1	275835	1,3 %	5,8 %	16,5 %	34,6 %	30,0 %	11,8 %
2005H2	275589	1,2 %	5,8 %	16,4 %	34,1 %	30,3 %	12,1 %
2006H1	304090	1,3 %	5,9 %	16,7 %	33,4 %	30,5 %	12,3 %
2006H2	327941	1,2 %	5,8 %	16,8 %	32,7 %	30,9 %	12,5 %
2007H1	354445	1,2 %	5,8 %	17,1 %	31,9 %	31,2 %	12,7 %
2007H2	380475	1,2 %	5,8 %	16,9 %	31,5 %	31,5 %	13,0 %
2008H1	401295	1,2 %	5,9 %	16,9 %	31,1 %	31,7 %	13,2 %
2008H2	413225	1,3 %	5,9 %	16,7 %	30,6 %	32,1 %	13,5 %
2009H1	431548	1,3 %	5,9 %	16,6 %	30,1 %	32,5 %	13,7 %
2009H2	443489	1,3 %	6,0 %	16,4 %	29,5 %	32,9 %	14,0 %
2010H1	459683	1,2 %	6,0 %	16,2 %	29,0 %	33,3 %	14,3 %
2010H2	474059	1,2 %	6,0 %	16,1 %	28,5 %	33,8 %	14,5 %
2011H1	484499	1,2 %	6,0 %	16,0 %	27,7 %	34,3 %	14,7 %
2011H2	498707	1,2 %	6,1 %	15,9 %	27,3 %	34,6 %	15,0 %

**Tabelle 4:** Anteilige Altersgruppenentwicklung der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2 nach Halbjahr

Es wurden nur Patienten im Alter von 31 Jahren und älter erfasst, da die Anzahl jüngerer Patienten verschwindend gering gegenüber der Gesamtanzahl erschien und es sich teilweise auch um Falscheinschreibungen von T1DM Patienten handeln konnte. Ebenso wurden Fehldokumentationen, bei denen kein Alter angegeben wurde, aus der Auswertung gestrichen, welche jedoch letztlich nur einen äußerst geringen Anteil von weniger als 0,5 % aller Dokumentationen einnahmen.

Es sind folgende Trends erkennbar:

1. Der Anteil an jüngeren Patienten (**31 - 50 Jahre**) bleibt nahezu konstant (2005H2: 7,0 % ; 2011H2: 7,3 %)
2. Auch der Anteil der Patienten im Alter von **51 - 60 Jahren** bleibt recht konstant (2005H2: 16,4 %; 2011H2: 15,8 %).

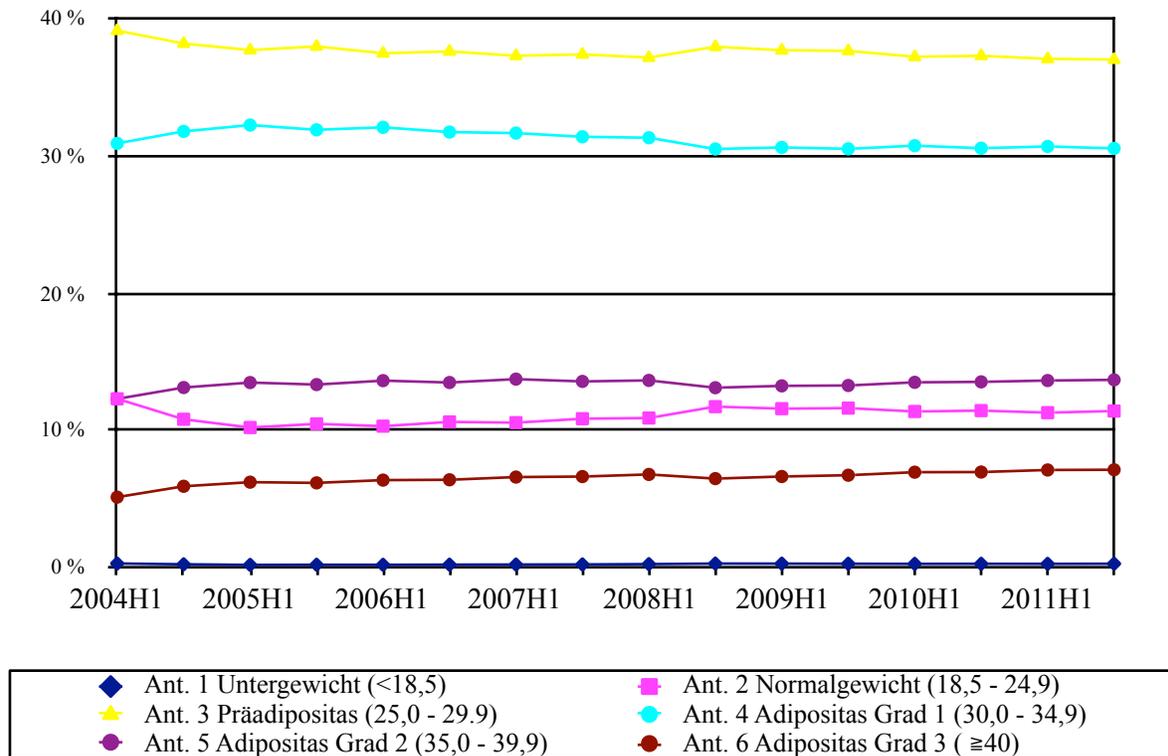
während jedoch

3. der Anteil der Patienten im Alter von **61 - 70 Jahren** von 2005H2: 34,1 % auf 2011H2: 27,2 % deutlich sinkt.

4. In diesem Maße (aus 3.) steigt der Anteil der älteren Patienten im Alter (**71+ Jahre**) von 2005H2: 42,4 % auf 49,6 %.

### 3.1.2.2.3 Body-Mass-Index

In der Einleitung wurde die Bedeutung des Gewichtes in der Pathophysiologie des T2DM erörtert. Im Besonderen ist der erwähnte Body-Mass-Index, in dem das Gewicht in Relation zur Körpergröße gestellt wird, von Bedeutung. Patienten ohne gültige Dokumentation von Größe und Gewicht wurden in der folgenden Auswertung nicht berücksichtigt.



**Abbildung 8:** Entwicklung des Body-Mass-Index der ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 neu eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr

	<b>Gesamt</b>	<b>Unter- gewicht (&lt;18,5)</b>	<b>Normal- gewicht (18,5 - 24,9)</b>	<b>Präadi- positas (25,0 - 29,9)</b>	<b>Adipositas Grad 1 (30,0 - 34,9)</b>	<b>Adipositas Grad 2 (35,0 - 39,9)</b>	<b>Adipositas Grad 3 (≥40)</b>
<b>2004H1</b>	165102	0,3 %	12,3 %	39,1 %	30,9 %	12,3 %	5,1 %
<b>2004H2</b>	213720	0,2 %	10,8 %	38,2 %	31,8 %	13,1 %	5,9 %
<b>2005H1</b>	237020	0,2 %	10,2 %	37,7 %	32,2 %	13,5 %	6,2 %
<b>2005H2</b>	244391	0,2 %	10,5 %	38,0 %	31,9 %	13,3 %	6,2 %
<b>2006H1</b>	274479	0,2 %	10,3 %	37,5 %	32,1 %	13,6 %	6,4 %
<b>2006H2</b>	301106	0,2 %	10,6 %	37,6 %	31,7 %	13,5 %	6,4 %
<b>2007H1</b>	332928	0,2 %	10,6 %	37,3 %	31,6 %	13,7 %	6,6 %
<b>2007H2</b>	363976	0,2 %	10,8 %	37,4 %	31,4 %	13,6 %	6,6 %
<b>2008H1</b>	392691	0,3 %	10,9 %	37,1 %	31,3 %	13,6 %	6,8 %
<b>2008H2</b>	414582	0,3 %	11,7 %	37,9 %	30,5 %	13,1 %	6,5 %
<b>2009H1</b>	432328	0,3 %	11,6 %	37,7 %	30,6 %	13,2 %	6,6 %
<b>2009H2</b>	444379	0,3 %	11,6 %	37,6 %	30,5 %	13,3 %	6,7 %
<b>2010H1</b>	461784	0,3 %	11,4 %	37,2 %	30,7 %	13,5 %	6,9 %
<b>2010H2</b>	477036	0,3 %	11,4 %	37,3 %	30,5 %	13,5 %	7,0 %
<b>2011H1</b>	487520	0,3 %	11,3 %	37,0 %	30,7 %	13,6 %	7,1 %
<b>2011H2</b>	501782	0,3 %	11,4 %	37,0 %	30,5 %	13,7 %	7,1 %

**Tabelle 5:** Anteilige Entwicklung des Body-Mass-Index der ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr

Die Gruppe der untergewichtigen Patienten ist mit einem sehr geringen Anteil repräsentiert. Sie liegt im Schnitt bei ca. 0,3 % des Gesamtkollektivs. Auch die Gruppe der normalgewichtigen Patienten nimmt mit circa 11 % nur einen geringen Anteil ein. Im Laufe der Zeit ist kaum eine Schwankung zwischen den einzelnen Gewichtsuntergruppen zu beobachten. Eine saisonale Veränderung, wie ein Zuwachs des Anteils adipöser Patienten während der Wintermonate zeigt sich nicht.

### 3.1.2.2.4 Analyse des Raucherstatus

Da die Anzahl der Patienten im DMP T2DM kontinuierlich steigt, ist auch eine absolute Erhöhung der Anzahl an Rauchern und Nichtrauchern ersichtlich.

	<b>Patientenanzahl im DMP T2DM</b>	<b>Raucher</b>
<b>2004H1</b>	168388	16546 (9,8 %)
<b>2004H2</b>	249227	25052 (10,1 %)
<b>2005H1</b>	280142	26158 (9,3 %)
<b>2005H2</b>	279641	25029 (9,0 %)
<b>2006H1</b>	308353	27307 (8,9 %)
<b>2006H2</b>	332378	29179 (8,8 %)
<b>2007H1</b>	359154	31100 (8,7 %)
<b>2007H2</b>	385318	33417 (8,7 %)
<b>2008H1</b>	406265	34970 (8,6 %)
<b>2008H2</b>	418186	39826 (9,5 %)
<b>2009H1</b>	436575	41510 (9,5 %)
<b>2009H2</b>	448489	43049 (9,6 %)
<b>2010H1</b>	464736	45195 (9,7 %)
<b>2010H2</b>	479121	47305 (9,9 %)
<b>2011H1</b>	489503	49040 (10,0 %)
<b>2011H2</b>	503740	51334 (10,2 %)

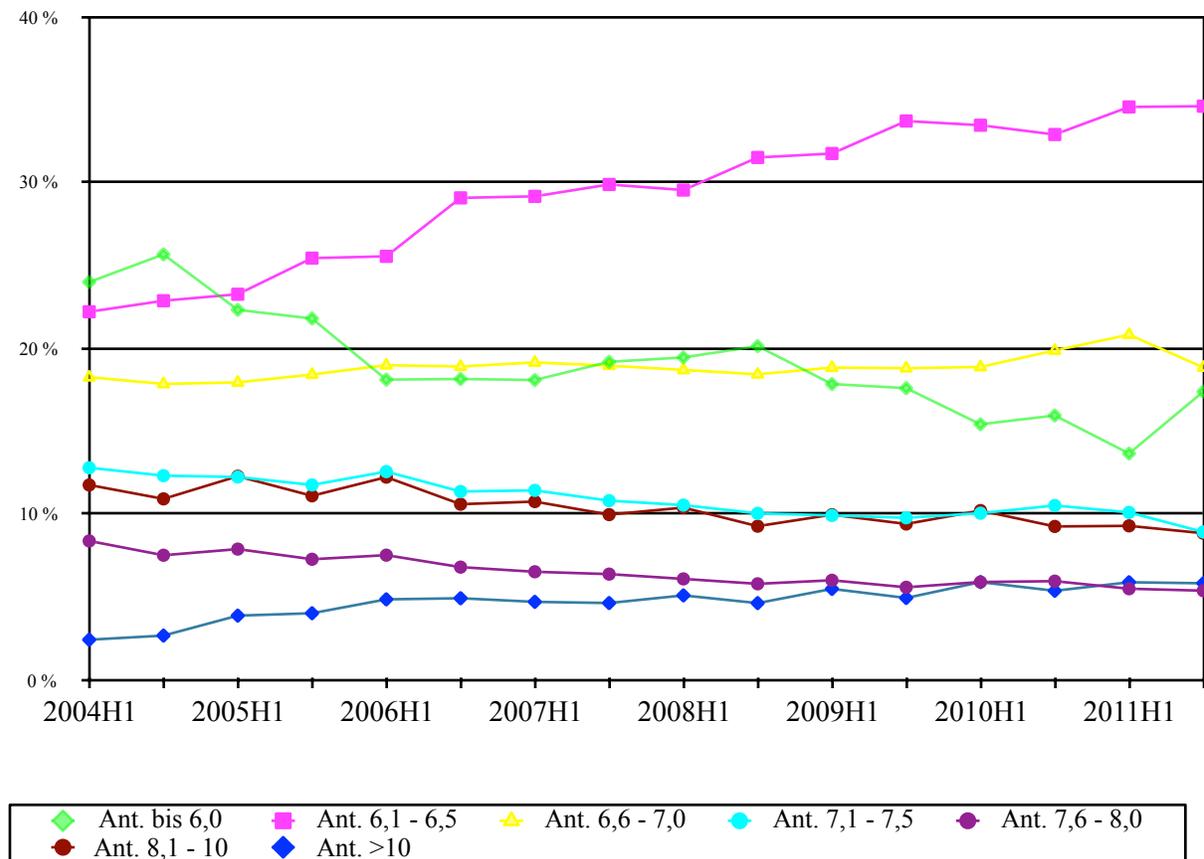
**Tabelle 6:** Rauchende und nicht-rauchende, ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 neu eingeschriebene Patienten nach Halbjahr in absoluten Zahlen und nach Anteil

Der prozentuale Anteil der Raucher hingegen bleibt relativ konstant. Betrug er nach der ersten Einschreibungswelle im Jahr 2004 im ersten Halbjahr des Jahres 2005 9,3 %, sank er bis zum ersten Halbjahr 2008 auf 8,6 % und stieg letztlich bis zum Ende des Jahres 2011 auf 10,2 % an.

### 3.1.2.2.5 Analysen hinsichtlich des HbA1c-Wertes

#### HbA1c-Wert bei Neueinschreibungen

Im Folgenden werden wiederum die Daten des zweiten Halbjahres 2005 und die des zweiten Halbjahres 2011 miteinander verglichen. Ersteres wurde als erstes Halbjahr nach der Einschreibungswelle zu Beginn des DMP T2DM gewählt, ab welchem die Anzahl der neu eingeschriebenen Patienten eine gewisse Sättigung erreicht hatte, Letzteres da es dem letzten Halbjahr der Analysen entspricht.



**Abbildung 9:** Anteilige Entwicklung der HbA1c-Werte der ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 neu eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr

	<b>Gesamt</b>	<b>Ant. bis 6,0 %</b>	<b>Ant. 6,1 - 6,5 %</b>	<b>Ant. 6,6 - 7,0 %</b>	<b>Ant. 7,1 - 7,5 %</b>	<b>Ant. 7,6 - 8,0 %</b>	<b>Ant. 8,1 - 10 %</b>	<b>Ant. &gt;10 %</b>
<b>2004H1</b>	168180	24,0 %	22,2 %	18,3 %	12,8 %	8,4 %	11,8 %	2,4 %
<b>2004H2</b>	103744	25,7 %	22,9 %	17,9 %	12,3 %	7,5 %	10,9 %	2,7 %
<b>2005H1</b>	50742	22,4 %	23,3 %	18,0 %	12,3 %	7,9 %	12,3 %	3,9 %
<b>2005H2</b>	34930	21,8 %	25,5 %	18,4 %	11,8 %	7,3 %	11,1 %	4,0 %
<b>2006H1</b>	35509	18,1 %	25,6 %	19,0 %	12,6 %	7,5 %	12,3 %	4,9 %
<b>2006H2</b>	30037	18,2 %	29,1 %	18,9 %	11,4 %	6,8 %	10,6 %	4,9 %
<b>2007H1</b>	31967	18,1 %	29,2 %	19,2 %	11,5 %	6,5 %	10,8 %	4,7 %
<b>2007H2</b>	33982	19,2 %	29,9 %	19,0 %	10,8 %	6,4 %	10,0 %	4,7 %
<b>2008H1</b>	32054	19,5 %	29,6 %	18,7 %	10,6 %	6,1 %	10,4 %	5,1 %
<b>2008H2</b>	27485	20,2 %	31,5 %	18,5 %	10,1 %	5,8 %	9,3 %	4,7 %
<b>2009H1</b>	30790	17,9 %	31,8 %	18,9 %	9,9 %	6,0 %	10,0 %	5,5 %
<b>2009H2</b>	27013	17,6 %	33,7 %	18,8 %	9,8 %	5,6 %	9,4 %	5,0 %
<b>2010H1</b>	28160	15,4 %	33,5 %	18,9 %	10,1 %	5,9 %	10,2 %	5,9 %
<b>2010H2</b>	28739	16,0 %	32,9 %	19,9 %	10,5 %	6,0 %	9,3 %	5,4 %
<b>2011H1</b>	31024	13,7 %	34,6 %	20,9 %	10,1 %	5,5 %	9,3 %	5,9 %
<b>2011H2</b>	27551	17,4 %	34,6 %	18,9 %	8,9 %	5,4 %	8,9 %	5,9 %

**Tabelle 7:** Anteilige Entwicklung der HbA1c-Werte der ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 neu eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr

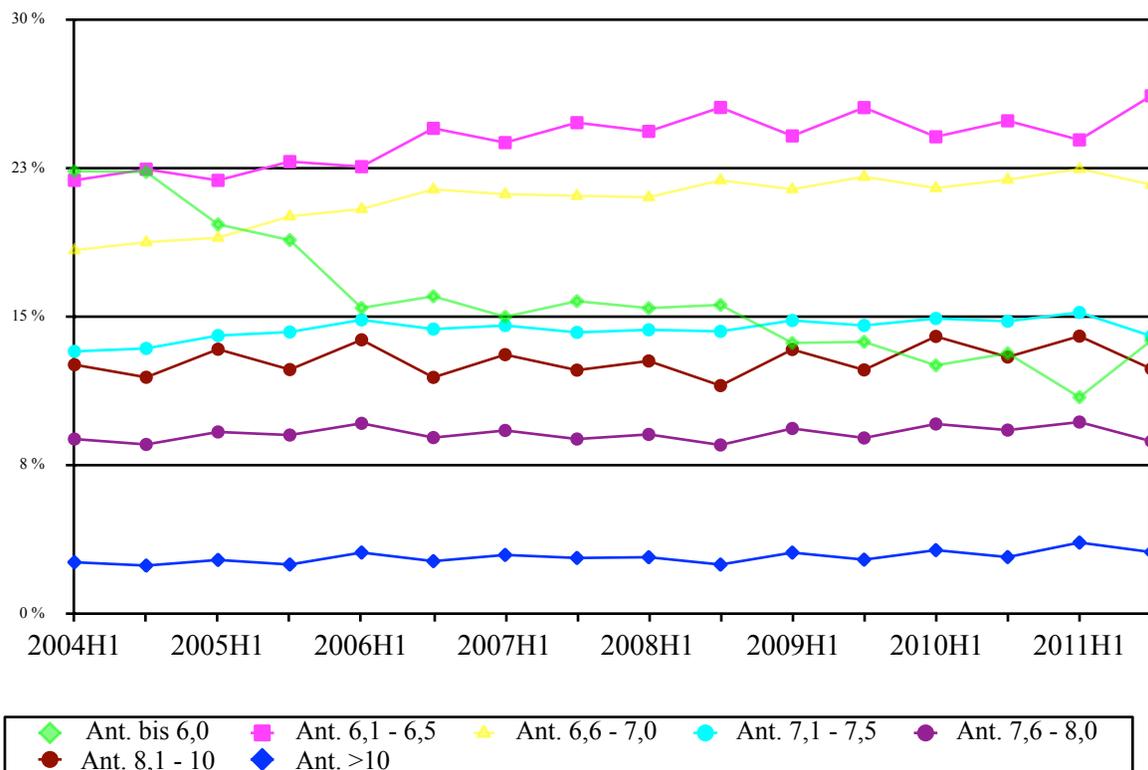
Zur besseren Darstellung der Ergebnisse wird im Folgenden zwischen drei Gruppen unterschieden. Dabei werden die in der Tabelle ersichtlichen Untergruppen in Patienten mit niedrigen ( $\leq 6,5$  %), mittelhohen (6,6 % - 8,0 %) und sehr hohen ( $> 8,0$  %) HbA1c-Werten zusammengefasst.

1. Der Anteil von Patienten mit niedrigen HbA1c-Werten steigt insgesamt gesehen um 4,7 % auf über die Hälfte aller neueingeschriebenen Patienten im DMP T2DM (2005H2: 47,3 %; 2011H2: 52,0 %). Innerhalb dieser Gruppe fällt zusätzlich auf, dass sich der Anteil der mit einem HbA1c von  $\leq 6,0$  % eingeschriebenen Patienten verringert (2005H2: 21,8 %; 2011H2: 17,4 %) während sich die Gruppe der neu eingeschriebenen Patienten mit einem HbA1c von 6,1 % - 6,5 % erhöht (2005H2: 25,5 %; 2011H2: 34,6 %). Die Verteilung dreht sich hier somit um.

2. Der Anteil der neu eingeschriebenen Patienten in den mittelhohen Bereichen sinkt ein wenig (2005H2: 37,5 %; 2011H2: 33,2 %), wobei die Verteilung innerhalb dieser Gruppierung recht konstant bleibt.
3. Auch der Anteil der Patienten mit sehr hohen HbA1c-Werten (> 8,0 %) bleibt relativ konstant (2005H2: 15,1 %; 2011H2: 14,8 %), wobei sich hier wiederum eine weitere Unterteilung als lohnenswert erweist: Es ist zu beobachten, dass der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert zwischen 8,1 % und 10 % um ein Weniges sinkt (2005H2: 11,1 %; 2011H2: 8,9 %), während der Anteil der Patienten mit extremen HbA1c -Werten von > 10% um beinahe ebenso viel steigt (2005H2: 4,0 %; 2011H2: 5,9 %).

### HbA1c-Werte aller Patienten im DMP T2DM

Betrachtet man nun die Gruppierung der HbA1c-Werte im gesamten DMP T2DM, so ist die Veränderung äußerst gering.



**Abbildung 10:** Entwicklung der HbA1c-Werte aller ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr

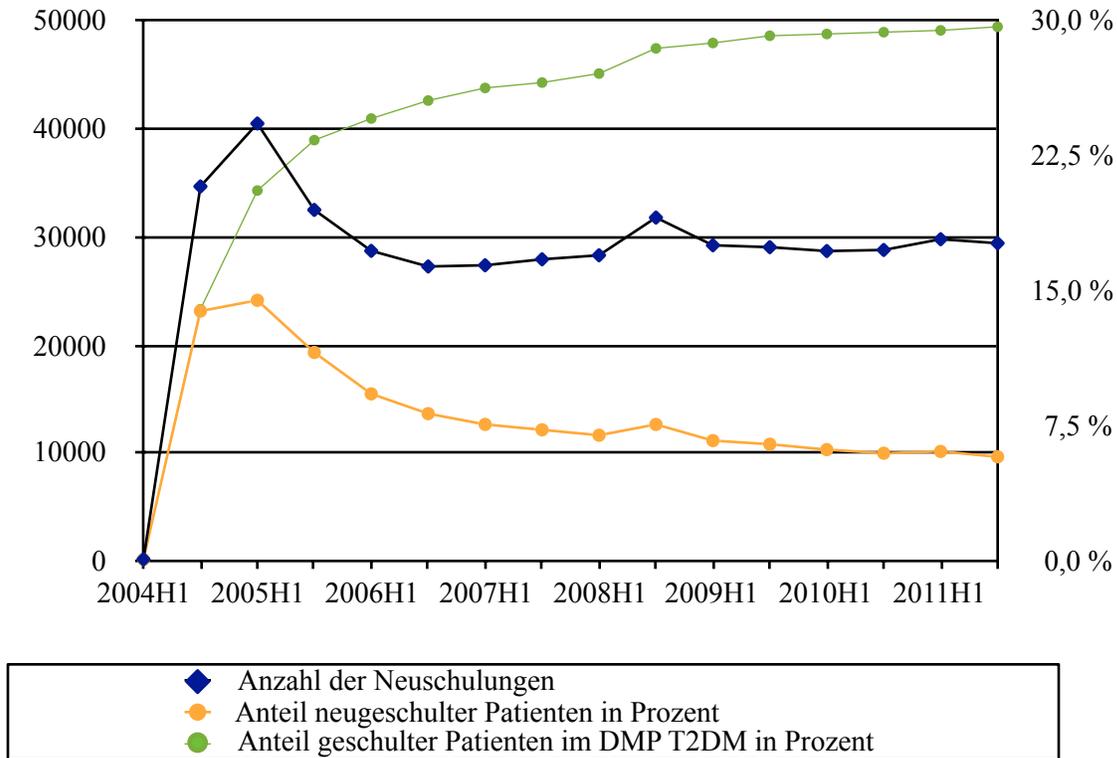
	<b>Gesamt</b>	<b>Ant. bis 6,0 %</b>	<b>Ant. 6,1 - 6,5 %</b>	<b>Ant. 6,6 - 7,0 %</b>	<b>Ant. 7,1 - 7,5 %</b>	<b>Ant. 7,6 - 8,0 %</b>	<b>Ant. 8,1 - 10 %</b>	<b>Ant. &gt;10 %</b>
<b>2004H1</b>	168221	22,4 %	21,9 %	18,4 %	13,3 %	8,8 %	12,6 %	2,6 %
<b>2004H2</b>	249003	22,3 %	22,5 %	18,8 %	13,4 %	8,6 %	12,0 %	2,5 %
<b>2005H1</b>	279975	19,7 %	21,9 %	19,0 %	14,1 %	9,2 %	13,4 %	2,7 %
<b>2005H2</b>	279454	18,9 %	22,9 %	20,1 %	14,2 %	9,0 %	12,4 %	2,5 %
<b>2006H1</b>	308176	15,5 %	22,6 %	20,5 %	14,9 %	9,6 %	13,9 %	3,1 %
<b>2006H2</b>	332193	16,1 %	24,5 %	21,5 %	14,4 %	8,9 %	12,0 %	2,7 %
<b>2007H1</b>	358985	15,0 %	23,8 %	21,2 %	14,6 %	9,3 %	13,1 %	3,0 %
<b>2007H2</b>	385065	15,8 %	24,8 %	21,1 %	14,2 %	8,8 %	12,3 %	2,8 %
<b>2008H1</b>	405876	15,5 %	24,4 %	21,1 %	14,4 %	9,1 %	12,8 %	2,9 %
<b>2008H2</b>	417891	15,6 %	25,6 %	21,9 %	14,3 %	8,5 %	11,5 %	2,5 %
<b>2009H1</b>	436207	13,7 %	24,2 %	21,5 %	14,8 %	9,4 %	13,4 %	3,1 %
<b>2009H2</b>	448084	13,8 %	25,6 %	22,1 %	14,6 %	8,9 %	12,3 %	2,7 %
<b>2010H1</b>	464391	12,6 %	24,1 %	21,5 %	14,9 %	9,6 %	14,0 %	3,2 %
<b>2010H2</b>	478757	13,2 %	24,9 %	21,9 %	14,8 %	9,3 %	13,0 %	2,9 %
<b>2011H1</b>	489122	11,0 %	24,0 %	22,5 %	15,2 %	9,7 %	14,0 %	3,6 %
<b>2011H2</b>	503297	13,8 %	26,2 %	21,7 %	14,0 %	8,7 %	12,4 %	3,1 %

**Tabelle 8:** Anteilige Entwicklung der HbA1c-Werte aller ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr

Nach der ersten Einschreibungswelle zeigt sich eine deutliche Veränderung lediglich in der Gruppe der Patienten mit einem HbA1c  $\leq$  6,5 % analog zu den HbA1c-Werten der Neueinschreibungen: Der Anteil jener Patienten mit einem HbA1c  $\leq$  6,0 % sinkt etwas (2005H2: 18,9 %; 2011H2: 13,8 %), während der Anteil der Patienten mit einem HbA1c zwischen 6,1 % und 6,5 % um beinahe den gleichen Wert steigt (2005H2: 22,9 %; 2011H2: 26,9 %). Ferner nimmt im ersten Halbjahr eines Jahres der Anteil von Patienten mit höherem HbA1c zu, während der Anteil von Patienten mit niedrigerem HbA1c in jenen Halbjahren abnimmt. In den jeweils zweiten Halbjahren verhält es sich invers. Besonders sichtbar zeigt sich dies in den Kurven der Patienten mit HbA1c-Werten zwischen 6,1 % – 6,5 % und 8,1 % – 10 %.

### 3.1.2.3 Ergebnisse der Schulungsanalyse

In die Analyse werden alle im DMP vermerkten Diabetes-Neuschulungen und alle Patienten, welche im Laufe der DMP-Teilnahme mindestens eine Schulung erhalten haben, aufgenommen und deren Anzahl nach Halbjahren zusammengefasst. Hypertonieschulungen sind hierbei ausgenommen.



**Abbildung 11:** Neu durchgeführte Diabetes-Schulungen und Anteil der neugeschulter Patienten an allen Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2

Es ist ein zweigipfelig Verlauf der Anzahl der Neuschulungen zu verzeichnen. Im ersten Halbjahr 2005 erreichte die Anzahl der Neuschulungen mit 40.540 ihren bisherigen Höhepunkt, um anschließend bis zum zweiten Halbjahr 2006 auf 27.296 abzusinken. Anschließend ist ein weiterer Gipfel im zweiten Halbjahr 2008 mit 31.828 Neuschulungen zu verzeichnen; jener Peak ist sehr wahrscheinlich durch die Änderungen der Dokumentation im zweiten Halbjahr 2008 zurückzuführen.

	<b>Anzahl neu durchgeführter Diabeteschulungen absolut und in Prozent aller DMP T2DM Teilnehmer</b>	<b>Anzahl geschulter Patienten absolut und in Prozent aller DMP T2DM Teilnehmer</b>	<b>Anzahl Patienten im DMP T2DM</b>
<b>2004H1</b>	173 (0,1 %)	173 (0,1 %)	168388
<b>2004H2</b>	34711 (13,9 %)	34794 (14,0 %)	249227
<b>2005H1</b>	40540 (14,5 %)	57782 (20,6 %)	280142
<b>2005H2</b>	32539 (11,6 %)	65400 (23,4 %)	279641
<b>2006H1</b>	28747 (9,3 %)	75934 (24,6 %)	308353
<b>2006H2</b>	27296 (8,2 %)	85003 (25,6 %)	332378
<b>2007H1</b>	27411 (7,6 %)	94372 (26,3 %)	359154
<b>2007H2</b>	27962 (7,3 %)	102520 (26,6 %)	385318
<b>2008H1</b>	28335 (7,0 %)	110001 (27,1 %)	406265
<b>2008H2</b>	31828 (7,6 %)	119055 (28,5 %)	418186
<b>2009H1</b>	29263 (6,7 %)	125764 (28,8 %)	436575
<b>2009H2</b>	29085 (6,5 %)	131162 (29,2 %)	448489
<b>2010H1</b>	28727 (6,2 %)	136363 (29,3 %)	464736
<b>2010H2</b>	28827 (6,0 %)	140985 (29,4 %)	479121
<b>2011H1</b>	29824 (6,1 %)	144349 (29,5 %)	489503
<b>2011H2</b>	29452 (5,8 %)	149379 (29,7 %)	503740

**Tabelle 9:** Anzahl und Anteil neu geschulter Patienten und aller geschulter Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes hält sich die Anzahl der Neuschulungen schließlich bei etwa 29.000. Betrachtet man jedoch die Anzahl der Neuschulungen in Abhängigkeit der Anzahl der teilnehmenden Patienten im DMP T2DM, so ist nach initialem Gipfel im ersten Halbjahr 2005 (Anteil der neugeschulten Patienten 14,5 %) ein Absinken auf 5,8 % zum Ende des Beobachtungszeitraumes zu verzeichnen.

Betrachtet man nun den Anteil aller Patienten mit Schulung im DMP T2DM, so ergibt sich ein annähernd stetiges Wachstum, welches sich seit Jahren nahezu asymptotisch an 30 % aller teilnehmenden Patienten annähert.

### 3.1.3.4 Analyse der medikamentösen Therapie

#### 3.1.3.4.1 Medikamentöse Therapie versus nicht-medikamentöse Therapie

Im Folgenden wird untersucht, welcher Anteil von Patienten im DMP T2DM eine antidiabetische Medikation erhält.

	<b>Nicht-medikamentös</b>	<b>medikamentös</b>	<b>Ant. medikamentös</b>	<b>Ant. nicht-med.</b>
<b>2004H1</b>	130530	41388	75,9 %	24,1 %
<b>2004H2</b>	193664	62822	75,5 %	24,5 %
<b>2005H1</b>	217605	69645	75,8 %	24,2 %
<b>2005H2</b>	215834	69615	75,6 %	24,4 %
<b>2006H1</b>	238236	76420	75,7 %	24,3 %
<b>2006H2</b>	256435	82233	75,7 %	24,3 %
<b>2007H1</b>	277354	88907	75,7 %	24,3 %
<b>2007H2</b>	297191	94652	75,8 %	24,2 %
<b>2008H1</b>	312253	100338	75,7 %	24,3 %
<b>2008H2</b>	327469	97595	77,0 %	23,0 %
<b>2009H1</b>	340153	102157	76,9 %	23,1 %
<b>2009H2</b>	348559	105635	76,7 %	23,3 %
<b>2010H1</b>	361163	109706	76,7 %	23,3 %
<b>2010H2</b>	371652	113082	76,7 %	23,3 %
<b>2011H1</b>	378024	117121	76,3 %	23,7 %
<b>2011H2</b>	387320	121701	76,1 %	23,9 %

**Tabelle 10:** Anzahl und Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche entweder medikamentös oder nicht-medikamentös behandelt werden.

Etwa ein Viertel der Patienten im DMP T2DM wird ausschließlich nicht-medikamentös behandelt. Es zeigen sich über die Halbjahre nur geringe Veränderungen im Verhältnis der beiden Gruppen. Gegenüber dem ersten Halbjahr 2004 steigt der Anteil der medikamentös therapierten Patienten von 75,9 % auf 77,0 % im zweiten Halbjahr 2008 an, um dann zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf 76,1 % abzufallen.

### 3.1.3.4.2 Mit Metformin behandelte Patienten

Diese Analyse fokussiert nur die Fragestellung, ob ein Patient Metformin erhält. Andere orale Antidiabetika oder Insulin gehen nicht in die Analyse mit ein. Auch Patienten mit Kontraindikation für Metformin sind nicht von der Analyse ausgeschlossen.

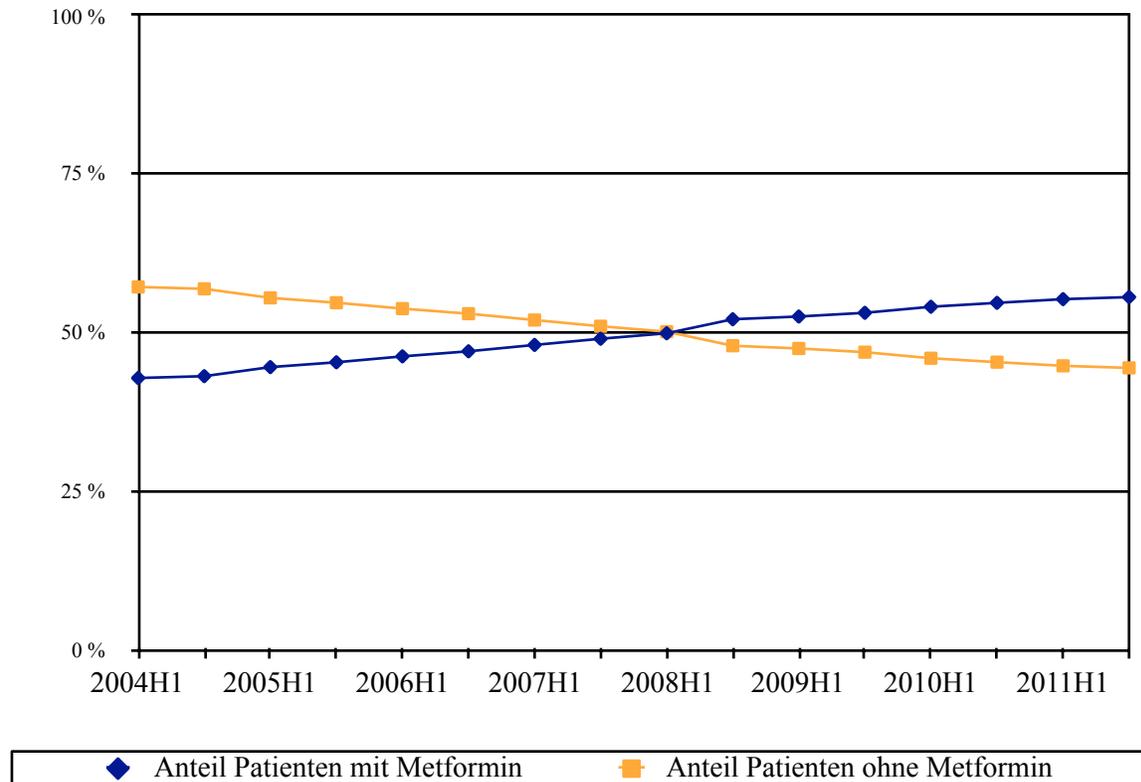


Abbildung 12: Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche mit Metformin therapiert werden

Die Graphik illustriert deutlich die inverse Anteilsänderung und zeigt einen Zuwachs des Anteils an Patienten, welche mit Metformin therapiert werden. In der nachfolgenden Tabelle finden sich die absoluten Zahlen sowie deren Anteil an allen Patienten im DMP T2DM übersichtlich dargestellt.

	<b>Metformin</b>	<b>Kein Metformin</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Ant. Metformin</b>	<b>Ant. ohne Metformin</b>
<b>2004H1</b>	72098	96290	168388	42,8 %	57,2 %
<b>2004H2</b>	107439	141788	249227	43,1 %	56,9 %
<b>2005H1</b>	124765	155377	280142	44,5 %	55,5 %
<b>2005H2</b>	126677	152964	279641	45,3 %	54,7 %
<b>2006H1</b>	142558	165795	308353	46,2 %	53,8 %
<b>2006H2</b>	156324	176054	332378	47,0 %	53,0 %
<b>2007H1</b>	172521	186633	359154	48,0 %	52,0 %
<b>2007H2</b>	188858	196460	385318	49,0 %	51,0 %
<b>2008H1</b>	202627	203638	406265	49,9 %	50,1 %
<b>2008H2</b>	217834	200352	418186	52,1 %	47,9 %
<b>2009H1</b>	229295	207280	436575	52,5 %	47,5 %
<b>2009H2</b>	238172	210317	448489	53,1 %	46,9 %
<b>2010H1</b>	251240	213496	464736	54,1 %	45,9 %
<b>2010H2</b>	261977	217144	479121	54,7 %	45,3 %
<b>2011H1</b>	270505	218998	489503	55,3 %	44,7 %
<b>2011H2</b>	279996	223744	503740	55,6 %	44,4 %

**Tabelle 11:** Anzahl und Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche mit Metformin therapiert werden

Zu Beginn des DMP T2DM wurden 42,8 % aller teilnehmenden Patienten mit Metformin behandelt. Während des Beobachtungszeitraumes nimmt dieser Anteil auf insgesamt 55,6 % zu, so dass sich der Anteil im Vergleich zu den Patienten, welche nicht mit Metformin behandelt werden, in etwa umkehrt. Erstes Halbjahr, in dem mehr Patienten mit Metformin als ohne Metformin behandelt werden, ist das zweite Halbjahr 2008. Im Durchschnitt erfolgte ein Anstieg des Verhältnisses von etwa 0,8 % pro Quartal zu Gunsten der Metformintherapie.

### 3.1.3.4.3 Mit Insulin behandelte Patienten

Diese Analyse untersucht den Anteil der Patienten, welche im DMP T2DM mit Insulin therapiert werden, unabhängig von Begleitmedikation und Höhe des HbA1c.

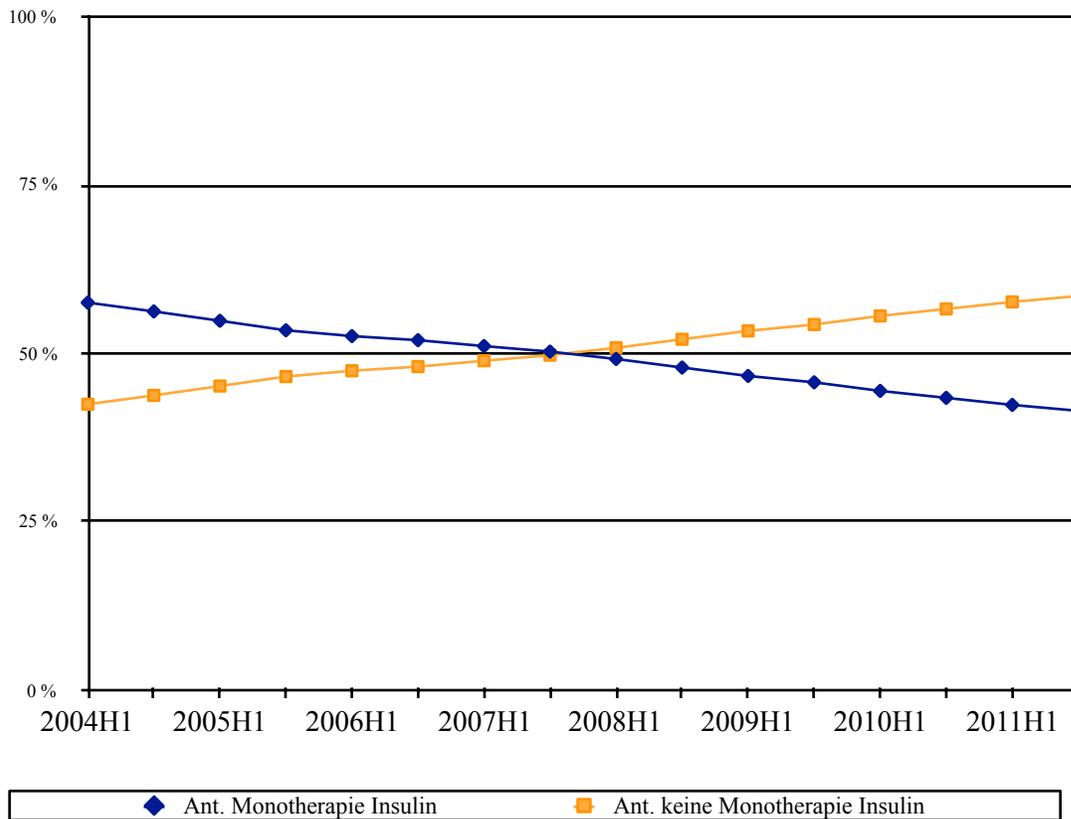
	mit Insulin	ohne Insulin	Ant. Insulin	Ant. ohne Insulin
2004H1	42851	127036	25,2 %	74,8 %
2004H2	63212	190554	24,9 %	75,1 %
2005H1	70853	214015	24,9 %	75,1 %
2005H2	69691	213838	24,6 %	75,4 %
2006H1	77990	234671	24,9 %	75,1 %
2006H2	83804	252989	24,9 %	75,1 %
2007H1	90390	273465	24,8 %	75,2 %
2007H2	96064	293978	24,6 %	75,4 %
2008H1	99989	310996	24,3 %	75,7 %
2008H2	103315	320115	24,4 %	75,6 %
2009H1	105853	334947	24,0 %	76,0 %
2009H2	107267	345097	23,7 %	76,3 %
2010H1	110172	358963	23,5 %	76,5 %
2010H2	111493	371392	23,1 %	76,9 %
2011H1	112418	381228	22,8 %	77,2 %
2011H2	114452	393183	22,5 %	77,5 %

**Tabelle 12:** Anteil und Anzahl der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche mit Insulin therapiert werden

Es zeigen sich keine größeren Schwankungen im prozentualen Verhältnis hinsichtlich der Therapie mit Insulin. Insgesamt ist der prozentuale Anteil der Patienten, welche mit Insulin behandelt werden, um 2,7 % von 25,2 % auf 22,7 % abgesunken. Dabei ist keine gleichmäßige Anteilsänderung erkennbar, sondern eher ein undulierender Trend, der zu oben genannten Veränderungen führt.

### 3.1.3.4.4 Ausschließlich mit Insulin behandelte Patienten

In diese Analyse wurden lediglich Patienten mit einbezogen, welche mit Insulin therapiert werden und der Anteil derjenigen Patienten berechnet, welche ausschließlich Insulin ohne sonstige orale Medikation erhalten.



**Abbildung 13:** Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche ausschließlich mit Insulin therapiert werden, an allen Patienten mit Insulin

Die Graphik illustriert deutlich die inverse Anteilsänderung und zeigt einen Abfall des Anteils derjenigen Patientengruppe, welche ausschließlich eine Monotherapie mit Insulin erhalten. In der nachfolgenden Tabelle finden sich die absoluten Zahlen sowie deren Anteil an allen Patienten mit Insulin im Therapieschema im DMP T2DM übersichtlich dargestellt.

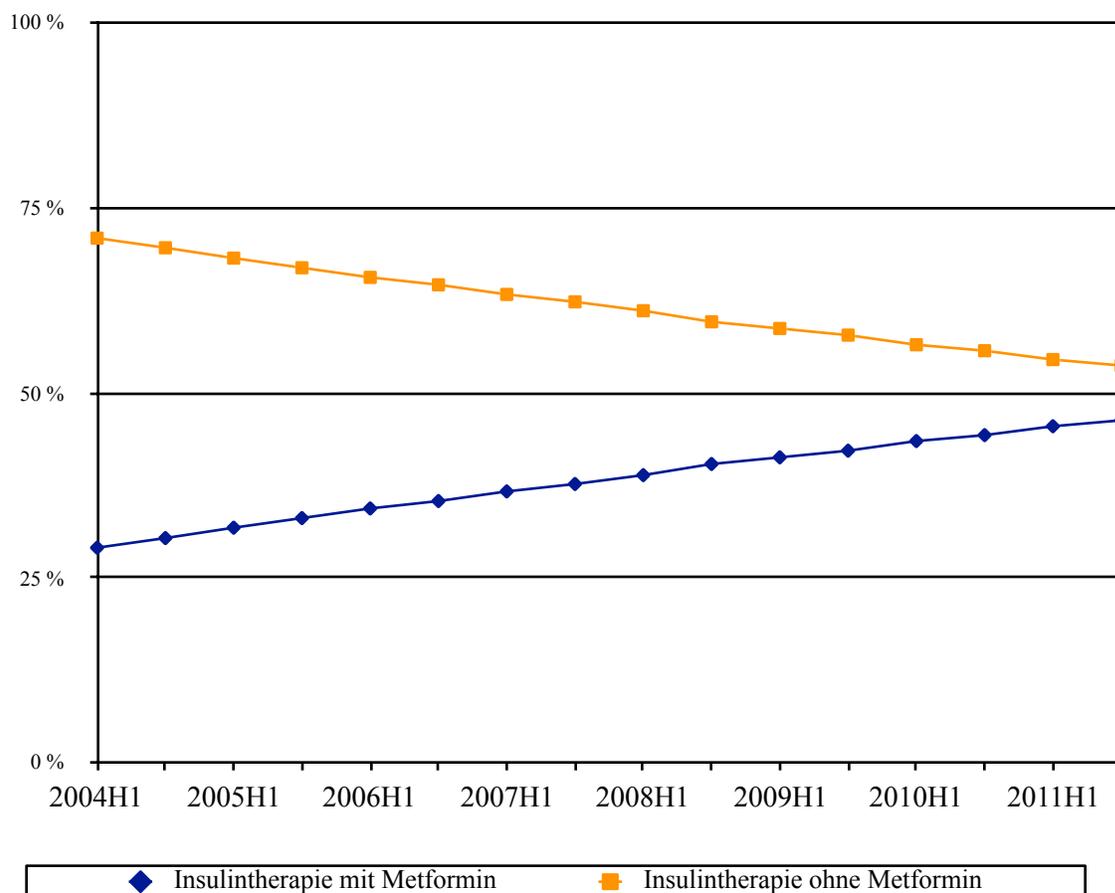
	<b>Pat. mit Insulin</b>	<b>Monotherapie Insulin</b>	<b>Ant. Monotherapie Insulin</b>	<b>Ant. keine Monotherapie Insulin</b>
<b>2004H1</b>	42851	24664	57,6 %	42,4 %
<b>2004H2</b>	63212	35556	56,2 %	43,8 %
<b>2005H1</b>	70853	38867	54,9 %	45,1 %
<b>2005H2</b>	69691	37243	53,4 %	46,6 %
<b>2006H1</b>	77990	41004	52,6 %	47,4 %
<b>2006H2</b>	83804	43551	52,0 %	48,0 %
<b>2007H1</b>	90390	46180	51,1 %	48,9 %
<b>2007H2</b>	96064	48287	50,3 %	49,7 %
<b>2008H1</b>	99989	49165	49,2 %	50,8 %
<b>2008H2</b>	103315	49485	47,9 %	52,1 %
<b>2009H1</b>	105853	49376	46,6 %	53,4 %
<b>2009H2</b>	107267	49019	45,7 %	54,3 %
<b>2010H1</b>	110172	48939	44,4 %	55,6 %
<b>2010H2</b>	111493	48372	43,4 %	56,6 %
<b>2011H1</b>	112418	47595	42,3 %	57,7 %
<b>2011H2</b>	114452	47447	41,5 %	58,5 %

**Tabelle 13:** Anzahl und Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche ausschließlich mit Insulin therapiert werden, an allen Patienten mit Insulin

Im ersten Halbjahr des Jahres 2004 betrug der Anteil der Patienten, welche Insulin als Monotherapie erhielten, mit 57,6 % noch deutlich mehr als die Hälfte an allen Patienten mit dokumentierter Insulinverordnung. Bis zum Ende des Jahres 2011 ist dieser Anteil bereits um 16,1 % auf 41,5 % abgesunken. Das Verhältnis hat sich mehr als umgekehrt.

### 3.1.3.4.5 Anteil der mit Metformin behandelten Patienten an den mit Insulin behandelten Patienten

Diese Analyse untersucht, wie viele der mit Insulin therapierten Patienten zusätzlich noch mit Metformin behandelt werden. Zu beachten ist hierbei, dass in beiden Gruppen andere orale Antidiabetika außer Metformin in der Therapie enthalten sein können. Die Abfrage konzentriert sich allein auf das Therapieschema „Insulin mit Metformin“. Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden, sind auch hier wiederum Patienten mit Kontraindikation für Metformin nicht von der Analyse ausgeschlossen.



**Abbildung 14:** Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche Metformin erhalten, an allen Patienten mit Insulin

	<b>Pat. mit Insulin</b>	<b>Insulin + Metformin</b>	<b>Ant. Insulin + Metformin</b>	<b>Ant. Insulin ohne Metformin</b>
<b>2004H1</b>	42851	12483	29,1 %	70,9 %
<b>2004H2</b>	63212	19190	30,4 %	69,6 %
<b>2005H1</b>	70853	22531	31,8 %	68,2 %
<b>2005H2</b>	69691	23056	33,1 %	66,9 %
<b>2006H1</b>	77990	26804	34,4 %	65,6 %
<b>2006H2</b>	83804	29688	35,4 %	64,6 %
<b>2007H1</b>	90390	33155	36,7 %	63,3 %
<b>2007H2</b>	96064	36178	37,7 %	62,3 %
<b>2008H1</b>	99989	38917	38,9 %	61,1 %
<b>2008H2</b>	103315	41751	40,4 %	59,6 %
<b>2009H1</b>	105853	43746	41,3 %	58,7 %
<b>2009H2</b>	107267	45247	42,2 %	57,8 %
<b>2010H1</b>	110172	47875	43,5 %	56,5 %
<b>2010H2</b>	111493	49439	44,3 %	55,7 %
<b>2011H1</b>	112418	51119	45,5 %	54,5 %
<b>2011H2</b>	114452	52995	46,3 %	53,7 %

**Tabelle 14:** Anzahl und Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche Metformin erhalten, an allen Patienten mit Insulin

Zu beobachten ist auch an dieser Stelle ein stetiger, annähernd linearer Anstieg der Behandlung mit Metformin von 29,1 % zu Beginn des Jahres 2004 auf 46,3 %. Somit erhalten zu Ende des Beobachtungszeitraumes beinahe die Hälfte aller mit Insulin behandelten Patienten im DMP T2DM auch Metformin.

### 3.1.3.4.6 Anteil der ausschließlich mit „Insulin + Metformin“ behandelten Patienten an allen Patienten mit Insulin

Die folgende Analyse zeigt den Anteil der Patienten, welche mit Insulin und Metformin therapiert werden ohne zusätzlich andere orale Antidiabetika einzunehmen, an allen DMP-Teilnehmern mit Insulin im jeweiligen Jahr. Die erwähnte Einschränkung, dass parenteral applizierte Antidiabetika wie GLP-1-Agonisten von der Analyse ausgenommen sind, bleibt weiterhin bestehen. Sie werden im DMP nicht erhoben und können somit in beiden Gruppen präsent sein.

	<b>alle Patienten mit Insulin (unabhängig von OAD)</b>	<b>ausschließlich Insulin + Metformin (ohne andere OAD)</b>
<b>2004H1</b>	42851	8706 (20,3 %)
<b>2004H2</b>	63212	12842 (20,3 %)
<b>2005H1</b>	70853	14841 (20,9 %)
<b>2005H2</b>	69691	15048 (21,6 %)
<b>2006H1</b>	77990	17403 (22,3 %)
<b>2006H2</b>	83804	19290 (23,0 %)
<b>2007H1</b>	90390	21541 (23,8 %)
<b>2007H2</b>	96064	23351 (24,3 %)
<b>2008H1</b>	99989	24880 (24,9 %)
<b>2008H2</b>	103315	27054 (26,2 %)
<b>2009H1</b>	105853	27996 (26,4 %)
<b>2009H2</b>	107267	28559 (26,6 %)
<b>2010H1</b>	110172	29707 (27,0 %)
<b>2010H2</b>	111493	30219 (27,1 %)
<b>2011H1</b>	112418	30839 (27,4 %)
<b>2011H2</b>	114452	31617 (27,6 %)

**Tabelle 15:** Anzahl und Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche ausschließlich Insulin und Metformin ohne andere OADs erhalten, an allen Patienten mit Insulin

Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg mit kontinuierlicher Zunahme der Patientengruppe mit dem Therapieschema „Insulin + Metformin ohne andere OADs“ von 20,3 % auf 27,6 %.

## **3.2 Ergebnisse der Kohortenanalyse zur HbA1c-Variabilität**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Kohortenanalyse zur HbA1c-Variabilität präsentiert. Initial erfolgt eine detaillierte Beschreibung des Patientenkollektivs durch die im DMP T2DM dokumentierten Charakteristika. Anschließend zeigt die Cox-Regressionsanalyse die Assoziation von HbA1c-Variabilität mit den folgenden vier Ereignissen: „Myokardinfarkt“, „Apoplex“, „schwere Hypoglykämie“ und „notfallmäßige stationäre Einweisung“. Um diese Ergebnisse besser klinisch interpretieren zu können, wurde ein adjustiertes Modell erstellt, welches eine Schätzung der Ereignisrate für verschiedene Ausprägungen der HbA1c-Variabilität innerhalb von 0, 2 und 5 Jahren liefert.

### **3.2.1 Kohortenbeschreibung bei Baseline**

Tabelle 16 fasst die Merkmale der Patienten bei Baseline zusammen. Dabei wird unterschieden zwischen der gesamten Kohorte bei Baseline und Subgruppen, welche unterteilt sind nach der Höhe der HbA1c-Variabilität im Follow-Up.

Patienten mit volatilen HbA1c-Werten (durchschnittliche HbA1c-Variabilität zwischen 0,5 und 3,0 % zwischen zwei Quartalen) zeigen höhere HbA1c-Werte bei Baseline als Patienten mit der niedrigsten HbA1c-Variabilität (0,0 - 0,49 %). Weiterhin sind sie häufiger männlich und Raucher. Patienten mit unbekannter Geschlechtszugehörigkeit zeigen zu 28,9 % eine hohe durchschnittliche HbA1c-Variabilität zwischen 1 % und 3 % pro Quartal. Patienten mit der Geschlechtszugehörigkeit „unbekannt“ sind vor Juli 2008 aus dem DMP T2DM ausgeschieden und stellen ein älteres Patientengut mit multiplen Begleiterkrankungen dar, was zu einer erhöhten HbA1c-Variabilität führen könnte.

	Durchschnittliche HbA1c-Variabilität zwischen zwei Quartalen				Datensatz nicht ausreichend
	Gesamt	niedrig*	erhöht*	hoch*	
<b>n</b>	13777	7779	5134	558	306
<b>Alter (Mittelwert ± SD) (Jahre)</b>	67,4 ± 11,1	67,8 ± 10,5	66,6 ± 11,7	67,4 ± 13,6	68,4 ± 11,9
<b>Weiblich (%)</b>	45,3	48,9	42,8	29,6	22,9
<b>Männlich (%)</b>	47,9	46,1	51,5	41,6	45,8
<b>Unbekannt (%)</b>	6,8	5,1	5,7	28,9	31,4
<b>Diagnosedauer T2DM (Mittelwert ± SD) (Jahre)</b>	9,0 ± 6,7	9,2 ± 6,9	8,7 ± 6,5	8,9 ± 6,8	8,2 ± 6,4
<b>HbA1c (Mittelwert ± SD) (%)</b>	8,2 ± 1,4	8,0 ± 1,2	8,6 ± 1,5	9,0 ± 1,7	8,4 ± 1,5
<b>Z.n. Myokardinfarkt (%)</b>	8,6	7,8	8,2	11,7	31,4
<b>Z.n. Apoplex (%)</b>	7,0	6,5	7,2	10,0	8,8
<b>Z.n. schwerer Hypoglykämie (%)</b>	1,4	1,3	1,4	1,6	1,6
<b>Z.n. T2DM assoziierter notfallmäßiger Krankenhauseinweisung</b>	1,5	1,1	1,8	2,5	2,9
<b>pAVK (%)</b>	11,9	11,5	11,8	14,9	17,7
<b>Raucher (gegenwärtig) (%)</b>	8,8	7,8	9,9	12,4	11,4
<b>Raucher (ehemalig und gegenwärtig) (%)</b>	16,4	14,5	18,5	20,3	19,9
<b>Gewicht (Mittelwert ± SD) (kg)</b>	84,9 ± 18,3	83,7 ± 17,7	86,8 ± 18,9	84,7 ± 19,5	84,4 ± 18,3
<b>Body-mass index (Mittelwert ± SD)</b>	30,5 ± 5,9	30,2 ± 5,8	31,0 ± 6,1	30,1 ± 6,1	29,9 ± 5,8
<b>Serum Kreatinin (Mittelwert ± SD) (mg/ dl)</b>	1,1 ± 1,9	1,1 ± 1,5	1,1 ± 2,4	1,1 ± 0,7	1,2 ± 1,4
<b>eGFR (Mittelwert ± SD) (mg/ml/min)</b>	77,7 ± 27,2	77,7 ± 26,7	78,0 ± 27,8	76,1 ± 28,0	75,9 ± 28,2
<b>eGFR &lt;40 mg/ml/min (%)</b>	6,7	6,2	7,1	9,4	7,4
<b>Blutdruck systolisch (Mittelwert ± SD) (mmHg)</b>	139,0 ± 16,9	139, ± 16,7	139,2 ± 17,1	138,5 ± 17,5	137,6 ± 17,2
<b>Blutdruck diastolisch (Mittelwert ± SD) (mmHg)</b>	80,7 ± 9,2	80,5 ± 9,2	81,0 ± 9,2	81,0 ± 9,3	80,5 ± 9,3
<b>Orale antidiabetische Medikation (%)</b>	96,5	96,5	97,0	95,3	93,5
<b>Metformin (%)</b>	68,4	68,4	69,2	65,6	60,1
<b>Diabetische Nephropathie (%)</b>	10,8	10,2	11,1	14,3	12,8
<b>Diabetische Neuropathie (%)</b>	17,8	17,4	18,6	15,4	19,9
<b>Diabetische Retinopathie** (%)</b>	7,4	7,6	7,3	6,3	8,2

\* Niedrige Variabilität: 0-0,49 %, Erhöhte Variabilität: 0,5-0,99 %, Hohe Variabilität: 1-3 %. Es wird jeweils die durchschnittliche Variabilität über den Beobachtungszeitraum angegeben.

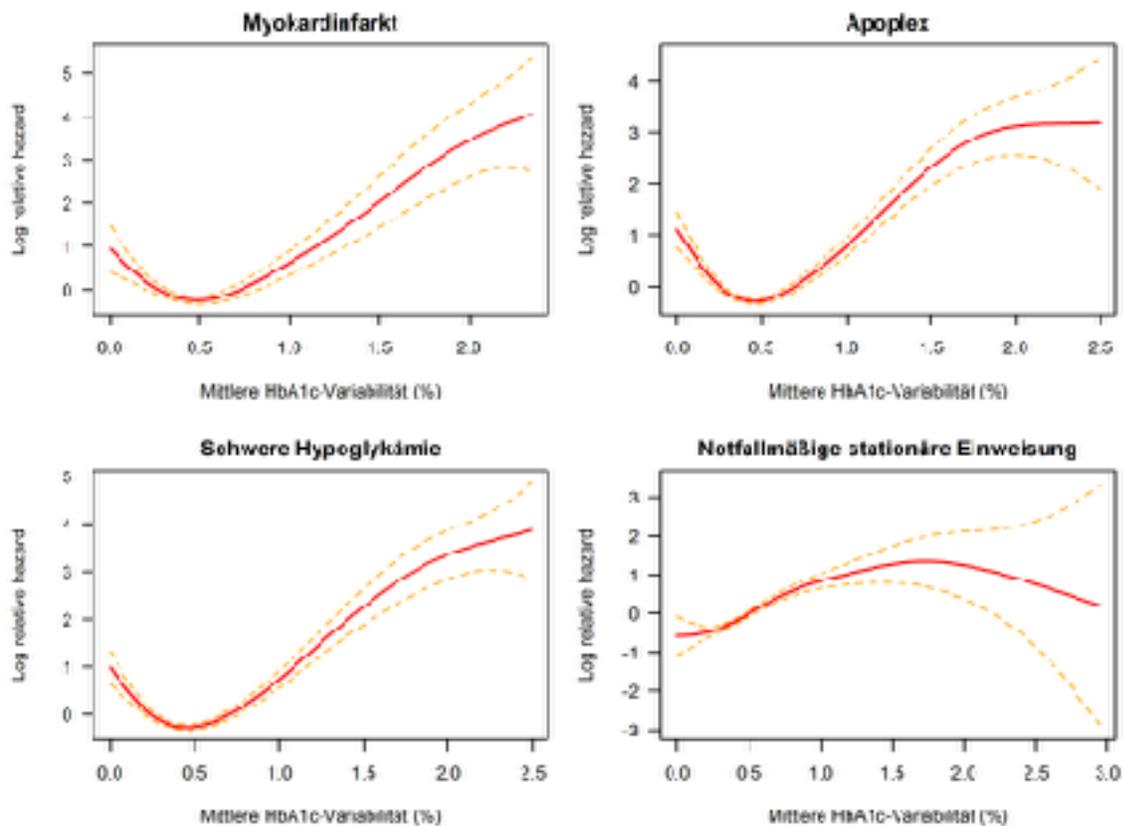
\*\* Diagnose abhängig von einer fakultativen ophthalmologischen Konsultation

**Tabelle 16:** Merkmale der Kohortenpatienten bei Baseline, gesamt und nach durchschnittlicher HbA1c-Variabilität im Follow-up

Die Patienten mit erhöhter HbA1c-Variabilität zeigen einen größeren Anteil an vorangegangenen Myokardinfarkten, Apoplexien, pAVK und Diabetes-assoziierten notfallmäßigen stationären Einweisungen. Hinsichtlich der durchschnittliche eGFR zeigen die

Variabilitätsgruppen kaum Unterschiede, allerdings weisen Patienten mit hoher Variabilität zu höheren Anteilen eine eingeschränkte Nierenfunktion bei Baseline (eGFR <40 mg/ml/min) auf. Weiterhin wurden keine größeren Unterschiede hinsichtlich oraler antidiabetischer Medikation im Allgemeinen und Metformin im Speziellen gefunden.

### 3.2.2 Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse



**Abbildung 15:** Graphische Darstellung (Log Relative Hazard) der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse hinsichtlich der Assoziation von HbA1c-Variabilität und den jeweiligen Outcomes in der Kohortenanalyse. Die gestrichelte Linie markiert die 95 %igen Konfidenzintervalle

Eine Adjustierung hinsichtlich aller bei Baseline verfügbaren Parameter wurde vorgenommen (s. Tabelle 16). Für die drei erstgenannten Outcomes wurde das niedrigste Risiko bei einer HbA1c - Variabilität von circa 0,5 % pro Quartal beobachtet; eine höhere und niedrigere Variabilität führt jeweils zu einer Erhöhung des Risikos. Bezüglich notfallmäßiger stationärer

Einweisungen beobachtet man einen angedeuteten linearen Effekt, welcher auch für eine Variabilität von < 0,5 % eine Verminderung des entsprechenden Risikos aufzeigt.

### 3.2.3 Ergebnisse der Ereignis-Analyse

Tabelle 17 zeigt in numerischer Form die Ereignisraten für die vier genannten Outcomes nach jeweils 0, 2 und 5 Jahren.

	Kohorte				
	Zeit*	n	Anzahl Ereignisse	Survival (%)	95 % CI
<b>Myokardinfarkt</b>	0	12371	0	1	
	2	10940	130	0,99	(0,99, 0,99)
	5	8582	171	0,97	(0,97, 0,97)
<b>Apoplex</b>	0	12546	0	1	
	2	10939	365	0,97	(0,97, 0,97)
	5	8535	348	0,94	(0,93, 0,94)
<b>Schwere Hypoglykämien</b>	0	13330	0	1	
	2	11598	305	0,98	(0,97, 0,98)
	5	8873	412	0,94	(0,93, 0,94)
<b>Stationäre Einweisung</b>	0	13292	0	1	
	2	11651	228	0,98	(0,98, 0,98)
	5	8982	380	0,95	(0,94, 0,95)

\*Jahre nach Baseline

**Tabelle 17:** Nicht-adjustierte Ereignisraten mit 95 %igen Konfidenzintervallen für die vier Outcomes nach jeweils 0, 2 und 5 Jahren

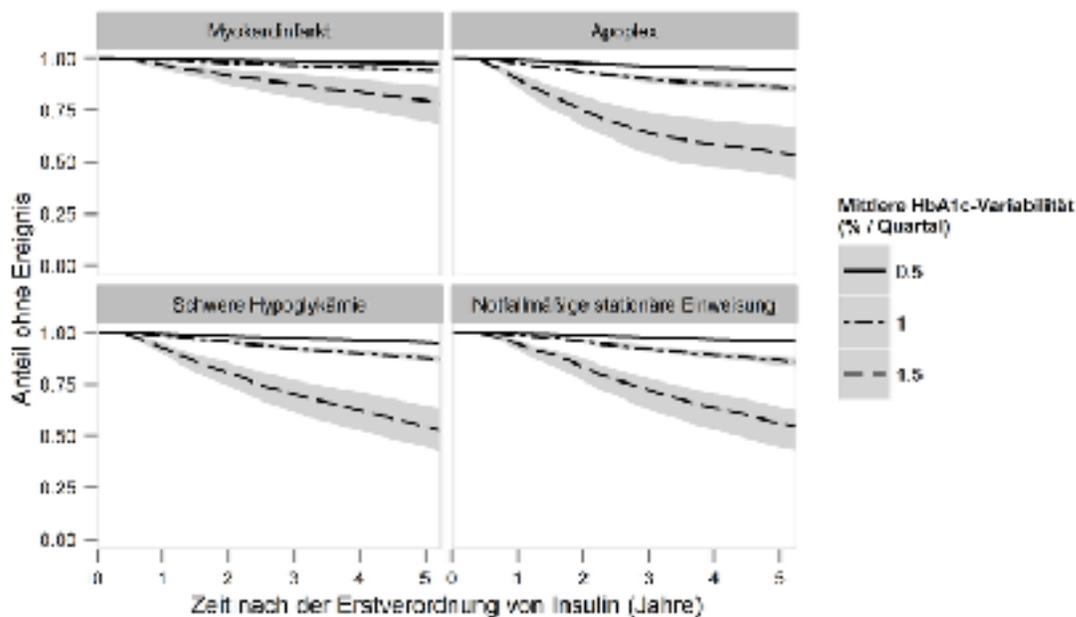
Tabelle 18 demonstriert die Ergebnisse einer Prädiktion, bei der die Variabilität anhand der Cox-Regressionsmodellen für drei unterschiedliche Gruppen geschätzt wurde, um die Interpretation der Ergebnisse besser zu veranschaulichen. So wurde für eine niedrige, erhöhte und hohe HbA1c - Variabilität, die jeweils allen Patienten zugewiesen wurde, die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der jeweiligen Ereignisse berechnet. Die Ergebnisse werden schließlich zur besseren graphischen Darstellung in Abbildung 16 in Form von Kaplan-Maier-Kurven präsentiert.

Die HbA1c-Variabilität berechnet sich, wie auch für die Cox-Regressionsanalyse, als mittlere Variabilität pro Quartal zwischen Therapiebeginn mit Insulin und der Dokumentation vor Eintritt des jeweiligen Ereignisses.

	Zeit*	Prädiktion: Niedrige Variabilität		Prädiktion: Erhöhte Variabilität		Prädiktion: Hohe Variabilität	
		Survival (%)	95 % CI	Survival (%)	95 % CI	Survival (%)	95 % CI
<b>Myokard- infarkt</b>	0	1		1,00		1	
	2	0,99	(0,99,0,99)	0,97	(0,97,0,98)	0,90	(0,85,0,95)
	5	0,97	(0,97,0,98)	0,94	(0,93,0,95)	0,79	(0,69,0,88)
<b>Apoplex</b>	0	1		1,00		1	
	2	0,97	(0,97,0,97)	0,92	(0,91,0,93)	0,71	(0,64,0,77)
	5	0,95	(0,94,0,95)	0,85	(0,84,0,88)	0,54	(0,45,0,63)
<b>Schwere Hypoglykämie</b>	0	1		1,00		1	
	2	0,98	(0,97,0,98)	0,94	(0,93,0,95)	0,76	(0,69,0,83)
	5	0,95	(0,94,0,95)	0,86	(0,85,0,88)	0,55	(0,43,0,65)
<b>Stationäre Einweisung</b>	0	1		1,00		1	
	2	0,98	(0,98,0,98)	0,94	(0,93,0,95)	0,79	(0,72,0,84)
	5	0,95	(0,94,0,96)	0,85	(0,83,0,87)	0,55	(0,45,0,66)

\*Jahre nach Baseline

**Tabelle 18:** Adjustierte Ereignis-Schätzungen mittels Survival Analyse mit 95 %igen Konfidenzintervallen für die vier Outcomes nach jeweils 0, 2 und 5 Jahren



**Abbildung 16:** Kalkulierte Prädiktion des Cox-Regressionsmodells für verschiedene Ausprägungen der HbA1c Variabilität. Die schattierten Flächen repräsentieren die 95 %igen Konfidenzintervalle

Die Ergebnisse des Prädiktionsmodells aus Tabelle 18 und Abbildung 16 beinhalten folgende Aussage: Wenn alle Patienten eine durchschnittliche HbA1c-Variabilität von 0,5 % aufwiesen, betrügen die 5-Jahres-Inzidenzen (100 % minus dem Anteil ohne Event nach 5 Jahren) 3 % für Myokardinfarkt und 5 % für Apoplex, schwere Hypoglykämie und T2DM-assozierte notfallmäßige stationäre Einweisung. Diese Prädiktionen sind den tatsächlichen Daten sehr ähnlich. Schreibt man allen Patienten eine Variabilität von 1 % zu, erhöhen sich die 5-Jahres-Inzidenzen deutlich auf 6 % für Myokardinfarkt, 15 % für Apoplex, 14 % für schwere Hypoglykämien und 15 % für T2DM-assozierte notfallmäßige stationäre Einweisungen. Wenn allen Patienten eine HbA1c-Variabilität von 1,5 % zugeordnet wird, so betragen die 5-Jahres-Inzidenzen 21 % für Myokardinfarkt, 46 % für Apoplex, 45 % für schwere Hypoglykämie und 45 % für T2DM-assozierte stationäre Einweisungen. Die Konfidenzintervalle sind in Tabelle 18 dargestellt und deuten jeweils auf statistische Signifikanz der Ergebnisse hin.

## **4 Diskussion**

In der Auswertung der Gesamtgruppe zeigte sich eine deutliche Zunahme an teilnehmenden Patienten im DMP für Diabetes mellitus Typ 2. Der Anteil an Patienten über 70 Jahren stieg dabei zum Ende des Beobachtungszeitraum auf etwa knapp die Hälfte der teilnehmenden Patienten, etwa 40% aller Teilnehmer wiesen zu diesem Zeitpunkt einen HbA1c von < 6,5 % auf. Es zeigte sich eine Zunahme der Verordnung von Metformin, vor allem in Kombinationstherapie mit Insulin.

Hinsichtlich der Analysen zur HbA1c-Variabilität konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen HbA1c-Variabilität und Myokardinfarkten, Apoplexien, schweren Hypoglykämien und notfallmäßigen stationären Einweisungen gezeigt werden.

Zuerst folgt eine Diskussion der methodischen Vorgehensweisen, in der auch auf Stärken und Schwächen der Auswertungen eingegangen wird. Anschließend werden die Ergebnisse der offenen DMP T2DM Kohortenanalyse und zur HbA1c-Variabilität separat erörtert.

### **4.1 Diskussion der Methodiken**

Zunächst werden die Stärken und Grenzen von Auswertungen aus DMP-Daten beschrieben, um schließlich auf einzelne methodische Aspekte der Analysen einzugehen.

#### **4.1.1 Diskussion zu Auswertungen von Daten aus DMPs**

##### **4.1.1.1 Stärken der Auswertungen**

Für die vorliegenden Analysen wurde der Datensatz der DMP-Datenbank genutzt, um retrospektive Analysen zur Entwicklung einzelner Parameter des DMP T2DM durchzuführen. Auch wenn ein gewisses Selektionsbias durch die DMP Teilnahme annehmbar ist (Schäfer et al., 2010), so stellt die geographische Verteilung der teilnehmenden Praxen eine dicht strukturierte Datenerhebung über das gesamte Bundesland dar. Die Automatisierung des Systems, bei der über ein bayern- und deutschlandweit gespanntes Netz aus Ärzten medizinische Patientendaten im Verlauf akquiriert, ist eine sehr wertvolle Struktur für verschiedenste Formen von Auswertungen. Auch die Größe des Patientenkollektives, in der rund 63 % aller Patienten mit T2DM in Bayern erfasst werden (Donnachie et al., 2013), lässt

adäquate Rückschlüsse auf die tatsächliche Versorgungsrealität zu. So werden auch Labordaten, die ohnehin zur Patientenversorgung genutzt werden, automatisch erfasst und können ohne zusätzliche finanzielle Belastung des Gesundheitssystems zu wissenschaftlichen Auswertungen herangezogen werden, während durch die automatische Pseudonymisierung der Gesundheitsdaten die Privatsphäre der Patienten gewahrt bleibt.

#### **4.1.1.2 Grenzen der Auswertungen**

Die Daten im DMP T2DM werden als Routinedaten erhoben und sind primär nicht für wissenschaftliche Auswertungen gedacht. Eine externe Kontrolle der Datensätze, wie sie beispielsweise bei randomisierten, kontrollierten Studien angewandt wird, erfolgt nicht. Es ist vorgesehen, dass der Arzt persönlich und direkt nach der Untersuchung des Patienten die DMP-Daten ins System einpflegt. Allerdings ist es durchaus möglich, dass die Dokumentation von anderen Mitarbeitern der Praxis und beispielsweise direkt vor Absenden der DMP-Abrechnung am Ende des Quartals retrospektiv angefertigt werden. Hierdurch könnte eine Verminderung der Datenqualität entstehen. Ein weiteres Problem stellt die bereits genannte Unterscheidung zwischen dauerhaft dokumentierten „Begleiterkrankungen“ (COPD, Schlaganfall, etc.) in der DMP-übergreifenden Datenerhebung und „neu aufgetretenen Ereignissen“ (Myokardinfarkt, Hypoglykämie, etc.), welche nur einmalig nach Auftreten in der Dokumentation vermerkt werden, dar. Interne Analysen der KVB haben gezeigt, dass diese Unterscheidung in der Praxis häufig nicht getroffen wird. Somit sind die Möglichkeiten für Auswertungen jener Ereignisse begrenzt. In der vorliegenden Arbeit wurde diesem Umstand dahingehend Rechnung getragen, dass ausschließlich Erstinzidenzen von Ereignissen ausgewertet wurden. Weiterhin werden im DMP keine Dosierungen von Arzneimitteln erhoben, was im Besonderen für Auswertungen hinsichtlich der Applikation von Insulin von Interesse wäre. Auch wird (mit Ausnahme von Metformin und Glibenclamid) in verschiedenen Substanzklassen nicht nach den einzelnen Wirkstoffen unterschieden. So sind aus den DMP Daten beispielsweise keine Analysen einzelner Insulin-Analoga oder anderer Sulfonylharnstoffe als Glibenclamid möglich.

#### **4.1.2 Methodische Aspekte der allgemeinen Auswertung des DMP T2DM**

Wie bereits erwähnt, sind Analysen zur Wirksamkeit von DMPs nur sehr begrenzt möglich. Hierfür hätte das Design der Auswertungen für diese Fragestellungen anders ausfallen müssen. Dadurch, dass in der vorliegenden Analyse auf die Bildung einer geschlossenen Kohorte verzichtet wurde und ein für Neueinschreibungen und Ausschreibungen offenes Kollektiv ausgewertet wurde, werden hier Veränderungen in der Gesundheitsentwicklung stärker sichtbar. So repräsentieren Schwankungen im Prozentbereich Veränderungen in der Versorgung von mehreren tausend Patienten.

#### **4.1.3 Methodische Aspekte der Kohortenanalyse zur HbA1c-Variabilität**

Die durchgeführte Kohortenstudie stellt gegenwärtig die erste Analyse dar, welche die Effekte der HbA1c-Variabilität bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse, notfallmäßiger stationärer Einweisungen und schwerwiegender Hypoglykämien im Kontext des Therapiebeginnes mit Insulin evaluiert. Ist hier auch die Gesamtanzahl der untersuchten Patienten mit 13.777 weit geringer als die der offenen Kohorte, so überschreitet sie dennoch die Größe der untersuchten Gesamtkollektive aller erwähnten Studien zur HbA1c-Variabilität und makrovaskulären Ereignissen (Waden et al., 2009; Hsu et al., 2012; Luk et al., 2013; Penno et al., 2013a; Skriver et al., 2015). Durch die Nutzung der DMP-Daten ist es möglich, die Effekte von HbA1c-Variabilität außerhalb eines kontrollierten Klinikumfeldes in der Realität der medizinischen Primärversorgung abzuschätzen. Der auf die DMP-Daten und auf das Patientenkollektiv angepasste Ansatz zur Berechnung der HbA1c-Variabilität stellt hierbei eine besondere Stärke der Auswertung dar.

Eine Einschränkung der Studienaussage liegt in der Tatsache begründet, dass keine Ursachen für das Ausscheiden aus DMP-Programmen dokumentiert wurden. Zum Tode führende Myokardinfarkte und Schlaganfälle können in dieser Auswertung also nicht berücksichtigt werden. Nur dokumentierte, nicht-letale Outcomes gehen in die Analyse ein, was möglicherweise zu einer Unterschätzung des Effektes der HbA1c-Variabilität führt. Die Routinedaten aus der DMP-Datenbank wurden ursprünglich zu Qualitätszwecken gesammelt und nicht zur Durchführung von wissenschaftlichen Studien. Daher sind zusätzliche,

detailliertere Daten, wie beispielsweise Informationen zum Insulin-Schema und zur Dosis, nicht in der Datenbank verzeichnet. Diese hätten dazu dienen können, Patienten mit hoher HbA1c-Variabilität besser beschreiben zu können. Dies kann mit den Informationen aus der DMP-Datenbank nicht durchgeführt werden.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

Zunächst wird auf die Ergebnisse der offenen Kohortenanalyse eingegangen, um anschließend die Ergebnisse der Analyse zur HbA1c-Variabilität zu erörtern.

### **4.2.1 Diskussion der allgemeinen Analyse des DMP für Diabetes mellitus Typ 2**

#### **4.2.1.1 Diskussion der Fachgruppenanalyse**

Die Analyse zeigte deutlich, dass Hausärzte mit über 97 % den bei weitem größten Anteil der koordinierenden Ärzte im T2DM stellen. Schwankungen waren kaum zu verzeichnen. In den „Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 18.01.2005 heißt es wörtlich (Bundesausschuss, 2005):

„Die Langzeitbetreuung des Patienten und deren Dokumentation im Rahmen des strukturierten Behandlungsprogramms erfolgt grundsätzlich durch den Hausarzt...“

Ferner heißt es dort:

„In Ausnahmefällen kann ein Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 einen diabetologisch qualifizierten, an der fachärztlichen Versorgung teilnehmenden Arzt oder eine diabetologisch qualifizierte Einrichtung, die für die vertragsärztliche Versorgung zugelassen oder ermächtigt ist oder [...] an der ambulant ärztlichen Versorgung teilnimmt, auch zur

Langzeitbetreuung, Dokumentation und Koordination der weiteren Maßnahmen im strukturierten Behandlungsprogramm wählen.“

So existieren schließlich diabetologische Schwerpunktpraxen und sonstige Fachärzte, die an der Regelversorgung und Langzeitbetreuung im Rahmen des DMP T2DM teilnehmen; deren Anteil ist jedoch - wie in der Analyse gezeigt - im Vergleich zu dem der Hausärzte gering.

#### **4.2.1.2 Diskussion der Entwicklung der Patientenzahl**

Direkt bei Einführung des DMP erfolgte die Einschreibung sehr vieler Patienten, um anschließend bis zum 2. Halbjahr 2005 kontinuierlich abzusinken. Ein Grund hierfür könnte die allmähliche Erschöpfung des für das DMP in Frage kommende Diabetikerkontingentes darstellen. Ab dem zweiten Halbjahr 2005 war schließlich ein annähernd stetiges Wachstum der Patientenzahlen zu verzeichnen. Insgesamt stellte das DMP T2DM über alle Halbjahre hinweg den größten Anteil aller Patienten im DMP dar und prägt somit das Bild der DMP-Landschaft maßgeblich. Auch die sukzessive Einführung weiterer DMPs bewirkte keine größere Änderung des Verhältnisses. Geht man nun, wie von der KVB geschätzt, von etwa 880.000 Patienten mit T2DM in Bayern aus (Referenzhalbjahr 2010) und rechnet mit etwa 10 % privatversicherten Patienten (Donnachie et al., 2011b), so nehmen mehr als die Hälfte aller gesetzlich versicherten Patienten am entsprechenden DMP teil. Wenn auch dies als großer Erfolg des Programms zu werten ist, bedeutet dies, dass etwas weniger die Hälfte aller Typ II Diabetiker in Bayern nicht an einem strukturierten Behandlungsprogramm teilnimmt. Weitere Studien sind vonnöten um die Gründe hierfür zu eruieren. Wenn die nicht erreichten Patienten identifiziert würden, könnten interessante Rückschlüsse getätigt und eventuell eine größere Durchdringung der Programme gewährleistet werden. Mit den vorliegenden Daten ist die Durchführung einer derartigen Analyse bedauerlicherweise nicht möglich.

### **4.2.1.3 Diskussion der Entwicklung der Patientenmerkmale**

#### **4.2.1.3.1 Beurteilung der Analyse des Geschlechterverhältnisses**

Die Analyse des Geschlechterverhältnisses zeigte, wie es auch in anderen DMPs (Mangione et al., 2006) beobachtet wurde, durchgängig einen 0,5 % höheren Anteil an Frauen als an Männern, wobei jedoch ein Bias durch die Dokumentationsfehler und die fehlende Dokumentationspflicht des Geschlechts bis zu eDMP möglich ist. Unterschiede in der Bereitschaft an der Teilnahme an strukturierten Behandlungsprogrammen, sowie unterschiedliche Prävalenzen von Geschlechtern in bestimmten Altersstufen sind denkbare Erklärungsansätze. Seit Langem ist zudem eine größere Bereitschaft zu Arztkonsultationen bei Frauen bekannt (Campbell und Roland, 1996). Die Kategorie „Unbekannt (keine Angabe gefunden)“ verschwand schließlich mit der Einführung der Dokumentationspflicht des Patientengeschlechtes vor eDMP. Es fand sich auch nach Einführung von eDMP keine Änderung des Geschlechterverhältnisses unter den Patienten mit dokumentiertem Geschlecht.

#### **4.2.1.3.2 Beurteilung der Altersentwicklung**

Betrachtet man die Entwicklung des Altersverhältnisses im DMP T2DM, so zeigte sich über den Beobachtungszeitraum als bemerkenswertes Ergebnis vornehmlich die kontinuierliche Steigerung des Anteils der Patienten in höherem Lebensalter (>70 Jahre), während der Anteil der Patienten im Alter von 61 – 70 Jahren abnahm. Denkbar ist, dass Vertragsärzte zu Beginn des DMPs erst eigene Erfahrungen mit den Programmen in der täglichen medizinischen Praxis sammeln mussten. Gerade bei Hochbetagten gestalten sich strukturierte Behandlungsprogramme aufgrund von etwaiger Multimorbidität und Demenz sowie eingeschränkter Mobilität nicht immer einfach. So ist denkbar, dass die Vertragsärzte in jenem Bereich vor allem in jenem Kollektiv zu Beginn des DMPs nur Patienten eingeschrieben haben, bei denen ein Ausscheiden innerhalb der ersten 1 1/2 Jahre aufgrund von Tod oder Non-Compliance nicht zu erwarten war und somit zunächst jüngere Patienten eingeschrieben wurden. Auch ein Älterwerden des Kollektives ist möglich. Eine exakte Ursachenattribution ist mithilfe der vorliegenden Daten nicht durchführbar.

#### **4.2.1.3.3 Beurteilung der Analyse zur Entwicklung des Body-Mass-Index**

Hinsichtlich der Entwicklung des Body-Mass-Index' könnte sich eine Erklärung für die nicht vorhandenen Schwankungen und für die relative Stabilität des Gruppenverhältnisses in der Datenreliabilität des Körpergewichtes finden. Da ein Wiegen in der Praxis, wie einzelnen mündlichen Berichten von Vertragsärzten zu entnehmen war, häufig ausbleibt, werden Werte aus Vordokumentationen übernommen.

Betrachtet man nun die Werte der ersten Hälfte des Jahres 2008 und vergleicht diese mit Ergebnissen der Nationalen Verzehrsstudie (NVZ) (Brombach et al., 2006), welche einen repräsentativen Querschnitt aus der Bevölkerung analysiert, zeigt sich eine adipösere Konstitution von Patienten im DMP T2DM (Anteil Patienten mit Adipositas ( $BMI \geq 30,0$ ) 51,8 % im DMP T2DM versus 20,8 % in der NVZ), wobei jene Gegenüberstellung nur begrenzt aussagekräftig ist. Es hatte nämlich hierbei keine Adjustierung bezüglich Faktoren wie Alter, Medikation und Begleiterkrankung stattgefunden, die das Gewicht der Patienten beeinflussen. Die für Patienten mit T2DM typische schwerere Konstitution im Vergleich zur Normalbevölkerung ist hier dennoch gut erkennbar.

#### **4.2.1.3.4 Beurteilung der Analyse zum Raucherstatus**

Inwieweit die Daten zur Analyse des Raucherstatus die tatsächliche Lage im DMP T2DM widerspiegeln, ist nicht eindeutig. Im Center of Competence (CoC) DMP der KVB wird die Reliabilität dieser Daten angezweifelt, da laut persönlicher Auskunft einiger Ärzte ein Rauchen des Patienten in der DMP-Dokumentation verschwiegen würde, weil zum einen viele Patienten die Weitergabe ihres Raucherstatus nicht wünschten, zum anderen auch Ärzte Repressalien der Krankenkassen gegenüber ihren Patienten befürchten würden. Da die Dokumentation des Raucherstatus jedoch für den Arzt verpflichtend sei, würde ein Raucher bisweilen als Nichtraucher im DMP klassifiziert. Somit würde der Anteil der Raucher im DMP mit etwa 10 % eher unterschätzt.

Das statistische Bundesamt beziffert den Anteil der Raucher in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland im Jahre 2013 auf 24,5 % ('Ergebnisse des Mikrozensus 2013,' 2013), wobei sich jedoch das Patientenkollektiv im DMP T2DM bezüglich der Altersstruktur anders

zusammensetzt als die Allgemeinbevölkerung: Etwa 75 % der Patienten im DMP T2DM sind über 60 Jahre alt. Laut der Bundeszentrale für politische Bildung betrug der Anteil dieser Altersgruppe in der Allgemeinbevölkerung im Jahre 2010 26,3 % ('Bevölkerungsentwicklung und Altersstruktur,' 2012). In den Daten des statistischen Bundesamtes ist der Anteil von Menschen über 60 Jahren deutlich geringer bei ungefähr 9,8 % angegeben. Allerdings ist auch zu bemerken, dass Diabetiker grundsätzlich ein anderes Risikoprofil besitzen und somit das Verhalten bezüglich Rauchen, Alkoholkonsum und übermäßiger Nahrungsaufnahme eine andere Ausprägung haben könnte. Ein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung, um die Reliabilität der Daten zu prüfen, ist somit schwer möglich. Die Studie *Diabetes in Deutschland* (Ott et al., 2009), welche 2.914 Diabetiker von 238 Ärzten aus ganz Deutschland einschloss, beziffert den Raucheranteil bei Diabetikern zu Beginn auf 14,5 % und nach Abschluss der Studie nach 4 Jahren auf 11,2 %. Dementsprechend wirken die hier genannten Daten recht akkurat.

#### **4.2.1.3.5 Beurteilung der Analysen zur Entwicklung des HbA1c**

Über alle Patienten im DMP T2DM hinweg betrachtet wies der Anteil an Patienten mit schlechter Diabeseinstellung ( $\text{HbA1c} > 8\%$ ) 15,5 % auf (Referenzhalbjahr: 2005H2) und lag damit in einem ähnlichen Bereich wie bei den neu eingeschriebenen Patienten. Mit 40 % stellte der Anteil der Patienten mit dem geringsten Risiko für Spätschäden ( $\text{HbA1c} < 6,5\%$ ) den größten Anteil dar. Aussagen über einen Erfolg der Programme oder Handlungsempfehlungen lassen sich hierdurch nicht ableiten, da nach den aktuell geltenden Leitlinien die Höhe des Blutzuckerspiegels auf den individuellen Patienten angepasst sein muss. Während für den einen Patienten ein normnaher HbA1c-Wert wünschenswert sind, so kann bei einem älteren Patienten mit schweren Begleiterkrankungen und erhöhter Gefahr für Hypoglykämien ein HbA1c mehr als 8 % als gut eingestellt definiert werden (Inzucchi et al., 2012). Prinzipiell kann jeder Patient unabhängig von der Höhe des HbA1c von einer strukturierten Betreuung profitieren.

Eindrücklich zeigte sich die saisonale Varianz der HbA1c-Werte über alle Patienten im DMP T2DM mit der beschriebenen inversen Anteilsänderung hoher und niedriger HbA1c-Werte.

Eine exakte Evaluation der Gründe hierfür ist schwierig, und es können nur Mutmaßungen angestellt werden. Ein möglicher Einfluss ist, dass das erste Halbjahr beinahe vollständig die kalten Wintermonate umfasst. Durch den retrospektiven Charakter des HbA1c wird eben auch die Stoffwechseleinstellung der Monate November bis Januar berücksichtigt. So ist denkbar, dass verminderte Bewegung und eine vermehrte Nahrungsaufnahme in dieser Zeit eine diabetische Stoffwechsellaage begünstigte. Weiterhin kann vermutet werden, dass ein erhöhtes Auftreten von Erkältungskrankheiten während der kalten Jahreszeit zu häufigeren Arztkonsultationen führte, bei denen schließlich in derselben Behandlungssitzung auch ein T2DM diagnostiziert werden konnte. Eine Analyse aus dem Jahr 2001 zeigte bei Patienten in der Gegend um Fukushima, deren Wintermonate von Januar bis März ausgesprochen kalt sind, eine durchschnittliche Zunahme des HbA1c um 0,5 % in dieser Zeit (Ishii et al., 2001). Ishii et al. nennen hierbei eine veränderte Ernährungsweise, erhöhten Alkoholkonsum und mangelnde Bewegung aufgrund des frühen Einsetzens der Dunkelheit im Winter und der eisigen Straßen. Daher ist ein ähnlicher Effekt, wenn auch nicht ebenso ausgeprägt, auch im DMP Kollektiv Bayerns mit ähnlich kalten Wintern denkbar.

#### **4.2.1.3.6 Beurteilung der Analysen der Diabetes-Schulungen**

Im Verhältnis zur Entwicklung der Gesamtanzahl an Patienten war ein annähernd stetiges Absinken der Schulungshäufigkeit zu beobachten. Insgesamt waren im Beobachtungszeitraum 454.720 Schulungen durchgeführt worden. Wenn man berücksichtigt, dass die Genehmigung von Wiederholungsschulungen vom jeweiligen Schulungsprogramm und der Krankenkasse des Patienten abhängig ist, so zeigt sich in der Summe eine recht hohe Zahl. Der Anteil der am DMP teilnehmenden Patienten mit mindestens einer Schulung stieg beinahe stetig an. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes hatten beinahe ein Drittel aller DMP-Teilnehmer mindestens eine Diabetesschulung erhalten. Es scheint nicht ausreichend, einen absoluten Zielwert für einen Anteil an geschulten Patienten zu definieren. Denn wenn auch alle Diabetiker von einer Schulung profitieren können, so ist diese besonders für Patienten mit hohem HbA1c nützlich. Eine HbA1c-Senkung durch richtige Ernährung ist nicht mit einer erhöhten Hypoglykämiegefahr wie beispielsweise eine Therapie mit Insulin assoziiert. Ferner

können durch entsprechende Patientenschulung schwere Hypoglykämien durch Vermittlung von Frühzeichen und Symptomen vermieden werden. Wichtig ist die Identifikation von Hochrisikopatienten, welche am meisten von einer Schulung profitieren können. Für diese Patientengruppe könnten beispielsweise besondere Anreize für eine Teilnahme gesetzt werden. Weitere Auswertungen zu diesem Thema sind notwendig, um ein adäquates Vorgehen festlegen zu können.

#### **4.2.1.3.7 Beurteilung der Analyse zur medikamentösen Therapie**

Die Analysen der medikamentösen Therapie im DMP T2DM lassen sich in folgender Tendenz zusammenfassen:

1. Der Anteil medikamentös therapierter Patienten ist in etwa gleich geblieben.
2. Der Anteil der mit Insulin therapierten Patienten sank etwas.
3. Der Anteil derjenigen Patienten, welche ausschließlich mit Insulin behandelt werden, sank deutlich.
4. Die Verordnungshäufigkeit von Metformin, vor allem in Kombination mit Insulin, nahm stark zu.

Wie aus den Graphiken hervorgeht, wurde ein Großteil der Patienten im DMP T2DM medikamentös therapiert. Die Leitlinien der ADA und EASD benennen für den individuellen Patienten keinen Schwellenwert als absolute Indikation zur medikamentösen Therapie. Letztlich ist bei jedem Patienten ein individueller Zielwert zu bestimmen, bei dessen Nicht-Erreichen auf eine medikamentöse Therapie (im Allgemeinen Metformin, bei fehlender Kontraindikation) umzustellen ist. Ebenso empfehlen die Algorithmen nun auch bei Insulin kein starres Therapieschema mehr, so dass bei einem bestimmten HbA1c-Wert und nach einer bestimmten Zeit mit der Insulintherapie begonnen werden muss; auch hier gilt das individuelle Behandlungsziel. Metformin, welches bereits seit Jahrzehnten in Deutschland zur Therapie des T2DM verwendet wird, erlebt in den letzten Jahren eine Art Renaissance und wird nun für alle Patienten mit T2DM ohne Kontraindikationen als Mittel der ersten Wahl der medikamentösen Diabetestherapie von führenden Fachgesellschaften (EASD) empfohlen. Dementsprechend überraschen die Ergebnisse der Analyse nicht. Interessanterweise erfolgte

während des Beobachtungszeitraumes die Umstellung auf eine Metformintherapie nicht sprunghaft (z. B. nach Veröffentlichung neuer Leitlinien), sondern stetig und konstant. Es ist denkbar, dass dieser Effekt sich durch eine Neueinschreibung von gesünderen Patienten ergab. Dafür spricht, dass im Verlauf mehr Patienten mit einem HbA1c < 6,5 % eingeschrieben wurden, während der Anteil hoher HbA1c-Werte unter den Neueinschreibungen unverändert blieb. Andererseits war über alle Patienten betrachtet ein Älterwerden des Kollektives zu beobachten. Weiterführende Analysen sind notwendig, um genauere Gründe für diese Entwicklungen zu eruieren.

#### **4.2.1.3.8 Qualität der Versorgung**

Es sind insgesamt positive Tendenzen zu beobachten: Patienten wurden mit niedrigerem HbA1c in das Programm eingeschrieben. Somit konnte frühzeitig den langfristigen Schädigungen eines T2DM entgegengewirkt werden. Auch wenn hinsichtlich Body-Mass-Index und Raucherstatus keine größeren Veränderungen sichtbar wurden, zeigte sich insgesamt eine große Anzahl an durchgeführten Diabeteschulungen mit einer kontinuierlichen Zunahme des Anteils geschulter Patienten. Hinsichtlich der medikamentösen Therapie ist eine größere Leitlinienadhärenz zu verzeichnen. Diese Effekte sind allerdings aufgrund der dargestellten Problematik der mangelnden Kontrollgruppe nicht abschließend dem DMP zuzuordnen. Auch Artefakte durch Neueinschreibungen gesünderer sowie durch das Ausscheiden kränkerer Patienten sind denkbar. Somit kann, trotz der beschriebenen positiven Entwicklung, letztlich keine kausale Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit des DMP getroffen werden.

#### **4.2.2 Diskussion der Kohortenanalyse zur HbA1c-Variabilität**

In der Kohortenanalyse ergab sich eine signifikante Assoziation der HbA1c-Variabilität mit Myokardinfarkten, Apoplexien, schweren Hypoglykämien und notfallmäßigen stationären Krankenhauseinweisungen. HbA1c-Variabilität kann beispielsweise durch Steigen oder Fallen der HbA1c-Werte resultieren oder durch Fluktuationen der HbA1c-Werte in beide Richtungen über mehrere Messungen bedingt sein. Im Kontext des Therapiebeginns mit Insulin liegt am

ehesten eine zu rasche Senkung der HbA1c-Werte nahe. Die HbA1c-Variabilität ist letztlich ein Zeichen einer instabilen Kontrolle des Blutglucosespiegels und möglicherweise auch von mangelnder Therapie-Adherence beziehungsweise Patient compliance (Frontoni et al., 2013).

Die exakten pathophysiologischen Mechanismen sind bis heute nicht abschließend geklärt. Basiswissenschaftliche Studien und Tierexperimente haben verschiedenste schädliche Effekte der Variabilität des Blutglucosespiegels gezeigt (Ceriello, 2005; Ceriello und Ihnat, 2010). Eine Möglichkeit bezieht sich auf die Theorie des „Metabolic memory“, einer Art „Gedächtnis des Stoffwechsels“. Die nicht-enzymatische Glykierung von zellulären Proteinen und Lipiden, sowie ein Überschuss von reaktiven Sauerstoff und Stickstoff innerhalb der Zelle könnten zu einer Störung der Signaltransduktion und interzellulärer Kommunikation führen sowie oxidative und inflammatorische Stressreaktionen bedingen (Ihnat et al., 2007). Andere Quellen legen den Fokus auf den Effekt von Hypoglykämien: Niedrige Blutzuckerspiegel induzieren eine Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems, welches kardialen Stress durch eine Erhöhung von Herzfrequenz und Schlagvolumen erhöht. Dadurch sind im Besonderen ältere Patienten und Patienten mit chronischen Erkrankungen betroffen (Desouza et al., 2003; Frier et al., 2011; Hsu et al., 2013). Hypoglykämien können erwiesenermaßen EKG-Veränderung bewirken, wodurch die Erhöhung der Inzidenzen kardialer Arrhythmien denkbar ist (Marques et al., 1997). Weiterhin existieren Hinweise auf eine Assoziation von Hypoglykämien und Apoplexien (Yu et al., 2014). Erst kürzlich konnten einige Studien deutliche Korrelation zwischen mikrovaskulären Outcomes und HbA1c-Variabilität sowohl bei Patienten mit T1DM (Kilpatrick et al., 2008; Waden et al., 2009) als auch mit T2DM (Hsu et al., 2012; Sugawara et al., 2012), zeigen. Jene untersuchten im Besonderen die Assoziation von HbA1c-Variabilität und dem Auftreten von Mikroalbuminurie.

Bezüglich des Effektes von HbA1c-Variabilität auf makrovaskuläre Ereignisse ist man sich aktuell noch recht uneins. Die RIACE-Forschungsgruppe konnte keine Assoziation von HbA1c-Variabilität und Myokardinfarkten oder Apoplexien zeigen (Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis: HbA1c-SD: 0,46 %, ohne kardiovaskuläres Ereignis: HbA1c-SD: 0,47 %;  $p = 0,194$ ), wobei die durchschnittliche HbA1c-Variabilität, hier definiert als die

Standardabweichung der HbA1c-Messungen, niedriger war als in anderen Untersuchungen (Penno et al., 2013b). Eine finnische Kohortenstudie von Patienten mit T1DM konnte so eine Assoziation zwischen makrovaskulären Ereignissen und HbA1c-Variabilität mit HbA1c-SD = 0,79 % bei Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis versus HbA1c-SD = 0,87 % bei Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis zeigen (HR = 1,92, 95 % CI [1,49 – 2,47],  $p < 0,023$ ) (Waden et al., 2009). Wie auch in der vorliegenden Analyse fand sich trotz positiver Assoziation der Variabilität keine Korrelation zwischen der absoluten Höhe des HbA1c und kardiovaskulären Ereignissen.

Eine chinesische Studie, welche die Langzeitvariabilität des HbA1c im Sinne der Standardabweichung in 8.439 Patienten mit T2DM untersuchte, konnte ebenso zeigen, dass Patienten, die eine kardiovaskuläre Erkrankung entwickelten, auch eine höhere Variabilität vorwiesen (HbA1c-SD: 1,4 % versus 1,1 %) (Luk et al., 2013). Kardiovaskuläre Erkrankung wurde hierbei breit im Sinne von Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und nicht-letalem Apoplex definiert.

Zu Beginn des Jahres 2015 wurde eine dänische Studie veröffentlicht, welche ebenso Routinedaten zur Evaluation des Einflusses von HbA1c-Variabilität auf die Mortalität untersucht. HbA1c-Variabilität wurde als die mittlere absolute Residuale um die Verbindungslinie eines Indexwertes und eines Schlusswertes definiert. Auch wenn darin lediglich drei HbA1c-Werte innerhalb einer Zeitspanne von 22-26 Monaten zur Beurteilung von HbA1c-Variabilität herangezogen wurden, so sind die Ergebnisse denen unserer Analysen recht ähnlich. Von 0 % – 0,5 % Variabilität wurde in dieser Studie keine Assoziation mit erhöhter Mortalität gefunden, während bei höherer Variabilität eine Erhöhung der Mortalität zu beobachten war (HR pro 1 % HbA1c-Variabilität: 1,3, 95 % CI [1,1 -1,5] bei einem Index-HbA1c von 6.6 – 7.4 %) (Skriver et al., 2015).

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der absoluten Höhe des HbA1c und kardiovaskulären Erkrankungen sowie Gesamtmortalität zeigen neuere Studien widersprüchliche Ergebnisse. Während einige Studien zum Ergebnis eines direkten und linearen Zusammenhangs kommen, zeigen andere einen nicht-linearen (U- oder J-förmigen) Zusammenhang (Currie et al., 2010; Selvin et al., 2010). Kontopantelis et al. kamen in einer

retrospektiven Studie mit über 246.000 Patienten, welche nach mehreren wichtigen Confoundern adjustiert, zum Ergebnis eines U-förmigen Zusammenhangs zwischen der Höhe des HbA1c und Myokardinfarkt- oder Apoplex-bedingter Mortalität (Kontopantelis et al., 2015). Diese Tendenz findet sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Analyse, welche das niedrigste Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Hypoglykämie bei einer durchschnittlichen Variabilität von 0,5 % pro Quartal sieht.

Unsere Definition und methodische Umsetzung der HbA1c-Variabilität ergänzen und erweitern den bisherigen Ansatz früherer Studien. Insbesondere werden Differenzen der HbA1c-Werte auf eine gemeinsame Skala standardisiert und unzuverlässige Messungen (vor allem hinsichtlich des zeitlichen Abstandes) ausgeschlossen, um Verzerrungen zu vermeiden. Aus unserer Sicht werden so Schwankungen im HbA1c-Wert besser berücksichtigt. Allerdings kann die optimale Methode zur Bestimmung der HbA1c-Variabilität mit der vorliegenden Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Statistische Simulationsstudien könnten hilfreich zur Beantwortung dieser Fragestellung sein.

Insgesamt zeigt sich sehr deutlich, dass allzu große Schwankungen im HbA1c potenziell schwerwiegende Konsequenzen für den Patienten bergen können. Gerade im Kontext des Therapiebeginns mit Insulin sollte die Dosierung zum Wohle des Patienten vorsichtig gewählt werden, um keine zu hohe HbA1c-Variabilität zu verursachen. Auch mangelnde Compliance ist eine denkbare Ursache für erhöhte HbA1c-Variabilität. Letztlich ist die Wahl eines auf den individuellen Patienten ausgerichteten Therapieschemas in der Behandlung des T2DM von großer Bedeutung.

## 5 Ausblick

Die Disease-Management-Programme in Bayern sind mittlerweile für Patienten und Ärzte fester Bestandteil der alltäglichen Versorgungslandschaft geworden. Durch die flächendeckende Einführung der DMPs ist eine randomisierte Analyse zur Wirksamkeit bedauerlicherweise nicht mehr möglich. Jedoch zeigen folgende Überlegungen die Sinnhaftigkeit der Programme auf: das immer schnellere Wachstum des medizinischen Wissens ist vor allem für den Generalisten, den Hausarzt – welcher, wie in unseren Analysen gezeigt, das Gros der koordinierenden DMP-Ärzte stellt – eine besondere Herausforderung. Der Allgemeinarzt muss in der Lage sein, Krankheiten aller medizinischen Fachdisziplinen zu erkennen und behandeln zu können. Klar strukturierte Programme zur Umsetzung bestehender Leitlinien bieten im Kontext der Zeitknappheit in der Primärversorgung die Möglichkeit zur evidenzbasierten und gleichzeitig individualisiert-effektiven Behandlung. Die DMPs sind also, entgegen vieler kritischer Ärztstimmen, keine zeitfressende Bürokratie, sondern vielmehr Chance für eine bessere Langzeitbetreuung chronisch kranker Patienten und können sogar zu einer Zeitersparnis führen.

Die DMPs auswertenden Stellen fordern häufig eine Ausweitung der Dokumentationen, beispielsweise hinsichtlich Dosierungen einzelner in der Behandlung verwendeter Wirkstoffe. Doch dienen DMPs der Verbesserung der Versorgung und sind nicht primär für wissenschaftliche Auswertungen gedacht. So muss vorsichtig abgewogen werden, in wieweit eine Erweiterung der Dokumentationsparameter sinnvoll erscheint, um Fragen der Wissenschaft zu lösen. Viel mehr muss die bereits bestehende Dokumentation auch im Sinne der Patientenversorgung verbessert werden. Gerade im Bereich der Begleiterkrankungen, bezüglich neu aufgetretener Ereignisse und einzelner Dokumentationsparameter, im Besonderen dem Körpergewicht und dem Rauchverhalten, besteht noch deutliches Verbesserungspotential. Sollte eine Erweiterung der Dokumentationsbögen erfolgen, sollte diese zunächst durch randomisierte Modellpraxen getestet werden, um deren Sinnhaftigkeit und Effizienz zu testen. Auch mit der Auswertung der bestehenden Parameter können bereits Evaluationen wichtiger Themen der medizinischen Forschung durchgeführt werden; die Auswertung zur HbA1c-Variabilität sowie bereits vorangegangene Auswertungen der KVB

(Fexer et al., 2014; Mehring et al., 2014) können hierfür als Beispiel angeführt werden. Würde man die DMP-Datenbank mit anderen Datenbanken, beispielsweise mit denen der Krankenkassen, verbinden, könnten noch ausführlichere Analysen, etwa zu Arztkonsultationen oder Arzneimittelverordnungen, durchgeführt werden.

Die Worte Solons an der Wand des Orakels von Delphi ‚μηδὲν ἄγαν‘ (altgriechisch; zu deutsch etwa: „nichts zu sehr“) können in modernen Zeiten auch auf den Diabetes mellitus Typ 2 sowohl in Pathologie, als auch in seiner Therapie bezogen werden: Ein zu viel an Nahrung, an Genussmitteln, an Zucker ist schädlich für den Körper, ebenso aber auch eine besonders scharfe Therapie im Sinne einer allzu schnellen Senkung auf niedrige HbA1c-Werte. Die gemeinsame Stellungnahme der ADA und der EASD betonen diesen Ansatz bereits. Mit den in dieser Arbeit erhobenen Ergebnissen werden die aktuellen Leitlinien weitestgehend unterstützt und liefern zusätzlich weiterführende Hinweise, dass nicht nur eine zu starke Senkung des HbA1c-Wertes, sondern auch eine zu schnelle Veränderung der HbA1c-Werte mit klinisch bedeutsamen Risiken behaftet ist. Hierzu sollten weiterführende klinische Studien durchgeführt werden, welche die aufgezeigten Zusammenhänge anhand von zusätzlich klinisch wichtigen Parametern untersuchen, um das Ausmaß sowie die Pathomechanismen der HbA1c-Variabilität besser verstehen zu können. Ebenfalls sollten die aufgezeigten Assoziationen der HbA1c-Variabilität innerhalb der Leitlinie eine stärker Berücksichtigung finden um die Therapie hinsichtlich eines möglichen Schädigungspotentials weiter zu verbessern.

## 6 Zusammenfassung

**Einleitung:** Im Jahr 2004 begann die flächendeckende Einführung des Disease-Management-Programmes (DMP) für Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM). Mittlerweile sind in Bayern über 800.000 Patienten in insgesamt sechs unterschiedliche DMPs eingeschrieben, von denen das Programm für T2DM mit etwa 400.000 Teilnehmern das bei weitem größte darstellt. In der Therapie des T2DM ist der Effekt der HbA1c-Variabilität noch wenig untersucht.

**Zielsetzung:** Ziel der Arbeit war eine retrospektive, longitudinale Darstellung des Kollektives der am DMP Diabetes mellitus Typ 2 teilnehmenden Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Versorgungsqualität und der HbA1c-Variabilität insulinpflichtiger Patienten. Hierbei sollten mögliche Assoziationen zwischen der HbA1c-Variabilität und kardiovaskulären, nicht letalen Ereignissen (Myokardinfarkten, Apoplexien) sowie schwerer Hypoglykämien und notfallmäßigen stationären Einweisungen in einer Kohorte von erstmalig mit Insulin therapierten Patienten untersucht werden.

**Material und Methodik:** Zu Beginn erfolgte eine deskriptive Analyse der DMP-Diabetes-mellitus Typ 2 Datenbank der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns von mehr als 500.000 Patienten. In einem weiteren Schritt wurde eine Kohortenanalyse von 13.777 Patienten durchgeführt. Diese Kohorte wurde anhand von Patienten gebildet, bei denen während ihrer Teilnahme am DMP Diabetes mellitus Typ 2 ein Therapiebeginn mit Insulin beobachtet werden konnte. HbA1c-Variabilität wurde durch die Differenz der HbA1c-Werte aufeinanderfolgender Messungen definiert. Diese Unterschiede wurden auf den zeitlichen Messabständen eines Quartals skaliert, um die Änderungsrate des HbA1c-Wertes in Prozentpunkten zu erhalten. Die Patienten wurden innerhalb eines Zeitraumes von bis zu 5 Jahren beobachtet. Mittels Cox-Regressions-Modellen wurden die Assoziationen von HbA1c-Variabilität mit den oben genannten Outcomes überprüft.

**Ergebnisse:** Die Anzahl der Patienten im DMP für Diabetes mellitus Typ 2 entwickelten sich von 168.388 teilnehmenden Patienten im ersten Halbjahr 2004 auf 503.740 Patienten im zweiten Halbjahr 2011. Es fanden sich in etwa 0,5 % mehr Frauen als Männer. Der Anteil an Patienten > 70 Jahre stieg dabei im Beobachtungszeitraum von 41,6 % auf 49,6 %. Etwa 50 % der teilnehmenden Patienten hatten einen Body-Mass-Index von > 30. Der Raucheranteil blieb – mit kleineren Schwankungen – durchgehend bei etwa 10 %. Etwa 40 % aller Patienten wiesen einen HbA1c von < 6,5 % und etwa 15 % von > 8,0 % auf. Am Ende des

Beobachtungszeitraumes hatten etwa 30 % der teilnehmenden Patienten eine diabetesbezogene Schulung erhalten. Wurden zu Anfang des Beobachtungszeitraumes 42,8 % der Patienten mit Metformin therapiert, waren es zum Ende 55,6 %. Unter den Patienten, welche mit Insulin therapiert wurden, stieg der Anteil der Metformin-Einnahme von 29,1 % auf 46,3 %. Der Anteil der mit Insulin behandelten Patienten, welche Insulin als Monotherapie erhalten, sank von 57,6 % auf 41,5 %.

Weiterhin zeigte sich ein signifikanter, nicht-linearer Zusammenhang zwischen HbA1c-Variabilität und dem Risiko für Myokardinfarkte, Apoplexien und schweren Hypoglykämien. Das niedrigste Risiko bezüglich dieser Outcomes war bei einer durchschnittlichen HbA1c-Variabilität von etwa 0,5 % pro Quartal zu beobachten. Hinsichtlich notfallmäßiger stationärer Einweisungen ergab sich ein angedeuteter linearer Effekt, welcher auch für eine Variabilität von < 0,5 % eine Verminderung des entsprechenden Risikos zeigte. Unter Verwendung der Ergebnisse der Cox-Modelle wurden Survival-Kurven für jedes einzelne Outcome berechnet, bei der eine Prädiktion der HbA1c-Variabilität von 0,5 %, 1,0 % und 1,5 % pro Quartal zugrunde gelegt worden war. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich die 2-Jahres-Inzidenzen der Ereignisse deutlich erhöhten. Für Myokardinfarkt stieg die Inzidenz in Abhängigkeit der HbA1c-Variabilität von 1 % auf 10 %, für Apoplex von 1 % auf 29 %, für schwere Hypoglykämie von 2 % auf 24 % und für notfallmäßige diabetesbezogene stationäre Einweisung von 2 % auf 21 %.

**Schlussfolgerung:** In der allgemeinen Analyse des DMP Diabetes mellitus Typ 2 wurden konstant steigende Patientenzahlen und eine zunehmende Leitlinienadhärenz aufgrund einer leitliniengerechteren medikamentösen Therapie als auch aufgrund einer zunehmenden Durchführung von Diabetes-Schulungen deutlich, wobei sich im Hinblick auf Schulungen noch ein erheblicher Verbesserungsbedarf zeigt. Aufgrund einer fehlenden Vergleichsgruppe können positive Entwicklungen nicht ursächlich einer DMP-Teilnahme attribuiert werden. Weiterhin konnte aufgezeigt werden, dass eine hohe HbA1c-Variabilität mit einem deutlich erhöhten Risiko für Myokardinfarkte, Apoplexien, schwere Hypoglykämien und notfallmäßige diabetesbezogene stationäre Einweisungen assoziiert ist. Daher sollte das Ausmaß der HbA1c-Variabilität eine stärkere Beachtung innerhalb der Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus erfahren.

## 7 Bibliografie

- 7, U. P. D. S. (1990) 'UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group', *Metabolism*, 39(9), pp. 905-12.
- Abholz, H. H., Egidi, G., Gries, A. and Haller, N. (2012) 'Nationale VersorgungsLeitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes'. [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf) (Aufgerufen am 16.03.2013).
- Adler, A. I., Stevens, R. J., Manley, S. E., Bilous, R. W., Cull, C. A., Holman, R. R. and Ukpds, G. (2003) 'Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)', *Kidney Int*, 63(1), pp. 225-32.
- Alberti, K. G. M. M. and Zimmet, P. f. (1998) 'Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation', *Diabetic medicine*, 15(7), pp. 539-553.
- Albright, A., Franz, M., Hornsby, G., Kriska, A., Marrero, D., Ullrich, I. and Verity, L. S. (2000) 'American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes', *Med Sci Sports Exerc*, 32(7), pp. 1345-60.
- Amori, R. E., Lau, J. and Pittas, A. G. (2007) 'Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis', *JAMA*, 298(2), pp. 194-206.
- Barnett, A. H., Eff, C., Leslie, R. D. and Pyke, D. A. (1981) 'Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs', *Diabetologia*, 20(2), pp. 87-93.
- Bates, D., Chambers, J., Dalgaard, P., Falcon, S. and Gentleman, R. 2009. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. 2009. (<http://www.R-project.org>).
- 'Bevölkerungsentwicklung und Altersstruktur', (2012), Available: Bundeszentrale für politische Bildung. <http://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61541/altersstruktur>.
- Bressler, R. and Johnson, D. G. (1997) 'Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus', *Arch Intern Med*, 157(8), pp. 836-48.
- Brombach, C., Wagner, U., Eisinger-Watzl, M. and Heyer, A. (2006) 'Die Nationale Verzehrsstudie II', *Ernährungs-Umschau*, 53(1), pp. 4-9.

- Brown, J. N., Kemp, D. W. and Brice, K. R. (2009) 'Class effect of erythropoietin therapy on hemoglobin A(1c) in a patient with diabetes mellitus and chronic kidney disease not undergoing hemodialysis', *Pharmacotherapy*, 29(4), pp. 468-72.
- Brownlee, M., Vlassara, H. and Cerami, A. (1984) 'Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications', *Ann Intern Med*, 101(4), pp. 527-37.
- Bundesausschuss, G. (2005) 'Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses: Anforderung an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2'. [www.g-ba.de/downloads/39-261-159/2005-01-18-dmp-dia2.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-159/2005-01-18-dmp-dia2.pdf) (Aufgerufen am 14.01.2015).
- Bundesvereinigung, K. (2015) *Disease Management Programme - Grundlagen*. Available at: <http://www.kbv.de/html/dmp.php> (Aufgerufen am: 15.01.2015).
- Bunn, H. F., Haney, D. N., Gabbay, K. H. and Gallop, P. M. (1975) 'Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c', *Biochem Biophys Res Commun*, 67(1), pp. 103-9.
- Butler, A. E., Campbell-Thompson, M., Gurlo, T., Dawson, D. W., Atkinson, M. and Butler, P. C. (2013) 'Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors', *Diabetes*, 62(7), pp. 2595-604.
- Campbell, S. M. and Roland, M. O. (1996) 'Why do people consult the doctor?', *Fam Pract*, 13(1), pp. 75-83.
- Carter, J. S., Pugh, J. A. and Monterrosa, A. (1996) 'Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States', *Ann Intern Med*, 125(3), pp. 221-32.
- Ceriello, A. (2005) 'Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat?', *Diabetes*, 54(1), pp. 1-7.
- Ceriello, A. and Ihnat, M. A. (2010) 'Glycaemic variability': a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting', *Diabet Med*, 27(8), pp. 862-7.
- Currie, C. J., Peters, J. R., Tynan, A., Evans, M., Heine, R. J., Bracco, O. L., Zagar, T. and Poole, C. D. (2010) 'Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study', *Lancet*, 375(9713), pp. 481-9.

- De Backer, G., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen, K., Brotons, C., Cifkova, R., Dallongeville, J., Ebrahim, S., Faergeman, O., Graham, I., Mancia, G., Cats, V. M., Orth-Gomer, K., Perk, J., Pyorala, K., Rodicio, J. L., Sans, S., Sansoy, V., Sechtem, U., Silber, S., Thomsen, T., Wood, D. and European Society of Cardiology Committee for Practice, G. (2003) 'European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts)', *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 10(4), pp. S1-S10.
- de Groot, M., Anderson, R., Freedland, K. E., Clouse, R. E. and Lustman, P. J. (2001) 'Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis', *Psychosom Med*, 63(4), pp. 619-30.
- Deacon, C. F. (2011) 'Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review', *Diabetes Obes Metab*, 13(1), pp. 7-18.
- Desouza, C., Salazar, H., Cheong, B., Murgu, J. and Fonseca, V. (2003) 'Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring', *Diabetes Care*, 26(5), pp. 1485-9.
- Devlin, J. T. (1992) 'Effects of exercise on insulin sensitivity in humans', *Diabetes Care*, 15(11), pp. 1690-3.
- Dhahbi, J. M., Mote, P. L., Wingo, J., Rowley, B. C., Cao, S. X., Walford, R. L. and Spindler, S. R. (2001) 'Caloric restriction alters the feeding response of key metabolic enzyme genes', *Mech Ageing Dev*, 122(10), pp. 1033-48.
- DMP - Allgemeine Informationen - Wegweiser durch strukturierte Behandlungsprogramme* (2015): Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Available at: [http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Neue\\_Versorgungsformen/DMP/DMP-Praxismanual.pdf](http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Neue_Versorgungsformen/DMP/DMP-Praxismanual.pdf) (Aufgerufen am 15.01.2015).
- Donnachie, E., Hofmann, F. and Keller, M. (2011a) *Donnachie E, Hofmann F, Keller M. Qualitätsbericht 2010: Disease Management Programme in Bayern*. Available at: <http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Infomaterial/Versorgung/KVB-Bericht-DMP-qualitaetsbericht-2010.pdf> (Aufgerufen am 04.11.2014).
- Donnachie, E., Hofmann, F., Keller, M., Mutschler, R. and Wolf, R. (2011b) *Donnachie E, Hofmann F, Keller M. Qualitätsbericht 2010: Disease Management Programme in Bayern*. Available at: <http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Infomaterial/Versorgung/KVB-Bericht-DMP-qualitaetsbericht-2010.pdf> (Aufgerufen am 04.11.2014).

- Donnachie, E., Luxenhofer, B., Hummel, I. and Stablo, S. (2013) *Qualitätsbericht 2012 - Disease Management Programme in Bayern*. Available at: <http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Infomaterial/Versorgung/KVB-DMP-Qualitaetsbericht-2012.pdf> (Aufgerufen am 15.01.2015).
- Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I. K., Skene, A. M., Tan, M. H., Lefebvre, P. J., Murray, G. D., Standl, E., Wilcox, R. G., Wilhelmsen, L., Betteridge, J., Birkeland, K., Golay, A., Heine, R. J., Koranyi, L., Laakso, M., Mokan, M., Norkus, A., Pirags, V., Podar, T., Scheen, A., Scherbaum, W., Schernthaner, G., Schmitz, O., Skrha, J., Smith, U., Taton, J. and investigators, P. R. (2005) 'Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial', *Lancet*, 366(9493), pp. 1279-89.
- Dörner, K. (2009) *Klinische Chemie und Hämatologie 69 Tabellen ; [Taschenlehrbuch]*. 7., vollst. überarb. Aufl. edn. Stuttgart u.a.: Thieme.
- Duckworth, W., Abraira, C., Moritz, T., Reda, D., Emanuele, N., Reaven, P. D., Zieve, F. J., Marks, J., Davis, S. N., Hayward, R., Warren, S. R., Goldman, S., McCarren, M., Vitek, M. E., Henderson, W. G., Huang, G. D. and Investigators, V. (2009) 'Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes', *N Engl J Med*, 360(2), pp. 129-39.
- Dyck, P. J., Kratz, K. M., Karnes, J. L., Litchy, W. J., Klein, R., Pach, J. M., Wilson, D. M., O'Brien, P. C., Melton, L. J., 3rd and Service, F. J. (1993) 'The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study', *Neurology*, 43(4), pp. 817-24.
- Eckel, R. H., Grundy, S. M. and Zimmet, P. Z. (2005) 'The metabolic syndrome', *Lancet*, 365(9468), pp. 1415-28.
- Eilers, P. H. and Marx, B. D. (1996) 'Flexible smoothing with B-splines and penalties', *Statistical science*, pp. 89-102.
- Evert, A. B., Boucher, J. L., Cypress, M., Dunbar, S. A., Franz, M. J., Mayer-Davis, E. J., Neumiller, J. J., Nwankwo, R., Verdi, C. L., Urbanski, P., Yancy, W. S., Jr. and American Diabetes, A. (2013) 'Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes', *Diabetes Care*, 36(11), pp. 3821-42.
- Facchini, F. S., Hollenbeck, C. B., Jeppesen, J., Chen, Y. D. and Reaven, G. M. (1992) 'Insulin resistance and cigarette smoking', *Lancet*, 339(8802), pp. 1128-30.

- Ferrannini, E., Haffner, S. M., Mitchell, B. D. and Stern, M. P. (1991) 'Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome', *Diabetologia*, 34(6), pp. 416-22.
- Fexer, J., Donnachie, E., Schneider, A., Wagenpfeil, S., Keller, M., Hofmann, F. and Mehring, M. (2014) 'The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients: audit data from the Bavarian disease management program', *Dtsch Arztebl Int*, 111(17), pp. 293-300.
- Frier, B. M., Schernthaner, G. and Heller, S. R. (2011) 'Hypoglycemia and cardiovascular risks', *Diabetes Care*, 34 Suppl 2, pp. S132-7.
- Frontoni, S., Di Bartolo, P., Avogaro, A., Bosi, E., Paolisso, G. and Ceriello, A. (2013) 'Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus', *Diabetes Res Clin Pract*, 102(2), pp. 86-95.
- Gerich, J., Raskin, P., Jean-Louis, L., Purkayastha, D. and Baron, M. A. (2005) 'PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin', *Diabetes Care*, 28(9), pp. 2093-9.
- Gerstein, H. C., Miller, M. E., Genuth, S., Ismail-Beigi, F., Buse, J. B., Goff, D. C., Jr., Probstfield, J. L., Cushman, W. C., Ginsberg, H. N., Bigger, J. T., Grimm, R. H., Jr., Byington, R. P., Rosenberg, Y. D. and Friedewald, W. T. (2011) 'Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes', *N Engl J Med*, 364(9), pp. 818-28.
- Giani, Janka, Hauner, Standl, Schiel, Neu, Rathmann and Rosenbauer (2004) 'Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland', Available: W. Scherbaum, W. Kiess. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/EBL\\_Epidemiologie\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf).
- Gordon, B. A., Benson, A. C., Bird, S. R. and Fraser, S. F. (2009) 'Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review', *Diabetes Res Clin Pract*, 83(2), pp. 157-75.
- Granger, C. B., Califf, R. M., Young, S., Candela, R., Samaha, J., Worley, S., Kereiakes, D. J. and Topol, E. J. (1993) 'Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group', *J Am Coll Cardiol*, 21(4), pp. 920-5.
- Guariguata, L., Nolan, T., Beagley, J., Linnenkamp, U. and Jacqmain, O. (2014) 'IDF Diabetes Atlas 2014'. [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf) (Aufgerufen am 17.01.2015).

- Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K. and Laakso, M. (1998) 'Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction', *N Engl J Med*, 339(4), pp. 229-34.
- Hagen, C. and Ryl, L. (2011) 'Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Diabetes mellitus in Deutschland'. [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011\\_3\\_diabetes.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf?__blob=publicationFile) (Aufgerufen am 18.01.2015).
- Haire-Joshu, D., Glasgow, R. E. and Tibbs, T. L. (1999) 'Smoking and diabetes', *Diabetes Care*, 22(11), pp. 1887-98.
- Halle, M. (2008) Sporttherapie in der Medizin evidenzbasierte Prävention und Therapie. Stuttgart: Schattauer.
- Harris, M. I., Flegal, K. M., Cowie, C. C., Eberhardt, M. S., Goldstein, D. E., Little, R. R., Wiedmeyer, H. M. and Byrd-Holt, D. D. (1998) 'Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994', *Diabetes Care*, 21(4), pp. 518-24.
- Hellmann, A., Männel, C., Weber, M. and Eversmann, T. (2014) *Informationen zum Start in die DMP: Kassenärztliche Vereinigung Bayerns*. Available at: [http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Infomaterial/Infomaterial\\_alt/KVB-Broschuere-Start-in-die-DMP.pdf](http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Infomaterial/Infomaterial_alt/KVB-Broschuere-Start-in-die-DMP.pdf) (Aufgerufen am 08.07.2015).
- Henry, R. R., Scheaffer, L. and Olefsky, J. M. (1985) 'Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus', *J Clin Endocrinol Metab*, 61(5), pp. 917-25.
- Hermann, L. S., Schersten, B., Bitzen, P. O., Kjellstrom, T., Lindgarde, F. and Melander, A. (1994) 'Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study', *Diabetes Care*, 17(10), pp. 1100-9.
- Herold, G. (2012) Herold - Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln.
- Hsu, C. C., Chang, H. Y., Huang, M. C., Hwang, S. J., Yang, Y. C., Lee, Y. S., Shin, S. J. and Tai, T. Y. (2012) 'HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study', *Diabetologia*, 55(12), pp. 3163-72.

- Hsu, P. F., Sung, S. H., Cheng, H. M., Yeh, J. S., Liu, W. L., Chan, W. L., Chen, C. H., Chou, P. and Chuang, S. Y. (2013) 'Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study', *Diabetes Care*, 36(4), pp. 894-900.
- Icks, Rathmann, Rosenbauer and Giani (2005) 'Diabetes mellitus', *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, 24. [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ\\_47.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_47.pdf) (Aufgerufen am 18.01.2015).
- Ihnat, M. A., Thorpe, J. E. and Ceriello, A. (2007) 'Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes', *Diabet Med*, 24(6), pp. 582-6.
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R. and Matthews, D. R. (2012) 'Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)', *Diabetologia*, 55(6), pp. 1577-96.
- Ishii, H., Suzuki, H., Baba, T., Nakamura, K. and Watanabe, T. (2001) 'Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients', *Diabetes Care*, 24(8), pp. 1503.
- Janghorbani, M., Hu, F. B., Willett, W. C., Li, T. Y., Manson, J. E., Logroscino, G. and Rexrode, K. M. (2007) 'Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study', *Diabetes Care*, 30(7), pp. 1730-5.
- Joos, S., Rosemann, T., Heiderhoff, M., Wensing, M., Ludt, S., Gensichen, J., Kaufmann-Kolle, P. and Szecsenyi, J. (2005) 'ELSID-Diabetes study-evaluation of a large scale implementation of disease management programmes for patients with type 2 diabetes. Rationale, design and conduct--a study protocol [ISRCTN08471887]', *BMC Public Health*, 5, pp. 99.
- Jorgensen, L., Jenssen, T., Joakimsen, O., Heuch, I., Ingebretsen, O. C. and Jacobsen, B. K. (2004) 'Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals: the Tromso study', *Circulation*, 110(4), pp. 466-70.
- Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K. and Tobe, K. (2006) 'Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome', *J Clin Invest*, 116(7), pp. 1784-92.

- Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., Herman, W. H., Holman, R. R., Jones, N. P., Kravitz, B. G., Lachin, J. M., O'Neill, M. C., Zinman, B., Viberti, G. and Group, A. S. (2006) 'Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy', *N Engl J Med*, 355(23), pp. 2427-43.
- Kan, C., Silva, N., Golden, S. H., Rajala, U., Timonen, M., Stahl, D. and Ismail, K. (2013) 'A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance', *Diabetes Care*, 36(2), pp. 480-9.
- Katon, W., Fan, M. Y., Unutzer, J., Taylor, J., Pincus, H. and Schoenbaum, M. (2008) 'Depression and diabetes: a potentially lethal combination', *J Gen Intern Med*, 23(10), pp. 1571-5.
- Kerner, W. and Brückel, J. (2013) 'Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus', *Diabetologie und Stoffwechsel*, 8(S 02), pp. S104-S107.
- Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S. and Atkin, S. L. (2008) 'A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial', *Diabetes Care*, 31(11), pp. 2198-202.
- Klein, B. E., Klein, R., Moss, S. E. and Cruickshanks, K. J. (1996) 'Parental history of diabetes in a population-based study', *Diabetes Care*, 19(8), pp. 827-30.
- Kohner, E. M., Patel, V. and Rassam, S. M. (1995) 'Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy', *Diabetes*, 44(6), pp. 603-7.
- Lamanna, C., Monami, M., Marchionni, N. and Mannucci, E. (2011) 'Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials', *Diabetes Obes Metab*, 13(3), pp. 221-8.
- Libby, P. (2002) 'Inflammation in atherosclerosis', *Nature*, 420(6917), pp. 868-874.
- Liebl, A., Neiß, A., Spannheimer, A., Reitberger, U., Wagner, T. and Görtz, A. (2001) 'Kosten des Typ-2-diabetes in deutschland', *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 126(20), pp. 585-589.
- Lin, E. H., Katon, W., Von Korff, M., Rutter, C., Simon, G. E., Oliver, M., Ciechanowski, P., Ludman, E. J., Bush, T. and Young, B. (2004) 'Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care', *Diabetes Care*, 27(9), pp. 2154-60.

- Lincoff, A. M., Wolski, K., Nicholls, S. J. and Nissen, S. E. (2007) 'Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials', *JAMA*, 298(10), pp. 1180-8.
- Linder, R., Ahrens, S., Köppel, D., Heilmann, T. and Verheyen, F. (2011) 'Nutzen und Effizienz des Disease-Management-Programms Diabetes mellitus Typ 2', *Deutsches Ärzteblatt*, 108(10), pp. 155-162.
- Long, S. D., O'Brien, K., MacDonald, K. G., Jr., Leggett-Frazier, N., Swanson, M. S., Pories, W. J. and Caro, J. F. (1994) 'Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study', *Diabetes Care*, 17(5), pp. 372-5.
- Luk, A. O., Ma, R. C., Lau, E. S., Yang, X., Lau, W. W., Yu, L. W., Chow, F. C., Chan, J. C. and So, W. Y. (2013) 'Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry', *Diabetes Metab Res Rev*, 29(5), pp. 384-90.
- Lustman, P. J. and Clouse, R. E. (2005) 'Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control', *J Diabetes Complications*, 19(2), pp. 113-22.
- Lyssenko, V., Lupi, R., Marchetti, P., Del Guerra, S., Orho-Melander, M., Almgren, P., Sjogren, M., Ling, C., Eriksson, K. F., Lethagen, A. L., Mancarella, R., Berglund, G., Tuomi, T., Nilsson, P., Del Prato, S. and Groop, L. (2007) 'Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes', *J Clin Invest*, 117(8), pp. 2155-63.
- Makuch, R. W. (1982) 'Adjusted survival curve estimation using covariates', *J Chronic Dis*, 35(6), pp. 437-43.
- Mangione, C. M., Gerzoff, R. B., Williamson, D. F., Steers, W. N., Kerr, E. A., Brown, A. F., Waitzfelder, B. E., Marrero, D. G., Dudley, R. A., Kim, C., Herman, W., Thompson, T. J., Safford, M. M., Selby, J. V. and Group, T. S. (2006) 'The association between quality of care and the intensity of diabetes disease management programs', *Ann Intern Med*, 145(2), pp. 107-16.
- Marques, J. L., George, E., Peacey, S. R., Harris, N. D., Macdonald, I. A., Cochrane, T. and Heller, S. R. (1997) 'Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes', *Diabet Med*, 14(8), pp. 648-54.

- McIntyre, H. D., Ma, A., Bird, D. M., Paterson, C. A., Ravenscroft, P. J. and Cameron, D. P. (1991) 'Metformin increases insulin sensitivity and basal glucose clearance in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus', *Aust N Z J Med*, 21(5), pp. 714-9.
- Mehring, M., Donnachie, E., Fexer, J., Hofmann, F. and Schneider, A. (2014) 'Disease management programs for patients with COPD in Germany: a longitudinal evaluation of routinely collected patient records', *Respir Care*, 59(7), pp. 1123-32.
- Meneilly, G. S., Ryan, E. A., Radziuk, J., Lau, D. C., Yale, J. F., Morais, J., Chiasson, J. L., Rabasa-Lhoret, R., Maheux, P., Tessier, D., Wolever, T., Josse, R. G. and Elahi, D. (2000) 'Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes', *Diabetes Care*, 23(8), pp. 1162-1167.
- Mezuk, B., Eaton, W. W., Albrecht, S. and Golden, S. H. (2008) 'Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis', *Diabetes Care*, 31(12), pp. 2383-90.
- Moy, C. S., LaPorte, R. E., Dorman, J. S., Songer, T. J., Orchard, T. J., Kuller, L. H., Becker, D. J. and Drash, A. L. (1990) 'Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking', *Circulation*, 82(1), pp. 37-43.
- Nathan, D. M., Singer, D. E., Hurxthal, K. and Goodson, J. D. (1984) 'The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay', *N Engl J Med*, 310(6), pp. 341-6.
- Ng, J. M., Cooke, M., Bhandari, S., Atkin, S. L. and Kilpatrick, E. S. (2010) 'The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease', *Diabetes Care*, 33(11), pp. 2310-3.
- Nissen, S. E. and Wolski, K. (2010) 'Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality', *Arch Intern Med*, 170(14), pp. 1191-1201.
- Ofman, J. J., Badamgarav, E., Henning, J. M., Knight, K., Gano Jr, A. D., Levan, R. K., Gur-Arie, S., Richards, M. S., Hasselblad, V. and Weingarten, S. R. (2004) 'Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review', *The American journal of medicine*, 117(3), pp. 182-192.
- Ohtsubo, K., Takamatsu, S., Minowa, M. T., Yoshida, A., Takeuchi, M. and Marth, J. D. (2005) 'Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes', *Cell*, 123(7), pp. 1307-21.

- Ott, P., Benke, I., Stelzer, J., Köhler, C. and Hanefeld, M. (2009) '„Diabetes in Germany”(DIG)-Studie', *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 134(07), pp. 291-297.
- Panzer, S., Kronik, G., Lechner, K., Bettelheim, P., Neumann, E. and Dudczak, R. (1982) 'Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival', *Blood*, 59(6), pp. 1348-50.
- Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Woodward, M., Marre, M., Cooper, M., Glasziou, P., Grobbee, D., Hamet, P., Harrap, S., Heller, S., Liu, L., Mancia, G., Mogensen, C. E., Pan, C., Poulter, N., Rodgers, A., Williams, B., Bompoint, S., de Galan, B. E., Joshi, R. and Travert, F. (2008) 'ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes', *N Engl J Med*, 358(24), pp. 2560-72.
- Penno, G., Solini, A., Bonora, E., Fondelli, C., Orsi, E., Zerbini, G., Morano, S., Cavalot, F., Lamacchia, O., Laviola, L., Nicolucci, A., Pugliese, G., Renal, I. and Cardiovascular Events Study, G. (2013a) 'HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study', *Diabetes Care*, 36(8), pp. 2301-10.
- Penno, G., Solini, A., Zoppini, G., Orsi, E., Fondelli, C., Zerbini, G., Morano, S., Cavalot, F., Lamacchia, O., Trevisan, R., Vedovato, M., Pugliese, G., Renal, I. and Cardiovascular Events Study, G. (2013b) 'Hemoglobin A1c variability as an independent correlate of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study', *Cardiovasc Diabetol*, 12, pp. 98.
- Peters, S. A., Huxley, R. R. and Woodward, M. (2014) 'Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes', *Lancet*, 383(9933), pp. 1973-80.
- Pirart, J. (1977) '[Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (2nd part) (author's transl)]', *Diabete Metab*, 3(3), pp. 173-82.
- Powell, A., Davies, H. and Thomson, R. (2003) 'Using routine comparative data to assess the quality of health care: understanding and avoiding common pitfalls', *Quality and safety in health care*, 12(2), pp. 122-128.

- 'Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2013', (2013), Available: Statistisches Bundesamt. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html> (Aufgerufen am 20.01.2015).
- Reaven, G. M. (1988) 'Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease', *Diabetes*, 37(12), pp. 1595-607.
- Reichard, P., Nilsson, B. Y. and Rosenqvist, U. (1993) 'The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus', *N Engl J Med*, 329(5), pp. 304-9.
- Rekencire, N., Peila, R., Ding, J., Colbert, L. H., Visser, M., Shorr, R. I., Kritchevsky, S. B., Kuller, L. H., Strotmeyer, E. S., Schwartz, A. V., Vellas, B. and Harris, T. B. (2006) 'Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study', *Diabetes Care*, 29(8), pp. 1902-8.
- Roski, R., Glaeske, G. and Kleinfeld, A. (2012) Disease Management Programme - Statusbericht 2012 - MVF Fachkongresse "10 Jahre DMP" und Versorgung 2.0". Schriftenreihe Monitor Versorgungsforschung 2012 Bonn.
- Sands, M. L., Shetterly, S. M., Franklin, G. M. and Hamman, R. F. (1997) 'Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study', *Diabetes Care*, 20(3), pp. 322-9.
- Schäfer, I., Kuver, C., Gedrose, B., von Leitner, E. C., Treszl, A., Wegscheider, K., van den Bussche, H. and Kaduszkiewicz, H. (2010) 'Selection effects may account for better outcomes of the German Disease Management Program for type 2 diabetes', *BMC Health Serv Res*, 10, pp. 351.
- Schmidt, A. M., Yan, S. D., Wautier, J. L. and Stern, D. (1999) 'Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis', *Circ Res*, 84(5), pp. 489-97.
- Schneider, S. H., Amorosa, L. F., Khachadurian, A. K. and Ruderman, N. B. (1984) 'Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes', *Diabetologia*, 26(5), pp. 355-60.
- Schwarz, P. (2013) 'Interventionsprogramm in Diabetesmanagement und -Prävention: Mehr Erfolg durch Individualisierung', *Info Diabetologie* 2013, 2, pp. 28-39.

- Selvin, E., Marinopoulos, S., Berkenblit, G., Rami, T., Brancati, F. L., Powe, N. R. and Golden, S. H. (2004) 'Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus', *Ann Intern Med*, 141(6), pp. 421-31.
- Selvin, E., Steffes, M. W., Zhu, H., Matsushita, K., Wagenknecht, L., Pankow, J., Coresh, J. and Brancati, F. L. (2010) 'Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults', *N Engl J Med*, 362(9), pp. 800-11.
- Shorr, R. I., Ray, W. A., Daugherty, J. R. and Griffin, M. R. (1996) 'Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people', *J Am Geriatr Soc*, 44(7), pp. 751-5.
- Sigal, R. J., Alberga, A. S., Goldfield, G. S., Prud'homme, D., Hadjiyannakis, S., Gougeon, R., Phillips, P., Tulloch, H., Malcolm, J., Doucette, S., Wells, G. A., Ma, J. and Kenny, G. P. (2014) 'Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial', *JAMA Pediatr*, 168(11), pp. 1006-14.
- Skriver, M. V., Sandbaek, A., Kristensen, J. K. and Stovring, H. (2015) 'Relationship of HbA1c variability, absolute changes in HbA1c, and all-cause mortality in type 2 diabetes: a Danish population-based prospective observational study', *BMJ Open Diabetes Res Care*, 3(1), pp. e000060.
- Stark, R., Schunk, M. and Holle, R. (2011) 'Ergebnisse der KORA-Studien', *Versorgungs-Report 2011: Schwerpunkt Chronische Erkrankungen*.
- Stock, S., Drabik, A., Büscher, G., Graf, C., Ullrich, W., Gerber, A., Lauterbach, K. W. and Lungen, M. (2010) 'German Diabetes Management Programs Improve Quality Of Care And Curb Costs', *Health Affairs*, 29(12), pp. 2197-2205.
- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Hadden, D., Turner, R. C. and Holman, R. R. (2000) 'Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study', *BMJ*, 321(7258), pp. 405-12.
- Sugawara, A., Kawai, K., Motohashi, S., Saito, K., Kodama, S., Yachi, Y., Hirasawa, R., Shimano, H., Yamazaki, K. and Sone, H. (2012) 'HbA(1c) variability and the development of microalbuminuria in type 2 diabetes: Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2', *Diabetologia*, 55(8), pp. 2128-31.
- Szecsényi, J., Ose, D., Heiderhoff, M., Rölz, A. and Trieschmann, J. (2011) 'Evaluation des DMP Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der ELSID-Studie-Abschlussbericht für den

AOK-Bundesverband'. [https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/elsid/dmp\\_elsid\\_abschlussbericht\\_2012.pdf](https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/elsid/dmp_elsid_abschlussbericht_2012.pdf) (Aufgerufen am 15.09.2014).

Tabak, A. G., Jokela, M., Akbaraly, T. N., Brunner, E. J., Kivimaki, M. and Witte, D. R. (2009) 'Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study', *Lancet*, 373(9682), pp. 2215-21.

Therneau, T. and Grambsch, P. (2000) 'Expected Survival', *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model Statistics for Biology and Health*: Springer New York, pp. 261-287.

Thorens, B. (2006) 'A toggle for type 2 diabetes?', *N Engl J Med*, 354(15), pp. 1636-8.

Thornalley, P. J. (2002) 'Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options', *Int Rev Neurobiol*, 50, pp. 37-57.

Turner, R. C., Holman, R., Cull, C., Stratton, I., Matthews, D. R. F., V. and Manley, S. E. N., A. (1998) 'Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)', *The Lancet*, 352(9131), pp. 837-853.

UKPDS13 (1995) 'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years', *BMJ*, 310(6972), pp. 83-8.

UKPDS33 (1998) '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(9131), pp. 837-53.

Unoki, H., Takahashi, A., Kawaguchi, T., Hara, K., Horikoshi, M., Andersen, G., Ng, D. P., Holmkvist, J., Borch-Johnsen, K., Jorgensen, T., Sandbaek, A., Lauritzen, T., Hansen, T., Nurbaya, S., Tsunoda, T., Kubo, M., Babazono, T., Hirose, H., Hayashi, M., Iwamoto, Y., Kashiwagi, A., Kaku, K., Kawamori, R., Tai, E. S., Pedersen, O., Kamatani, N., Kadowaki, T., Kikkawa, R., Nakamura, Y. and Maeda, S. (2008) 'SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations', *Nat Genet*, 40(9), pp. 1098-102.

- van de Laar, F. A., Lucassen, P. L., Akkermans, R. P., van de Lisdonk, E. H., Rutten, G. E. and van Weel, C. (2005) 'Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis', *Diabetes Care*, 28(1), pp. 154-63.
- Vilsboll, T., Christensen, M., Junker, A. E., Knop, F. K. and Gluud, L. L. (2012) 'Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials', *BMJ*, 344, pp. d7771.
- Vitelli, L. L., Shahar, E., Heiss, G., McGovern, P. G., Brancati, F. L., Eckfeldt, J. H. and Folsom, A. R. (1997) 'Glycosylated hemoglobin level and carotid intimal-medial thickening in nondiabetic individuals. The Atherosclerosis Risk in Communities Study', *Diabetes Care*, 20(9), pp. 1454-8.
- Waden, J., Forsblom, C., Thorn, L. M., Gordin, D., Saraheimo, M., Groop, P. H. and Finnish Diabetic Nephropathy Study, G. (2009) 'A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes', *Diabetes*, 58(11), pp. 2649-55.
- Wang, F., Surh, J. and Kaur, M. (2012) 'Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review', *Diabetes Metab Syndr Obes*, 5, pp. 191-204.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. and King, H. (2004) 'Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030', *Diabetes Care*, 27(5), pp. 1047-53.
- Willi, C., Bodenmann, P., Ghali, W. A., Faris, P. D. and Cornuz, J. (2007) 'Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis', *JAMA*, 298(22), pp. 2654-64.
- Wu, M. S., Johnston, P., Sheu, W. H., Hollenbeck, C. B., Jeng, C. Y., Goldfine, I. D., Chen, Y. D. and Reaven, G. M. (1990) 'Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients', *Diabetes Care*, 13(1), pp. 1-8.
- Yki-Jarvinen, H. (2004) 'Thiazolidinediones', *N Engl J Med*, 351(11), pp. 1106-18.
- Yu, T. M., Lin, C. L., Chang, S. N., Sung, F. C. and Kao, C. H. (2014) 'Increased risk of stroke in patients with chronic kidney disease after recurrent hypoglycemia', *Neurology*, 83(8), pp. 686-94.
- Zoungas, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Li, Q., Hirakawa, Y., Arima, H., Monaghan, H., Joshi, R., Colagiuri, S., Cooper, M. E., Glasziou, P., Grobbee, D., Hamet, P., Harrap, S., Heller, S., Lisheng, L., Mancia, G., Marre, M., Matthews, D. R., Mogensen, C. E.,

Perkovic, V., Poulter, N., Rodgers, A., Williams, B., MacMahon, S., Patel, A. and Woodward, M. (2014) 'Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes', *New England Journal of Medicine*, 371(15), pp. 1392-1406.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2	16
Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und Bildungsgruppe und dem Auftreten von Diabetes mellitus	28
Abbildung 3: Prävalenz von Diabetes mellitus nach Nielsen Gebieten	29
Abbildung 4: Entwicklung der Anzahl der koordinierenden Vertragsärzte am DMP Diabetes mellitus Typ 2 in Bayern nach Fachgruppen und Halbjahr	56
Abbildung 5: Entwicklung der Anzahl der teilnehmenden Patienten am DMP Diabetes mellitus Typ 2 und über alle DMPs nach Halbjahr	57
Abbildung 6: Entwicklung der Anzahl der teilnehmenden Patienten am DMP Diabetes mellitus Typ 2 nach Geschlechtszugehörigkeit und Halbjahr	59
Abbildung 7: Anteilige Altersgruppenentwicklung der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2 nach Halbjahr	60
Abbildung 8: Entwicklung des Body-Mass-Index der ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 neu eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr	62
Abbildung 9: Anteilige Entwicklung der HbA1c-Werte der ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 neu eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr	65
Abbildung 10: Entwicklung der HbA1c-Werte aller ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr	67
Abbildung 11: Neu durchgeführte Diabetes-Schulungen und Anteil der neugeschulten Patienten an allen Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2	69
Abbildung 12: Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche mit Metformin therapiert werden	72
Abbildung 13: Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche ausschließlich mit Insulin therapiert werden, an allen Patienten mit Insulin	75
Abbildung 14: Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche Metformin erhalten, an allen Patienten mit Insulin	77
Abbildung 15: Graphische Darstellung (Log Relative Hazard) der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse hinsichtlich der Assoziation von HbA1c-Variabilität und den jeweiligen Outcomes in der Kohortenanalyse. Die gestrichelte Linie markiert die 95 %igen Konfidenzintervalle	82
Abbildung 16: Kalkulierte Prädiktion des Cox-Regressionsmodells für verschiedene Ausprägungen der HbA1c Variabilität. Die schattierten Flächen repräsentieren die 95 %igen Konfidenzintervalle	85

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: HbA1c Zielwerte nach Inzucchi, Bergenstal et al. 2012	20
Tabelle 2: Mathematische Formeln und HbA1c-Werte zur Berechnung der mittleren HbA1c-Variabilität eines Musterpatienten Herrn M.	54
Tabelle 3: Entwicklung der Anzahl der teilnehmenden Patienten am DMP Diabetes mellitus Typ 2 und über alle DMPs nach Halbjahr	58
Tabelle 4: Anteilige Altersgruppenentwicklung der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2 nach Halbjahr	61
Tabelle 5: Anteilige Entwicklung des Body-Mass-Index der ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr	63
Tabelle 6: Rauchende und nicht-rauchende, ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 neu eingeschriebene Patienten nach Halbjahr in absoluten Zahlen und nach Anteil	64
Tabelle 7: Anteilige Entwicklung der HbA1c-Werte der ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 neu eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr	66
Tabelle 8: Anteilige Entwicklung der HbA1c-Werte aller ins DMP Diabetes mellitus Typ 2 eingeschriebenen Patienten nach Halbjahr	68
Tabelle 9: Anzahl und Anteil neu geschulter Patienten und aller geschulter Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2	70
Tabelle 10: Anzahl und Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche entweder medikamentös oder nicht-medikamentös behandelt werden.	71
Tabelle 11: Anzahl und Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche mit Metformin therapiert werden	73
Tabelle 12: Anteil und Anzahl der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche mit Insulin therapiert werden	74
Tabelle 13: Anzahl und Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche ausschließlich mit Insulin therapiert werden, an allen Patienten mit Insulin	76
Tabelle 14: Anzahl und Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche Metformin erhalten, an allen Patienten mit Insulin	78
Tabelle 15: Anzahl und Anteil der Patienten im DMP Diabetes mellitus Typ 2, welche ausschließlich Insulin und Metformin ohne andere OADs erhalten, an allen Patienten mit Insulin	79
Tabelle 16: Merkmale der Kohortenpatienten bei Baseline, gesamt und nach durchschnittlicher HbA1c-Variabilität im Follow-up	81
Tabelle 17: Nicht-adjustierte Ereignisraten mit 95 %igen Konfidenzintervallen für die vier Outcomes nach jeweils 0, 2 und 5 Jahren	83
Tabelle 18: Adjustierte Ereignis-Schätzungen mittels Survival Analyse mit 95 %igen Konfidenzintervallen für die vier Outcomes nach jeweils 0, 2 und 5 Jahren	84

# 10 Appendix

## A - Ursprüngliche Dokumentationen für das DMP T2DM

Name, Vorname des Versicherten			geb. am
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status	
Vertragsarzt-Nr.	VK gültig bis	Datum	

**Blatt 1**  
 Original für die  
 Datenannahmestelle

### Erst-Dokumentation Diabetes mellitus Typ 2

Arztwechsel      DMP-Fallnummer

**Arztstempel** (bitte auch auf Blatt 2 und 3)

#### Diagnosestellung / Medikation

Diabetes bekannt seit  Jahren  nicht bekannt

Messmethodik: Bestimmung im  
 Plasma venös  Plasma kapillär  Vollblut venös  Vollblut kapillär

Diabetes-typische Symptome vorhanden?  ja  nein

BZ-Werte  zweimalige Messung des Blutzuckers

Gelegenheits-BZ    mmol/l oder    mg/dl  
 oder  
 BZ nüchtern    mmol/l oder    mg/dl  
 oder  
 BZ 2 h nach oGTT    mmol/l oder    mg/dl

#### Diabetes spezifische Blutzucker senkende medikamentöse Therapie

ja  nein

Insulin  ja  intensiviert  nicht intensiviert  Pumpe  nein

Insulinanaloga  ja  intensiviert  nicht intensiviert  Pumpe  nein

Glibenclamid  ja  nein  Kontraindikation

Andera Sulfonylharnstoffe und deren Derivate  ja  nein  Kontraindikation

Glitazone  ja  nein  Kontraindikation

Glinide  ja  nein  Kontraindikation

Biguanide  ja  nein  Kontraindikation

Glucosidase-Inhibitoren  ja  nein  Kontraindikation

#### Anamnese

Größe    m      Gewicht    kg

Übergewicht  BMI: 25-30 kg/m<sup>2</sup>  BMI: > 30 kg/m<sup>2</sup>  nein

Raucher  ja  nein

#### Anamnestisch bekannte Begleit- oder Folgeerkrankungen

keine  Schlaganfall  Blindheit

Hypertonus  diab. Nephropathie  Niereninsuffizienz

Herzinfarkt  diab. Fuß  diab. Retinopathie

pAVK  Amputation  diab. Neuropathie

#### relevante Ereignisse in den letzten 12 Monaten

Nicht-stationäre notfallmäßige Behandlung von Hyper- oder Hypoglykämien in den letzten 12 Monaten   Anzahl

Nicht-stationäre notfallmäßige Behandlung wegen Diabetes / Diabetes-assoziiertes Erkrankung in den letzten 12 Monaten   Anzahl

Vollstationäre Aufenthalte wegen Hyper- oder Hypoglykämien in den letzten 12 Monaten   Anzahl

Vollstationäre Aufenthalte wegen Diabetes / Diabetes-assoziiertes Erkrankung in den letzten 12 Monaten   Anzahl

Lasertherapie  ja  nein

#### aktuelle Befunde

Peripherer Pulsstatus  
 unauffällig  auffällig  Mit- oder Weiterbehandlung erforderlich  Überweisung ausgestellt

Sensibilitätsprüfung (z.B. 10g-Mono-Filament-Test)  
 unauffällig  auffällig  Mit- oder Weiterbehandlung erforderlich  Überweisung ausgestellt

#### Fußinspektion

unauffällig  auffällig

#### Bei auffälligem Fußstatus: Wagner Klassifikation

Mit- oder Weiterbehandlung erforderlich  Überweisung ausgestellt

Grad nach Wagner  
 ra.  0  I  II  III  IV  V  
 li.  0  I  II  III  IV  V

#### Laborparameter und apparative Diagnostik

HbA<sub>1c</sub>    %

Blutdruck   /   mmHg  Innerhalb  oberhalb Therapiezielbereich

Mikroalbuminurie (nur bei Retinopathie)  
 nein  ja  Mit- oder Weiterbehandlung erforderlich  Überweisung ausgestellt  nicht untersucht

#### aktuelle Medikation

antihypertensive medikamentöse Therapie  ja  nein

#### medikamentöse Fettstoffwechselltherapie

ja  nein

#### Behandlungsplan

diabetes-spezifische Überweisung  ja  nein

Dokumentationszeitraum  3 Monate  6 Monate

#### Indikationsbezogene Ein- bzw. Überweisung veranlasst

nicht erforderlich  diabet. Fußambulanz  Chirurg  Nephrologe

Diabetologe  Neurologe  Orthopäde  Reha

sonstige  Augenarzt  Internist  akut-stationär

#### Schulung

Diabetes-Schulung  
 bereits vor DMP-Einschreibung absolviert vor  Jahren  veranlasst  nicht erforderlich  
 aktuell nicht möglich (plausibler Grund liegt vor)  nicht wahrgenommen (plausibler Grund liegt vor)  ohne Begründung abgelehnt

#### Hypertonie-Schulung

bereits vor DMP-Einschreibung absolviert vor  Jahren  veranlasst  nicht erforderlich  
 aktuell nicht möglich (plausibler Grund liegt vor)  nicht wahrgenommen (plausibler Grund liegt vor)  ohne Begründung abgelehnt

Ernährungsberatung empfohlen  ja  nein

Raucherentwöhnung empfohlen  ja  nein

#### vereinbarte Ziele

vereinbarer HbA<sub>1c</sub>-Zielwert    %      aktuellen HbA<sub>1c</sub>  halten  senken

vereinbarer Ziel-Blutdruck   /   mmHg

#### Wiedervorstellungstermin vereinbart

(t.mm.jj)  nein, plausibler Grund liegt vor  ohne Begründung abgelehnt

Datum (t.mm.jj)

Ich willige in die Datenübermittlung der dankbar gekennzeichneten Felder an die Krankenkasse ein. Dies gilt auch für die evtl. Korrektur der Angaben.

Unterschrift Arzt       Unterschrift Patient

Pain Akademie Verlag, ZS250 Löffelrose      R5A1 02/03      15.02.03

Vordruck 011

Name, Vorname des Versicherten		
geb. am		
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status
Vertragsart-Nr.	VK gültig bis	Datum

## Folge-Dokumentation Diabetes mellitus Typ 2

Blatt 1  
Original für die  
Datenannahmestelle

DMP-Fallnummer

**Arztstempel** (bitte auch auf Blatt 2 und 3)

0124

<b>Anamnese seit der letzten Dokumentation</b>		<b>Neu aufgetretene Begleit- oder Folgeerkrankungen</b>	
<b>aktuelles Gewicht</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg <b>Raucher</b> <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <b>Übergewicht</b> <input checked="" type="checkbox"/> BMI: 25-30 kg/m <sup>2</sup> <input checked="" type="checkbox"/> BMI: > 30 kg/m <sup>2</sup> <input checked="" type="checkbox"/> nein <b>Diabetes bedingte Symptome</b> (z. B. Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit) <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein		<input checked="" type="checkbox"/> keine <input checked="" type="checkbox"/> Schlaganfall <input checked="" type="checkbox"/> Blindheit <input checked="" type="checkbox"/> Hypertonus <input checked="" type="checkbox"/> diab. Nephropathie <input checked="" type="checkbox"/> Niereninsuffizienz <input checked="" type="checkbox"/> Herzinfarkt <input checked="" type="checkbox"/> diab. Fuß <input checked="" type="checkbox"/> diab. Retinopathie <input checked="" type="checkbox"/> pAVK <input checked="" type="checkbox"/> Amputation <input checked="" type="checkbox"/> diab. Neuropathie	
<b>relevante Ereignisse seit der letzten Dokumentation</b>		<b>Bei auffälligem Fußstatus: Wagner Klassifikation</b>	
Nicht-stationäre Notfallmäßige Behandlung von Hyper- oder Hypoglykämien seit der letzten Dokumentation <input type="text"/> <input type="text"/> Anzahl Nicht-stationäre Notfallmäßige Behandlung wegen Diabetes / Diabetes-assoziiierter Erkrankung seit der letzten Dokumentation <input type="text"/> <input type="text"/> Anzahl Lasertherapie <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein		Vollstationäre Aufenthalte wegen Hyper- oder Hypoglykämien seit der letzten Dokumentation <input type="text"/> <input type="text"/> Anzahl Vollstationäre Aufenthalte wegen Diabetes / Diabetes-assoziiierter Erkrankung seit der letzten Dokumentation <input type="text"/> <input type="text"/> Anzahl Grad nach Wagner re. <input checked="" type="checkbox"/> 0 <input checked="" type="checkbox"/> I <input checked="" type="checkbox"/> II <input checked="" type="checkbox"/> III <input checked="" type="checkbox"/> IV <input checked="" type="checkbox"/> V li. <input checked="" type="checkbox"/> 0 <input checked="" type="checkbox"/> I <input checked="" type="checkbox"/> II <input checked="" type="checkbox"/> III <input checked="" type="checkbox"/> IV <input checked="" type="checkbox"/> V	
<b>aktuelle Befunde</b>		<b>Fußinspektion</b>	
<b>Peripherer Pulsstatus</b> <input checked="" type="checkbox"/> unauffällig <input checked="" type="checkbox"/> auffällig <input checked="" type="checkbox"/> Mit- oder Weiter- behandlung erforderlich <input checked="" type="checkbox"/> Überweisung ausgestellt <b>Sensibilitätsprüfung</b> (z.B. 10g-Mono-Filament-Test) <input checked="" type="checkbox"/> unauffällig <input checked="" type="checkbox"/> auffällig <input checked="" type="checkbox"/> Mit- oder Weiter- behandlung erforderlich <input checked="" type="checkbox"/> Überweisung ausgestellt		<input checked="" type="checkbox"/> unauf- fällig <input checked="" type="checkbox"/> auf- fällig <input checked="" type="checkbox"/> Mit- oder Weiter- behandlung erforderlich <input checked="" type="checkbox"/> Überweisung ausgestellt	
<b>Laborparameter und apparative Diagnostik</b>		<b>LDL</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub></b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> % <b>Blutdruck</b> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg <input checked="" type="checkbox"/> inner- halb <input checked="" type="checkbox"/> oberhalb Therapiezielbereich <b>Mikroalbuminurie</b> (nur bei Retinopathie) <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> Mit- oder Weiter- behandlung erforderlich <input checked="" type="checkbox"/> Überweisung ausgestellt <input checked="" type="checkbox"/> nicht untersucht		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l <input checked="" type="checkbox"/> nicht untersucht <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l <input checked="" type="checkbox"/> nicht untersucht <b>Fettstoff-          wechseleinstörung</b> <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> nicht untersucht <b>Funduskopie</b> <input checked="" type="checkbox"/> nicht erforderlich <input checked="" type="checkbox"/> veranlasst <input checked="" type="checkbox"/> unauffällig <input checked="" type="checkbox"/> auffällig <input checked="" type="checkbox"/> Retinopathie ja <input checked="" type="checkbox"/> Retinopathie nein	
<b>aktuelle Medikation</b>		<b>Indikationsbezogene Ein- bzw. Überweisung veranlasst</b>	
<b>Medikationsänderung seit der letzten Dokumentation</b> <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <b>antihypertensive medikamentöse Therapie</b> <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <b>medikamentöse Fettstoffwechselfherapie</b> <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein Insulin <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> intensiviert <input checked="" type="checkbox"/> nicht intensiviert <input checked="" type="checkbox"/> Pumpe <input checked="" type="checkbox"/> nein Insulinanaloge <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> intensiviert <input checked="" type="checkbox"/> nicht intensiviert <input checked="" type="checkbox"/> Pumpe <input checked="" type="checkbox"/> nein		<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> Kontraindikation <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> Kontraindikation <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> Kontraindikation <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> Kontraindikation <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> Kontraindikation <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> Kontraindikation	
<b>Behandlungsplan</b>		<b>Schulung</b>	
diabetes-spezifische Überweisung <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein Dokumentationszeitraum <input checked="" type="checkbox"/> 3 Monate <input checked="" type="checkbox"/> 6 Monate		<b>Diabetes-Schulung</b> <input checked="" type="checkbox"/> durchgeführt <input checked="" type="checkbox"/> veranlasst <input checked="" type="checkbox"/> nicht erforderlich <input checked="" type="checkbox"/> aktuell nicht möglich <input checked="" type="checkbox"/> nicht wahrgenommen <input checked="" type="checkbox"/> ohne Begründung abgelehnt <input checked="" type="checkbox"/> (plausibler Grund liegt vor) <input checked="" type="checkbox"/> (plausibler Grund liegt vor) <input checked="" type="checkbox"/> (plausibler Grund liegt vor) <b>Ernährungsberatung empfohlen</b> <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	
<b>vereinbarte Ziele</b>		<b>Hypertonie-Schulung</b>	
<b>neu vereinbarter HbA<sub>1c</sub>-Zielwert</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> % <input checked="" type="checkbox"/> vorheriger Zielwert nicht erreicht <input checked="" type="checkbox"/> Zielwert innerhalb von 6 Monaten nicht erreicht <input checked="" type="checkbox"/> Überweisung ausgestellt <b>aktuellen HbA<sub>1c</sub></b> <input checked="" type="checkbox"/> halten <input checked="" type="checkbox"/> senken		<input checked="" type="checkbox"/> durchgeführt <input checked="" type="checkbox"/> veranlasst <input checked="" type="checkbox"/> nicht erforderlich <input checked="" type="checkbox"/> aktuell nicht möglich <input checked="" type="checkbox"/> nicht wahrgenommen <input checked="" type="checkbox"/> ohne Begründung abgelehnt <input checked="" type="checkbox"/> (plausibler Grund liegt vor) <input checked="" type="checkbox"/> (plausibler Grund liegt vor) <input checked="" type="checkbox"/> (plausibler Grund liegt vor) <b>Raucherentwöhnung empfohlen</b> <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	
<b>neu vereinbarter Ziel-Blutdruck</b>		<b>vereinbarten Wiedervorstellungstermin eingehalten</b>	
<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg <input checked="" type="checkbox"/> vorheriger Zielwert nicht erreicht <input checked="" type="checkbox"/> Zielwert innerhalb von 6 Monaten nicht erreicht <input checked="" type="checkbox"/> Überweisung ausgestellt <b>aktuellen Blutdruck</b> <input checked="" type="checkbox"/> halten <input checked="" type="checkbox"/> senken		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (tt.mm.jj) <input checked="" type="checkbox"/> nein (plausibler Grund liegt vor) <input checked="" type="checkbox"/> ohne Begründung nicht eingehalten <b>Wiedervorstellungstermin vereinbart</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (tt.mm.jj) <input checked="" type="checkbox"/> nein (plausibler Grund liegt vor) <input checked="" type="checkbox"/> ohne Begründung abgelehnt Datum (tt.mm.jj) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Unterschrift Arzt <div style="border: 1px solid black; height: 30px; width: 100%;"></div> Ich willige in die Datenübermittlung der dunkel gekennzeichneten Felder an die Krankenkasse ein. Dies gilt auch für die evtl. Korrektur der Angaben. Unterschrift Patient <div style="border: 1px solid black; height: 30px; width: 100%;"></div>	

Vordruck 012

Paul Albrechts Verlag, 22980 Lütjensee RSN 04/03 10.4.03

## B - Dokumentationsparameter nach der Einführung von eDMP<sup>9</sup>

### B.1. Indikationsübergreifende Parameter

#### B.1.1. Administrative Daten

Dokumentationsparameter	Ausprägung
Patientenpseudonym	Eindeutige Identifikationskennzeichen des Patienten (siehe Anhang A)
DMP-Fallnummer	Die DMP-Fallnummer wird von der Arztpraxis vergeben und identifiziert den Patienten innerhalb der Praxis.
Geburtsdatum des Versicherten	Datum
Kostenträger	Name der Krankenkasse
Krankenkassen-Nummer	7-stellige Nummer
Vertragsarzt-Nummer (LANR)	9-stellige Nummer, inklusiv Fachgruppenkennzeichen
Betriebsstätten-Nummer (BSNR)	9-stellige Nummer
Krankenhaus-Institutionskennzeichen	IK-Nummer (nur bei teilnehmenden Krankenhäusern im DMP Brustkrebs)
Erstellungsdatum	Datum
Unterschriftsdatum	Datum
Modul-Teilnahme	Chronische Herzinsuffizienz: Ja / Nein
Geschlecht	Männlich / Weiblich

#### B.1.2. Allgemeine Anamnese- und Befunddaten

Dokumentationsparameter	Ausprägung
Körpergröße	m
Körpergewicht	kg
Blutdruck	mm Hg
Raucher	Ja / Nein
Serum-Kreatinin	mg/dl oder $\mu\text{mol/l}$

<sup>9</sup> aus: Donnachie, E., Luxenhofer, B., Hummel, I. and Stablo, S. (2013) Qualitätsbericht 2012 - Disease Management Programme in Bayern. Available at: <http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Infomaterial/Versorgung/KVB-DMP-Qualitaetsbericht-2012.pdf> (Aufgerufen am 15.01.2015).

### B.1.3. Begleiterkrankungen

<b>Dokumentationsparameter</b>	<b>Ausprägung</b>
Arterielle Hypertonie	Ja / Nein
Fettstoffwechselstörung	Ja / Nein
Diabetes mellitus	Ja / Nein
KHK	Ja / Nein
pAVK	Ja / Nein
Schlaganfall	Ja / Nein
Chronische Herzinsuffizienz	Ja / Nein
Asthma bronchiale	Ja / Nein
COPD	Ja / Nein
Keine der genannten Erkrankungen	Ja / Nein

### B.1.4. Behandlungsplanung

<b>Dokumentationsparameter</b>	<b>Ausprägung</b>
Vom Patienten gewünschte Informationsangebote	Tabakverzicht / Ernährungsberatung / Körperliches Training
Dokumentationsintervall	Quartalsweise / Jedes zweite Quartal
Nächste Dokumentationserstellung geplant am	Datum

## B.2. DMP Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

### B.2.1. Anamnese- und Befunddaten

Dokumentationsparameter	Ausprägung
<i>HbA<sub>1c</sub></i> -Wert	Wert in Prozent
Pathologische Urin-Albumin-Ausscheidung	Nicht untersucht / Ja / Nein
Fußstatus: Pulsstatus	Unauffällig / Auffällig / Nicht erhoben
Fußstatus: Sensibilitätsprüfung	Unauffällig / Auffällig / Nicht durchgeführt
Fußstatus: Wagner-Stadium	0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
Fußstatus: Armstrong-Klassifikation	A / B / C / D
Diabetische Nephropathie	Ja / Nein
Diabetische Neuropathie	Ja / Nein
Diabetische Retinopathie	Ja / Nein

### B.2.2. Relevante Ereignisse

Dokumentationsparameter	Ausprägung
Nierenersatztherapie	Ja / Nein
Erblindung	Ja / Nein
Amputation	Ja / Nein
Herzinfarkt	Ja / Nein
Schwere Hypoglykämien seit der letzten Dokumentation	Anzahl
Stationäre Aufenthalte wegen Nichterreichens des <i>HbA<sub>1c</sub></i> -Wertes seit der letzten Dokumentation (nur DMP Diabetes mellitus Typ 1)	Anzahl
Stationäre notfallmäßige Behandlungen wegen Diabetes mellitus seit der letzten Dokumentation	Anzahl

### B.2.3. Medikation

Dokumentationsparameter	Ausprägung
Insulin oder Insulin-Analoga	Ja / Nein
Glibenclamid (Nur bei Diabetes mellitus Typ 2)	Ja / Nein / Kontraindikation
Metformin (Nur bei Diabetes mellitus Typ 2)	Ja / Nein / Kontraindikation
Sonstige orale antidiabetische Medikation (Nur bei Diabetes mellitus Typ 2)	Ja / Nein
Thrombozytenaggregationshemmer	Ja / Nein / Kontraindikation
Betablocker	Ja / Nein / Kontraindikation
ACE-Hemmer	Ja / Nein / Kontraindikation
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)	Ja / Nein / Kontraindikation
Sonstige antihypertensive Medikation	Ja / Nein

### B.2.4. Schulung

Dokumentationsparameter	Ausprägung
Diabetes-Schulung empfohlen	Ja / Nein
Hypertonie-Schulung empfohlen	Ja / Nein
Diabetes-Schulung seit der letzten Dokumentation wahrgenommen	Ja / Nein / War aktuell nicht möglich / Bei der letzten Dokumentation keine Schulung empfohlen
Hypertonie-Schulung seit der letzten Dokumentation wahrgenommen	Ja / Nein / War aktuell nicht möglich / Bei der letzten Dokumentation keine Schulung empfohlen

### B.2.5. Behandlungsplanung

Dokumentationsparameter	Ausprägung
Zielvereinbarung $HbA_{1c}$	Aktuellen Wert: Halten / Senken / Anheben
Ophthalmologische Netzhautuntersuchung	Durchgeführt / Nicht durchgeführt / Veranlasst
Diabetesbezogene Über- bzw. Einweisung veranlasst	Nein / Zur qualifizierten Einrichtung für das diabetische Fußsyndrom / Zum diabetologisch qualifizierten Arzt bzw. zur diabetologisch qualifizierten Einrichtung / Sonstige

## **11 Danksagung**

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Antonius Schneider für die Überlassung dieses spannenden Dissertationsthemas und für die äußerst hilfreiche und warmherzige Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. Michael Mehring für seine exzellente Betreuung und die äußerst wertvollen Ratschläge, welche mich durch alle Analysen hinweg begleitet haben.

Durch die fruchtbare Kooperation des Instituts für Allgemeinmedizin mit der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns war es möglich, die wertvollen Daten der KVB für die vorliegende Arbeit zu verwenden. Hier gilt mein Dank Herrn Dr. Manfred Keller und Herrn Dr. Frank Hofmann, die mich sehr unkompliziert in ihr Team bei der KVB aufgenommen haben.

Besonderer Dank gebührt Herrn Ewan Donnachie. Durch seine statistische Expertise, seine kreativen Ansätze bei der Umsetzung der Analyse und seine große Freude an der Arbeit war die Konzeption und Durchführung der Studien überhaupt erst möglich. Die freundliche, kollegiale Zusammenarbeit mit ihm hat mir viel Freude bereitet.

Vor allem jedoch möchte ich meinen Eltern danken, die mir durch ihre bedingungslose Unterstützung in akademischen wie auch in privaten Belangen mir stets jeden Rückhalt boten. Ohne sie wären weder das Studium der Medizin noch die Realisierung dieser Arbeit denkbar gewesen.

## **12 Wissenschaftlicher Beitrag**

Bonke, F. C., Donnachie, E., Schneider, A. and Mehring, M. (2016) 'Association of the average rate of change in HbA1c with severe adverse events: a longitudinal evaluation of audit data from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus', *Diabetologia*, 59(2), pp. 286-93.