

Effektivität des PROSIT[®]
Disease Management Programmes
in Bezug auf die Blutdruckeinstellung

Manuela Knogler

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

Effektivität des PROSIT[®] Disease Management Programmes
in Bezug auf die Blutdruckeinstellung

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

vorgelegt von
Manuela Knogler
aus
Trostberg
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Landgraf

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. P. Angerer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. W. Pehlmeier

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2005

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	<i>Diabetes als komplexe chronische Erkrankung</i>	3
1.2	<i>Diabetiker als Hochrisikopatienten</i>	4
1.3	<i>Hypertonie beim Diabetes mellitus</i>	7
1.4	<i>Verbesserung der Versorgung durch Disease Management Programme</i>	8
1.5	<i>PROSIT[®] - Disease Management Programm für Diabetes mellitus</i>	9
1.6	<i>Ziele dieser Studie</i>	11
2.	Methodik	12
2.1	<i>Strukturierte Intervention in PROSIT[®]</i>	12
2.1.1	<i>Früherkennung von Hochrisikopatienten</i>	13
2.1.2	<i>Strukturierte Betreuung gemäß des Praxishandbuchs</i>	14
2.1.3	<i>Daten- und Qualitätsmanagement</i>	16
2.2	<i>Patientenkollektiv</i>	17
2.3	<i>Statistik</i>	21
3.	Ergebnisse	22
3.1	<i>Blutdruckeinstellung</i>	22
3.1.1	<i>Blutdruckeinstellung in Kohorte1</i>	22
3.1.1.1	<i>Systolischer Blutdruck</i>	23
3.1.1.2	<i>Diastolischer Blutdruck</i>	24
3.1.1.3	<i>Patienten im Zielbereich</i>	24
3.1.1.4	<i>Patienten im Risikobereich</i>	25
3.1.1.5	<i>Blutdruckmittelwerte in den Ziel-, Mittel- und Risikobereichen</i>	26
3.1.1.6	<i>Behandlungsbedürftige Patienten im Ziel- und Risikobereich</i>	28
3.1.1.7	<i>Antihypertensiv behandelte Patienten im Ziel- und Risikobereich</i>	29
3.1.2.	<i>Blutdruckeinstellung in Kohorte2</i>	30
3.1.2.1	<i>Systolischer Blutdruck</i>	31
3.1.2.2	<i>Diastolischer Blutdruck</i>	31
3.1.2.3	<i>Patienten im Zielbereich</i>	32

3.1.2.4	<i>Patienten im Risikobereich</i>	33
3.1.2.5	<i>Blutdruckmittelwerte in den Ziel-, Mittel- und Risikobereichen</i>	33
3.1.2.6	<i>Behandlungsbedürftige Patienten im Ziel- und Risikobereich</i>	35
3.1.2.7	<i>Antihypertensiv behandelte Patienten im Ziel- und Risikobereich</i>	36
3.2	<i>Antihypertensive Therapie</i>	38
3.2.1	<i>Antihypertensive Therapie in Kohorte1</i>	38
3.2.1.1	<i>Anzahl der Antihypertensiva</i>	38
3.2.1.2	<i>Verschreibungsfrequenzen der einzelnen Substanzklassen</i>	39
3.2.1.3	<i>Frequenzen der einzelnen Kombinationen von Antihypertensiva</i>	40
3.2.2	<i>Antihypertensive Therapie in Kohorte2</i>	42
3.2.2.1	<i>Anzahl der Antihypertensiva</i>	42
3.2.2.2	<i>Verschreibungsfrequenzen der einzelnen Substanzklassen</i>	44
3.2.2.3	<i>Frequenzen der einzelnen Kombinationen von Antihypertensiva</i>	44
3.3	<i>Therapie mit Betablocker bei Patienten nach einem Herzinfarkt</i>	47
3.4	<i>Detailanalyse der Interventionseffekte in Kohorte1</i>	47
3.4.1	<i>Systolischer Blutdruck</i>	48
3.4.2	<i>Diastolischer Blutdruck</i>	49
3.4.3	<i>Blutdruck im Zielbereich und im Risikobereich</i>	50
4	Diskussion	51
5	Zusammenfassung	67
6	Literaturverzeichnis	69
7	Anhang	79
8	Danksagung	110
9	Lebenslauf	111

1 Einleitung

Der Name Diabetes mellitus kommt aus dem Griechischen, leitet sich von „διαβαίνω“ (diabaino) und „το μέλι“ (to meli) ab und bedeutet: „Honigsüßer Durchfluss“. Dabei handelt es sich um eine chronische Stoffwechselstörung, bei der es durch unzureichende Insulinproduktion in den Langerhans-Zellen des Pankreas zu einer Erhöhung des Nüchtern- bzw. des postprandialen Glucosespiegels kommt.

1.1 Diabetes als komplexe chronische Erkrankung

Diabetes ist eine chronische Volkskrankheit mit seit Jahren steigender Prävalenz und stellt somit eine wachsende Herausforderung für das Gesundheitssystem in Deutschland und in anderen Industrieländern dar (85,91,94,59). Laut Statistischem Bundesamt lag im Jahr 1998 die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in Deutschland bei 4,24 %, was ungefähr 3,5 Millionen diagnostizierten Diabetespatienten entspricht (94). Da es sich aber beim Diabetes mellitus, insbesondere dem Typ-2-Diabetes, in seinen Anfangsstadien häufig um eine asymptomatische Erkrankung handelt, muss von einer beträchtlichen Zahl nicht-diagnostizierter Diabetesfälle in der Bevölkerung ausgegangen werden (38). Neuere Zahlen deuten auf eine deutliche Steigerung der Diabeteshäufigkeit hin, vermutlich auf eine Zahl von 7–8 % der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland (72,3,27). In der KORA-Studie (82) wurde sogar bei 40 % der Bevölkerung eine gestörte Glukosetoleranz oder Diabetes gefunden, wobei die Hälfte nicht bekannt war. Darüber hinaus gibt es Angaben, dass sich die Diabetes-Häufigkeit bis zum Jahre 2020 verdoppeln wird (11).

Damit werden auch die finanziellen Ausgaben für die Behandlung steigen:

Von Bedeutung sind in Hinblick auf die Behandlung vor allem die diabetesbedingten Folgeschäden: war vor der Entdeckung des Insulins 1922 durch Banting und Best die Lebenserwartung eines Diabetikers durch akute Komplikationen wie das ketoazidotische Koma stark begrenzt, so stellen heute diabetesbedingte mikrovaskuläre Komplikationen (z.B. Nephropathie, Retinopathie) und makrovaskuläre Komplikationen (z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, Angina pectoris, Apoplex) ein wachsendes Problem dar.

Zwischen dem Auftreten und der Progression dieser Langzeitkomplikationen - vor allem des Typ-2-Diabetes - und der Einstellung von Blutglukose und Blutdruck (2,96) bzw. der Höhe der Blutfettwerte (81) bestehen gesicherte Korrelationen (100,101).

Aus diesen Gründen muss die optimale Therapie des diabetischen Patienten nicht nur die optimale Einstellung des Kohlenhydratstoffwechsels und Behandlung der damit assoziierten Komplikationen, sondern auch der Begleitkrankheiten des Diabetes wie Fettstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie und Adipositas sowie psychosoziale Probleme umfassen (80).

1.2 Diabetiker als Hochrisikopatienten

Die Lebenserwartung von Diabetikern ist eindeutig verringert (73,84,88). Für diese Einschränkung der Lebensdauer und einer Verminderung der Lebensqualität sind – wie bereits erwähnt - in erster Linie die diabetesassoziierten Komorbiditäten und Folgeerkrankungen verantwortlich:

Makroangiopathie

Makroangiopathie ist eine Erkrankung der großen und größeren Gefäße (v.a. der Extremitäten, der Koronarien und der intra/extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße), die meist durch eine Arteriosklerose bedingt ist.

Makroangiopathische Komplikationen - hier vor allem die koronare Herzerkrankung - sind die Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität bei Diabetikern (62,1,10,32,40,46,53,61,74,92): sowohl beim Typ-1-Diabetes als auch beim Typ-2-Diabetes treten die arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße früher auf als bei Nicht-Diabetikern, schreiten rascher fort und ziehen Komplikationen wie koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Insuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit nach sich (14,29,36,63). Die Inzidenz eines Myokard-Infarkts ist beim Vergleich mit Nichtdiabetikern bei Männern mit Diabetes mellitus um 3,7fach und bei Frauen um 5,9fach erhöht (62). Das Risiko für eine koronare Herzerkrankung korreliert sowohl bei Patienten mit Typ-1 als auch mit Typ-2-Diabetes auch mit der Länge der Diabetesdauer (52).

Nach Beks et al. tritt auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Patienten mit Diabetes mellitus (20,9 %) häufiger auf als bei Personen ohne Diabetes mellitus (7 %)

(12). Bei Diabetikern kann ebenfalls von einer erhöhten Prävalenz der zerebrovaskulären Insuffizienz ausgegangen werden (54).

Mikroangiopathie

Die Mikroangiopathie betrifft die kleinen Gefäße und führt zu einer Verdickung der kapillären Basalmembran. Die dadurch entstehenden Mikrozirkulationsstörungen bedingen Komplikationen wie Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie. Laut Deckert et al. entwickeln sogar bis zu einem Drittel der Typ-1 diabetischen Patienten diese mikroangiopathischen Komplikationen (19).

Das Risiko, eine Nephropathie zu entwickeln, ist bei Patienten mit Typ-1 und Typ-2 Diabetes gleich (39) und man geht davon aus, dass ca. 20-30% aller Patienten mit Diabetes mellitus in ihrem Krankheitsverlauf eine Nephropathie entwickeln (7,8). Als Ursachen sind meist eine Arteriosklerose der Nierengefäße, interstitielle Nephritiden oder eine Verbreiterung des Mesangiums (z.B. bei der Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson) zu finden. Über ein mikroangiopathisches und makroangiopathisches Stadium kommt es meist im Krankheitsverlauf zu einer Niereninsuffizienz.

Im Mai 2002 wurde die diabetische Nephropathie neu klassifiziert und wird nun in zwei Stadien eingeteilt: Das Stadium 1 ist durch eine bereits bestehende Nierenschädigung bei jedoch nicht eingeschränkter Nierenfunktion gekennzeichnet. Es treten jedoch eine Mikroalbuminurie (Stadium 1a) als erster klinischer Indikator für eine Nierenschädigung (7) - oder eine Makroalbuminurie (Stadium 1b) auf. Die im weiteren Verlauf meist auftretende Niereninsuffizienz wird mit Stadium 2 bezeichnet. Das Stadium 2 kann dann abhängig von der sinkenden Kreatinin-Clearance in leichtgradig, mässiggradig, hochgradig und terminal unterteilt werden (80). Ca 30% aller Patienten mit Typ-2 Diabetes und persistierender Mikroalbuminurie entwickeln im Lauf der Erkrankung eine Makroalbuminurie bzw. Niereninsuffizienz, wenn sie nicht spezifisch therapiert werden (39,7,69). Aus diesem Grund sollten Diabetiker mit erhöhter Albuminurie frühzeitig identifiziert und als Hochrisikopatienten therapiert werden.

Die diabetische Nephropathie ist weiter mit einem erhöhtem kardiovaskulärem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert (65).

Am Auge führt die Mikroangiopathie zur diabetischen Retinopathie und Makulopathie, welche im Anfangsstadium oft lange Zeit symptomlos verlaufen können. Bei der Retinopathie kann es an der Retina zu mikroangiopathischen Veränderungen und im Verlauf zu intraretinalen Blutungen, harten Exsudaten und Gefäßneubildungen an der Retina kommen. Bei der Makulopathie kann man ein fokales oder diffuses Makulaödem sowie intraretinale Blutungen und harte Exsudate finden. Diese Veränderungen führen meist zu einer Einschränkung des Sehvermögens.

Die Retinopathie und Makulopathie stellen die häufigsten Manifestationsformen der diabetischen Mikroangiopathie dar (25).

Ist die Retinopathie bei Kindern mit Diabetes Typ 1 vor der Pubertät noch selten (13,18), so sind nach 15-20-jähriger Diabetesdauer ca. 95 % der Patienten betroffen (50). Eine diabetische Makulopathie findet sich zusätzlich bei bis zu 15 % der Patienten (49).

Bereits bei Diagnosestellung des Diabetes Typ-2 besteht bei einem Drittel der Fälle eine Retinopathie (100) und nach 15-20-jähriger Diabetesdauer kann hier bei ca. 80 % der Patienten eine Retinopathie (50) und bei 25 % eine Makulopathie (49) nachgewiesen werden.

Neuropathie

Die diabetische Neuropathie ist eine klinisch manifeste oder subklinische Erkrankung der peripheren Nerven, die infolge Diabetes mellitus ohne andere Ursachen auftritt (80). Die Pathogenese ist noch unklar, wahrscheinlich spielen multifaktorielle Einflüsse (vaskuläre ischämische Nervenschädigung, metabolische Störungen, immunologische Vorgänge) eine Rolle. Es wurden Zusammenhänge mit der Diabetesdauer, der Diabeteseinstellung, diabetischer Retinopathie und anderen Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Alkohol und Nikotin gefunden (77,78).

Die diabetische Neuropathie kann sowohl das somatische als auch das autonome Nervensystem betreffen (6):

Die Prävalenz der sensomotorischen Neuropathie liegt als häufigste Form der Neuropathien bei Patienten mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes im Durchschnitt bei etwa 30 % (106,97,105,21). Hier stehen Schmerzen und sensible Störungen vor allem im distalen Bereich der Extremitäten im Vordergrund. Aufgrund der peripheren Neuropathie resultiert im Fußbereich zudem oft ein gestörter Muskeltonus, der zu Fußfehlstellungen mit daraus resultierenden enormen Druckbelastungen an atypischer Stelle führt. Diese Druckbelastung sowie eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit (limited joint mobility), ein sensibles

Defizit und Wundheilungsstörungen führen zu einem erhöhten Risiko für ein diabetisches Fußsyndrom (66) und einer nicht – traumatischen Amputation.

Die autonome Polyneuropathie ist neben der sensomotorischen Neuropathie die zweithäufigste Form. Hier handelt es sich um eine Neuropathie des vegetativen Nervensystems, die somit jedes autonom innervierte Organ betreffen kann (z.B. kardiovaskuläres System, gastrointestinales System, urogenitales System, Thermo-Regulation etc.). Eine prospektive Studie zeigte, dass die kardiale autonome diabetische Nephropathie zu einer Steigerung der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität um das Doppelte führt (33).

1.3 Hypertonie beim Diabetes mellitus

Laut WHO wird der Bluthochdruck definiert als systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg. Der Bereich von systolisch 130 bis 140 mmHg und diastolisch 85 bis < 90 mmHg wird als „hochnormaler Blutdruckbereich“ bezeichnet.

Die Prävalenz des Bluthochdrucks ist bei Diabetikern 1,5- bis 2-mal höher als bei vergleichbaren nichtdiabetischen Kontrollgruppen (90) und wurde bei Typ-2 Diabetikern in Deutschland mit einer Häufigkeit von 70 bis 80 % angegeben (43). Beim Typ-1-Diabetes haben ca. 30 % der Patienten nach einer 20jährigen Krankheitsdauer eine diabetische Nephropathie entwickelt, in dessen Verlauf sich ein arterieller Hypertonus entwickelt (8,29,67). Im Gegensatz dazu besteht der Hypertonus bei Typ-2 Diabetikern meist bereits vor der Manifestation oder zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose des Diabetes mellitus (44).

Die Beziehung zwischen Hypertonus und Typ-2-Diabetes zeigt sich vor allem beim Metabolischen Syndrom. Mit diesem Begriff wird das gleichzeitige Auftreten verschiedener Gefäßrisikofaktoren bezeichnet: pathologische Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus, essentielle Hypertonie, Hypertriglyzeridämie sowie Adipositas.

Die Hypertonie bei Diabetikern gilt als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung der erwähnten vaskulären Komplikationen. So kann man bei einem hypertensiven Diabetiker von einem etwa vierfach erhöhtem kardiovaskulären Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko im Vergleich zum normotensiven Nicht-Diabetiker ausgehen (42).

Besondere Formen der Hypertonie sind die isolierte systolische Hypertonie oder ein aufgehobener zirkadianer Blutdruckrhythmus mit dem Fehlen der nächtlichen

Blutdrucksenkung (Non-dipping). Diese Patienten (sog. Non-Dipper) sind als besondere Risikogruppe für die Entwicklung einer Albuminurie zu betrachten (79) und haben ein ca. 20fach höheres Sterberisiko als Patienten mit einem physiologischen nächtlichen Blutdruckabfall (70).

Die Therapie des Hypertonus ist natürlich auch abhängig vom Schweregrad des Hypertonus und dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren. Insbesondere bei den meist übergewichtigen Typ-2 Diabetikern sollte anfangs die nicht-medikamentöse Therapie im Vordergrund stehen. Hier können vor allem Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, Alkohol- und Kochsalzrestriktion in Kombination mit regelmäßiger körperlicher Bewegung und Nikotinabstinenz zur Blutdrucksenkung beitragen.

Reichen diese Allgemeinmaßnahmen nicht aus, ist eine medikamentöse Therapie einzuleiten. Bei der Auswahl der Medikamente sollte neben dem Alter des Patienten auch zusätzlich vorliegende Begleiterkrankungen Berücksichtigung finden (28). In der Regel können die Zielblutdruckwerte nur durch eine Kombinationstherapie verschiedener Substanzen erreicht werden. Hier werden vor allem ACE-Hemmer, kardioselektive Beta-Rezeptorenblocker und Diuretika empfohlen (28).

1.4 Verbesserung der Versorgung durch Disease Management Programme

Die geschilderte gesellschaftliche Dimension der Volkskrankheit Diabetes verlangt verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Diabetiker-Versorgung. Die Variationsbreite der Versorgungsqualität der von Diabetes mellitus betroffenen Patienten ist jedoch noch groß.

Eine Möglichkeit zur Verbesserung dieser Situation sind die von den verschiedenen Fachgesellschaften herausgegebenen Versorgungsleitlinien. Diese systematisch entwickelten Leitlinien sollen Entscheidungshilfen für den Arzt bzw. eine Orientierungshilfe im Sinne eines „Handlungs- und Entscheidungskorridors“ darstellen (71). Darüber hinaus ist es ihr Ziel, die aktuellen Erkenntnisse des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen neben den Ärzten auch allen Betroffenen und Interessierten verfügbar zu machen.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) hat seit 2000 eine Reihe evidenzbasierter Leitlinien veröffentlicht. Die Erstellung erfolgte nach einem streng eingehaltenen Prozess: Dieser umfasste eine umfangreiche systematische Literaturrecherche, eine kritische

Evidenzbewertung der somit verfügbaren Daten mit wissenschaftlichen Methoden sowie die interdisziplinäre Diskussion von mehreren Experten. Die Leitlinien werden auf dem aktuellen wissenschaftlichen Stand gehalten und regelmäßig aktualisiert.

Für den Patienten kann die Existenz solcher Leitlinien eine größere Transparenz hinsichtlich der Therapiemöglichkeiten bedeuten. Für die ärztliche Versorgung bedeutet dies: Die Qualität der klinischen Entscheidungen steigt und die Ärzte werden beispielsweise auf nachgewiesene wirksame Verfahren hingewiesen.

Auch das Gesundheitssystem kann durch eine verbesserte Kosten-Nutzen-Relation profitieren: Das Gesundheitssystem wird durch immer höhere Kosten belastet und es ist weiterhin mit einer Zunahme an chronischen Erkrankungen und damit erhöhten Leistungsausgaben zu rechnen. Um den Gesundheitsversorgungsprozess dennoch finanziell wirtschaftlich und qualitativ hochwertig zu gestalten, wurden auf Basis von eben erwähnten Leitlinien sogenannte Disease Management Programme geschaffen. Der Grundgedanke dieser Programme ist, neben dem Management der Spätkomplikationen von chronischer Erkrankungen vor allem auch die Primär- und Sekundärprävention zu fördern. Mit Hilfe von Disease Management Programmen sollen in der Basisversorgung vorhandene Möglichkeiten optimiert werden, und somit zu einer flächendeckenden und qualitativ hochwertigen Patientenversorgung führen (55).

Ein Disease Management Programm zur Versorgung von Hochrisikodiabetikern im Hausarztbereich ist das 1993 initiierte PROSIT[®] – Projekt:

1.5 PROSIT[®] - Disease Management Programm für Diabetes mellitus

Vertreter von Gesundheitsministerien und Patientenorganisationen aus allen europäischen Ländern berieten vom 10. bis 12. Oktober 1989 in St. Vincent, Italien, mit Diabetes-Experten über die Themen Diabetesvorsorge und -Forschung in Europa. Am Ende verabschiedeten sie die St. Vincent Declaration (siehe Anhang 1) mit Empfehlungen zur Erarbeitung von Programmen betreffend der Verhütung, Erkennung und Behandlung des Diabetes mellitus und seiner Komplikationen. Anknüpfend an diese in der St. Vincent Declaration aufgezeigten Probleme und festgelegten Ziele zur Verringerung der diabetischen Folgeerkrankungen, wurde 1993 von den Diabeteszentren Medizinische Klinik-Innenstadt München und München-Bogenhausen ein Disease Management Programm ins Leben gerufen: das PROSIT[®] – Projekt unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. R. Landgraf und Dr. R. Renner. Der Name PROSIT[®] steht dabei für

die Abkürzung **P**roteinurie **S**creening und **I**ntervention. Darüber hinaus bedeutet Prosit auf lateinisch: „es möge nützen“. Das Ziel von PROSIT[®] ist eine Verbesserung des evidenten Behandlungsdefizits in der Diabetikerversorgung vor allem im allgemeinärztlichen Bereich: Durch ein strukturiertes Screeningprogramm auf Mikroalbuminurie sollen die durch diabetische Nephropathie gefährdeten Diabetiker (sowohl Typ-1-Diabetes als auch Typ-2-Diabetes) rechtzeitig identifiziert und dann einer strukturierten Therapie zugeführt werden. Diese wurde auf der Grundlage von evidenzbasiertem Wissen sowie internationalen Leitlinien generiert: so sollen beispielsweise durch Blutglukose-, Blutdruck-, Fettstoffwechseleoptimierung und Eiweißrestriktion die bereits erwähnten Komplikationen des Diabetes mellitus verhindert oder zumindest reduziert werden. Die Therapieempfehlungen werden regelmäßig auf ihre Aktualität hin überprüft und dem aktuellen Wissensstand angepasst.

Bereits hier ist anzumerken, dass sich das PROSIT[®] - Projekt darum bemüht, wissenschaftliche Erkenntnisse in die tägliche Praxis umzusetzen. Somit handelt es sich dabei um keine Studie. Das Projekt zielt vielmehr darauf ab, evidenzbasiertes Wissen aus den verfügbaren Leitlinien mit den in der Praxis real existierenden Möglichkeiten zu verknüpfen.

1.6 Ziele dieser Studie

Ziel dieser Studie war, die Effektivität des PROSIT[®] Disease Management Programmes im Hinblick auf die Blutdruckeinstellung zu beurteilen. In zwei Kohorten mit einer Beobachtungszeit von mindestens vier bzw. acht Quartalen wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

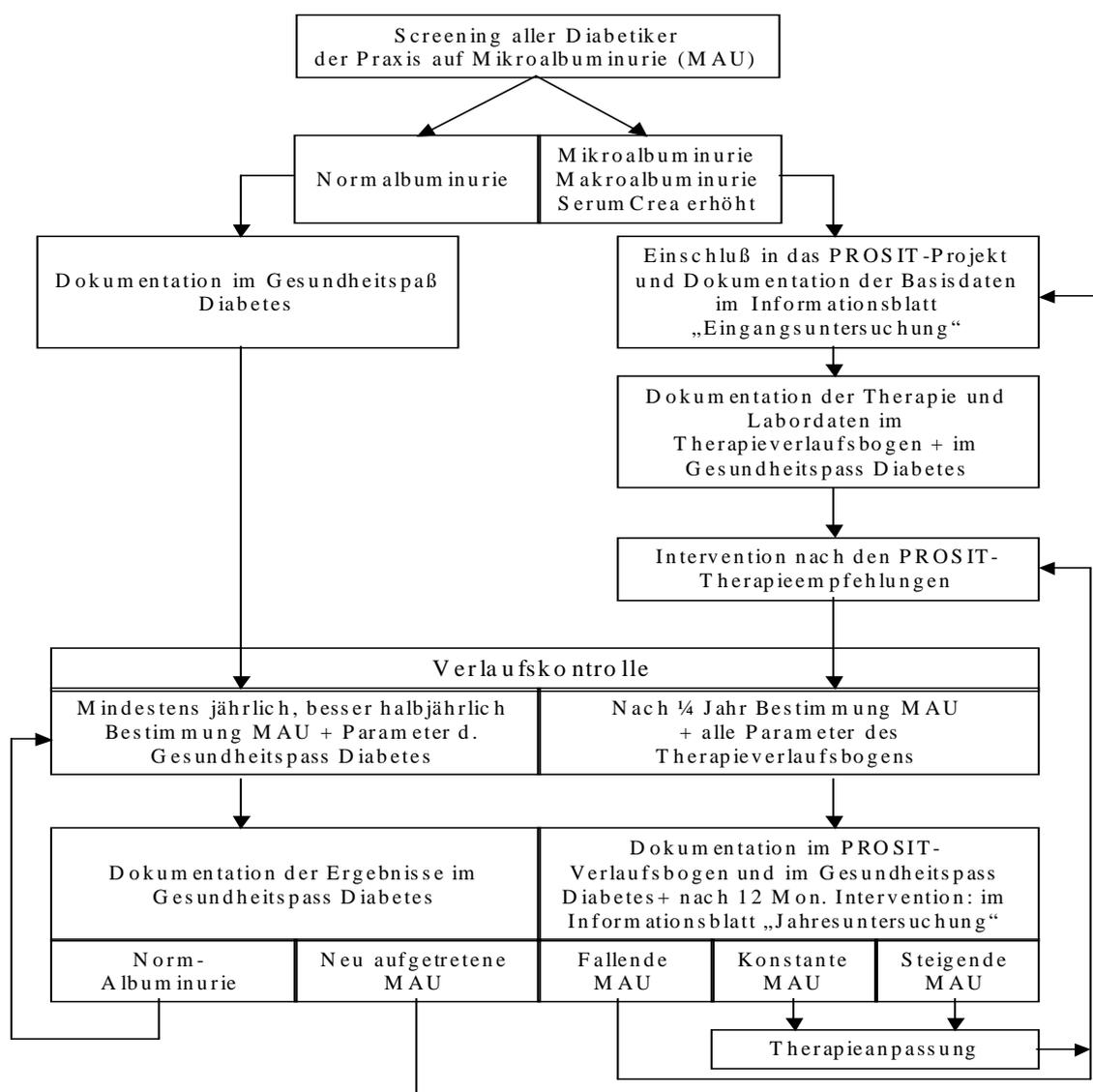
- Ob und inwieweit verändert sich der Blutdruck im Zeitverlauf und in Abhängigkeit der Therapieumstellung im Rahmen des Projekts?
- Inwieweit verändert sich die Anzahl der Antihypertensiva im Zeitverlauf und in Abhängigkeit des Blutdrucks?
- Welche Substanzklassen und Mehrfach-Kombinationen an Antihypertensiva werden benutzt?
- Werden bereits etablierte Behandlungsempfehlungen auch in die Praxis umgesetzt?
- Wirkt sich ein unterschiedliches Einschlussdatum in das Projekt auf die Ergebnisse aus? Aus diesem Grund wurden zwei unterschiedliche Kohorten gebildet und hinsichtlich aller Fragestellungen separat ausgewertet.

2. Methodik

2.1 Strukturierte Intervention in PROSIT®

Im Rahmen des PROSIT®-Programmes wurde ein standardisiertes Vorgehen zur Mikroalbuminurie-Testung und ein strukturiertes leitlinien-basiertes Interventions-Programm erarbeitet. Der Ablauf in der Praxis folgt einem festgelegten Schema, das in folgender Abbildung 1 dargestellt ist.

Abbildung 1: Der PROSIT®-Projektlauf in der Praxis



Den teilnehmenden Praxen wird ein Praxis-Handbuch (siehe Anhang 2) zur Verfügung gestellt, das konkrete Handlungsanleitungen für Diagnostik und Therapie enthält (z.B. Durchführung der Albuminurie-Bestimmung, Bewertung des Ergebnisses oder Dokumentation der Ergebnisse in den jeweiligen Therapieverlaufsbögen). Damit wird eine Standardisierung des Vorgehens erreicht. Zudem erhalten alle beteiligten Ärzte ausführliche Therapieempfehlungen (siehe Anhang 3) für die adäquate Behandlung der Patienten.

Der genaue Projekt-Ablauf wird in den nächsten Kapiteln eingehender erläutert:

2.1.1 Früherkennung von Hochrisikopatienten

Am Beginn steht eine Screeninguntersuchung der Patienten mit Diabetes mellitus auf Mikroalbuminurie. Sie sollte bei allen Diabetikern mindestens einmal pro Jahr durchgeführt werden: bei Typ-1-Diabetikern ab 5 Jahren nach Diabetesmanifestation, bei Typ-2-Diabetikern bereits ab der Diagnosestellung. Ist das Ergebnis negativ, so sollte der Diabetes-Patient nach einem Jahr wieder kontrolliert werden. Ausschlusskriterien für das Screening auf Mikroalbuminurie sind eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, eine schwere Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III/IV, jede Art von konsumierender Erkrankung mit Eiweißkatabolismus sowie Harnwegsinfekte, Fieber, Ketoazidose oder Monatsblutung. Daher sollte in jedem Fall vor der Mikroalbuminurie-Testung ein Urinstatus erhoben werden um die bereits genannten Ausschlusskriterien zu erfassen.

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

Eine Mikroalbuminurie liegt vor, wenn

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

und

bei der quantitativen Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albumin-Konzentration ein Wert zwischen 20-200 mg/l gemessen wird.

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

Eine Makroalbuminurie liegt vor, wenn

- bei der semiquantitativen Bestimmung in mindestens zwei Urinproben eine Albuminkonzentration ≥ 20 mg/l

und

bei der Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration ein Wert ≥ 200 mg/l gemessen wird.

Alle Diabetiker mit Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie oder Kreatininerhöhung wurden in das PROSIT[®]-Projekt eingeschlossen - unabhängig davon, ob die erhöhte Albumin- Ausscheidung schon vorher bekannt war oder im Screening neu aufgedeckt wurde.

Anfangs war PROSIT[®] als Disease Management Programm nur für Hochrisikodiabetiker mit Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie gedacht. Seit Herbst 2002 jedoch können alle Patienten mit Diabetes mellitus in das Projekt eingeschlossen werden.

2.1.2 Strukturierte Betreuung gemäß des Praxishandbuches

Wird ein Patient in das Projekt eingeschlossen, wird er seinem Risikoprofil entsprechend einer Therapieanpassung unterzogen und der Therapieverlauf sowie das gesamte Risikoprofil (Blutglukose, Blutdruck, Blutfette usw.) regelmäßig einmal im Quartal kontrolliert. Die Therapieanpassung erfolgt nach den Therapieempfehlungen des Projektes, die von Prof. Dr. R. Landgraf und Dr. R. Renner gemäß dem aktuellen Forschungsstand verfasst wurden.

Diese liegen dem behandelnden Arzt mit dem Praxishandbuch und den aktuellen PROSIT[®]-Therapieempfehlungen (siehe Anhang 3) vor:

Die Basis bilden Allgemeinmaßnahmen wie Gewichtsabnahme, Ernährungsumstellung, körperliche Bewegung und Verzicht auf Rauchen. Darauf bauen die übrigen Therapieprinzipien wie die Optimierung der Blutdruckregulation, der Blutglukose sowie des Fettstoffwechsels auf. Die darin enthaltenen Therapieziele sind in Tabelle 1 in einer Übersicht kurz dargestellt:

Tabelle 1: Therapieempfehlungen des PROSIT –Projektes

Blutdruck:	Zielbereich: $\leq 130 / 80$ mmHg
Blutglukose:	Zielbereich: 80-160 mg/dl Unter 65 Jahre: HbA1c $\leq 6\%$ Über 65 Jahre: HbA1c $\leq 7\%$
Eiweißzufuhr:	Normalisierung auf 0,8-1,0 g/kg/d
Fettstoffwechsel:	Serum-Gesamtcholesterin < 185 mg/dl Serumtriglyzeride < 150 mg/dl

Im Folgenden wird der Inhalt der PROSIT[®]-Therapieempfehlungen kurz zusammengefasst:

Vorrangig sollte die Optimierung des Blutdruckes erfolgen. Hier wird ein Zielbereich von ≤ 130 **und** ≤ 80 mmHg angestrebt. Die Blutdruckabsenkung in den Zielbereich sollte nicht zu rasch erfolgen (bei höheren Ausgangswerten wird ein Zeitraum von 1-2 Quartalen empfohlen). Frühzeitig sollten Antihypertensiva mit unterschiedlichem Angriffspunkt kombiniert werden, um die Nebenwirkungen der Einzelpräparate zu verringern. Besonders empfohlen wird hier die Kombination von ACE-Hemmern mit einem Diuretikum und/oder einem Beta-Rezeptorenblocker als Start- und Dauertherapie. Bei jüngeren Patienten mit einer Mikroalbuminurie und einem Blutdruck niedriger als 130 / 80 mmHg, jedoch deutlich ansteigenden Blutdruckwerten sollte eine niedrigdosierte Therapie mit ACE-Hemmern begonnen werden.

Die Therapieziele der Blutglukoseoptimierung sind individualisiert festzulegen: es wird jedoch die Einhaltung der in Tabelle 1 aufgeführten HbA1c – Werte empfohlen. Strengere Therapieziele werden bei Schwangerschaft und bei bereits aufgetretenen diabetischen Folgeerkrankungen (z.B. diabetisches Fußsyndrom, Polyneuropathie etc.) gefordert.

Die Eiweißnormalisierung auf 0,8-1,0 g/kg/d sollte primär durch Verringerung des Fleisch- und Wurstkonsums erfolgen. Spätestens beim Nachweis einer beginnenden diabetischen Nephropathie ist eine Eiweißnormalisierung dringend erforderlich.

Großer Wert wird auch auf ein interdisziplinäres Vorgehen gelegt. So wird beispielsweise die Einbeziehung eines Nephrologen empfohlen, wenn

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

Die Konsultation eines Diabetologen sollte erfolgen,

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

2.1.3 Daten- und Qualitätsmanagement

Die Verlaufskontrolle der Therapieeinstellung erfolgt einmal pro Quartal.

Die Daten jedes Patienten werden dann anonymisiert in strukturierter Form auf maschinenlesbaren Dokumentationsbögen (siehe Anhang 4) oder über spezielle Computerprogramme dokumentiert. Die in den Bögen aufgeführten Variablen sind durch das Praxis-Handbuch genau definiert (z.B. periphere arteriellen Verschlusskrankheit: Stadium II a nach Fontaine oder höher).

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

Das Ergebnis wird auf sogenannten Care Cards (siehe Anhang 5) ausgedruckt. Diese DIN-A5 Kärtchen geben in den Kategorien Risikoscore, Stoffwechsel, Niere und Blutdruck die für die Diabetikerversorgung wichtigen Parameter Blutglukose, Blutfette, Nierenwerte und Blutdruck wieder. Der Risikoscore stellt eine Gesamtbeurteilung des vaskulären Risikos nach einem festgelegten Risikoscore (siehe Anhang 6) dar. Neben den Auswertungsergebnissen enthalten die Care Cards unter anderem Warnhinweise, Interventionsempfehlungen oder Kommentare zum weiteren Vorgehen. So wird beispielsweise die Empfehlung zur Überweisung des Patienten an den Nephrologen oder Diabetologen ausgegeben, wenn der Patient ein Therapieziel (z.B. hinsichtlich der Blutdruckeinstellung) über mehr als zwei Quartale nicht erreicht.

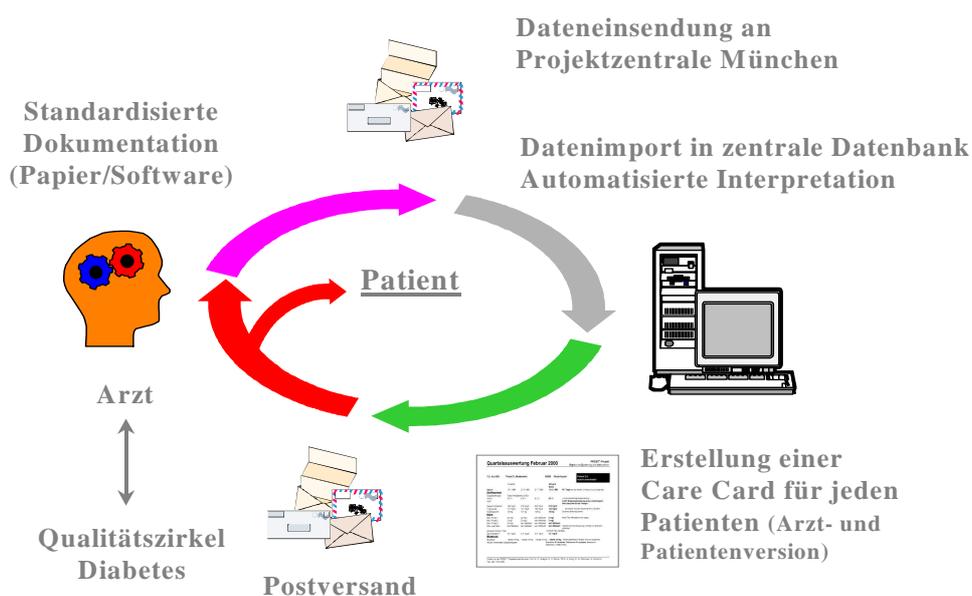
Die Care Card wird an den behandelnden Arzt zurückgesandt, der dann - falls erforderlich - die notwendigen Therapieanpassungen und Therapieintensivierung vornimmt. Seit Anfang 2002 wird neben der Arzt-Care Card auch eine Care Card für den Patienten erstellt.

Die aggregierten und anonymisierten Daten sollten zudem in einem regelmäßigen Qualitätszirkel diskutiert werden, um eine spezifische Fortbildung der Zirkelmitglieder zu

erreichen. Hierzu werden die Datensätze in statistische Auswertungsprogramme kopiert, nach den Fragestellungen bearbeitet und den Teilnehmern zur Verfügung gestellt.

Die folgende Abbildung 2 soll noch einmal die einzelnen Elemente des eben beschriebenen Datenkreislaufs veranschaulichen:

Abbildung 2: Abbildung des Datenkreislaufs in PROSIT



Zusammenfassend lässt sich sagen: Über die regelmäßige strukturierte Dokumentation, die in Quartalsabständen ausgewertet und zurückgespielt wird, soll sich im PROSIT®-Projekt ein Qualitätskreislauf etablieren, der Feedback ermöglicht, und zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität führt.

2.2 Patientenkollektiv

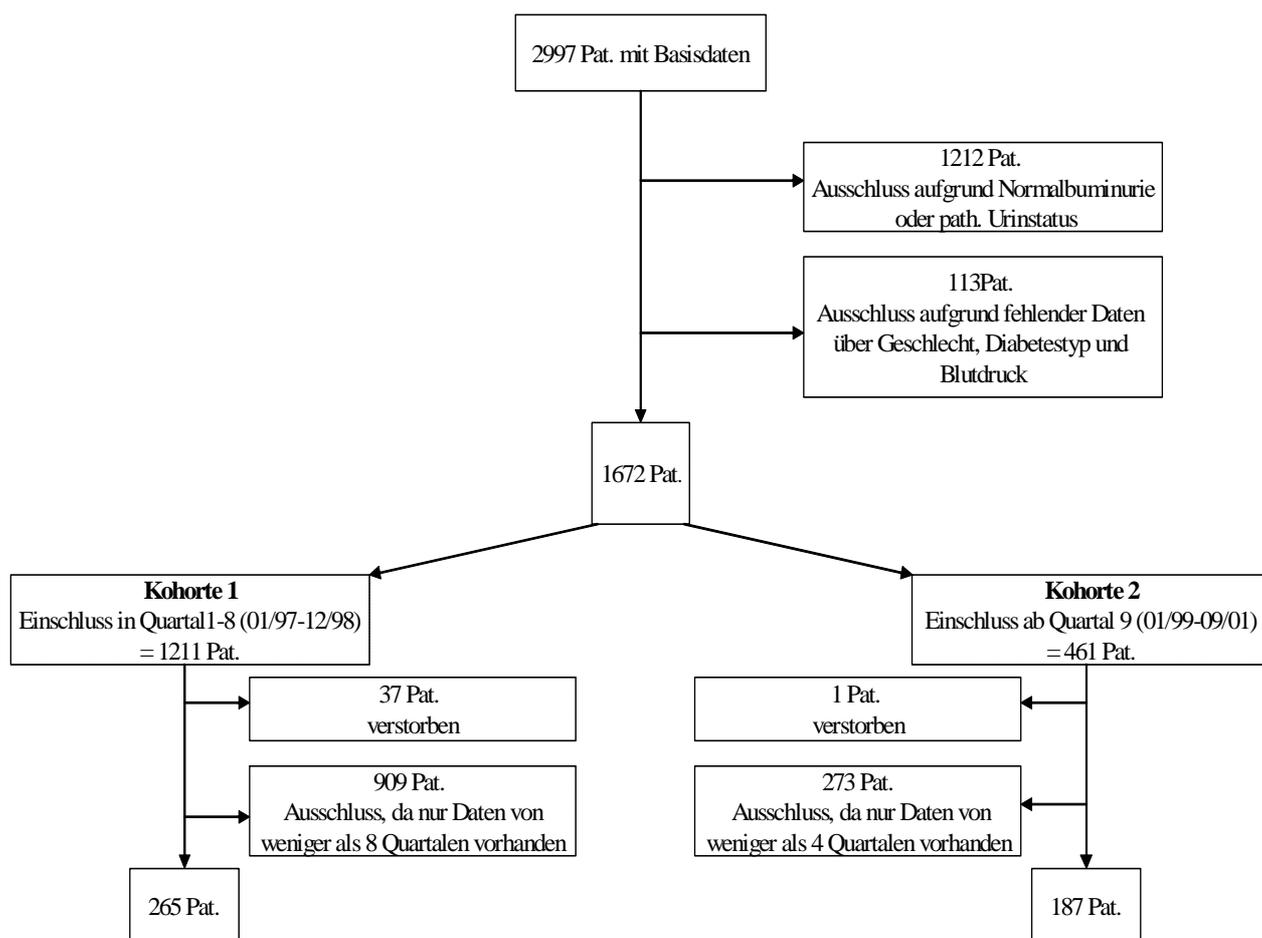
Zur Analyse wurden Daten der PROSIT® –Datenbank des Zeitraums 01/1997 bis 09/2001 herangezogen. In diesem Zeitraum wurden in der Datenbank 23527 Datensätze von Patienten aus 202 teilnehmenden Arztpraxen gespeichert. Von 2997 Patienten war ein vollständiger Basisdatensatz vorhanden.

Nach Ausschluss der Patienten mit Normalalbuminurie oder pathologischem Urinstatus (1212 Patienten) sowie der Patienten, die fehlende Daten hinsichtlich des Geschlechts, des Diabetestyps und des Blutdrucks aufwiesen (113 Patienten), verblieben 1672 Patienten zur weiteren Analyse.

Da sich das Umfeld in den Jahren durch die Ergebnisse von Studien wie der UKPDS (1998) oder HOPE/MicroHOPE (2000) änderte, eine effiziente Blutdruckeinstellung in den Therapieempfehlungen im Laufe der Zeit stärker gewichtet wurde und neue Medikamente (z.B. Angiotensin-II-Rezeptorblocker) auf den Markt kamen, wurden das Gesamtkollektiv für die Auswertung in zwei Kohorten aufgeteilt. Je nach Einschlussdatum wurden sie der Kohorte1 (Einschluss ab 01/97) oder der Kohorte2 (Einschluss ab 01/99) zugeteilt.

Die folgende Abbildung 3 stellt die Kohortenbildung schematisch dar.

Abbildung 3: Kohortenbildung



Die Kohorte1 umfasst alle Patienten, die im Zeitraum 01/97 bis 12/98 in das Projekt eingeschlossen wurden (1211 Patienten). Um die Ergebnisse von zwei Jahren bzw. acht Quartalen auszuwerten, wurden in dieser Kohorte alle Patienten mit weniger als acht aufeinanderfolgenden Datensätzen (946 Patienten) von der Auswertung ausgeschlossen. Nach dieser Korrektur standen noch 265 Patienten zur Analyse zur Verfügung.

Der Kohorte2 wurden alle Patienten, die zwischen 01/99 bis 09/01 in das Projekt aufgenommen wurden (461 Patienten), zugeteilt. Aufgrund der sich dadurch ergebenden kürzeren Beobachtungszeit, wurde diese Kohorte nur über ein Jahr beziehungsweise vier Quartalen beobachtet. Dadurch mussten 274 Patienten mit weniger als vier aufeinanderfolgenden Datensätzen von der Auswertung ausgeschlossen werden, womit die Kohorte2 noch 187 Patienten umfasste.

Basisdaten der analysierten Kohorten

Das mittlere Alter lag sowohl in Kohorte1 als auch in Kohorte2 bei ca. 64 Jahren (siehe Tabelle 2).

In beiden Kohorten bestand ein Diabetes mellitus Typ 2 bei ca. 90 % der Patienten, bei einer mittleren Diabetesdauer von 9,4 Jahren. Eine Mikro- bzw. Makroalbuminurie war bei 20-25 % der Patienten vorbekannt.

Die beiden Kohorten unterscheiden sich wie bereits beschrieben in der durchschnittlichen Interventionsdauer: in Kohorte1 lag diese bei $2,05 \pm 0,38$ Jahren, während die Patienten der Kohorte2 nur $0,85 \pm 0,2$ Jahre im Programm eingeschlossen waren.

Die übrigen Basisdaten der beiden Kohorten bei Einschluss in das Projekt sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt. Zum Vergleich wurden die Basisdaten aller 2997 Patienten des PROSIT[®]-Programms, aus denen sich die beiden Kohorten rekrutierten, auch mit abgebildet.

Tabelle 2: Basisdaten der analysierten Kohorten und des Basiskollektivs: Risikoprofil

	<i>Kohorte1</i> (n = 265)	<i>Kohorte2</i> (n = 187)	<i>Basiskollektiv</i> (n = 2997)
Geschlecht	w : 103 (38,9 %) m : 162 (61,1 %)	w : 81 (43,3 %) m : 106 (56,7 %)	w: 1398 (46,7 %) m: 1558 (52 %)
Alter	63,8 ± 11,3 Jahre	64,6 ± 12,6 Jahre	63,1 ± 12,5 Jahre
Interventionsdauer	2,05 ± 0,38 Jahre	0,85 ± 0,2 Jahre	
Diabetesdauer	9,4 ± 8,2 Jahre	9,4 ± 9,9 Jahre	9,4 ± 9,4 Jahre
Diabetestyp :			
Typ 1	30 (11,3 %)	11 (5,9 %)	272 (10,1 %)
Typ 2	234 (88,3 %)	176 (94,1 %)	2389 (89,0 %)
Sonstige	1 (0,4 %)	0	23 (0,9 %)
Dauer d. Einnahme OAD	7,7 ± 5,8 Jahre	7,1 ± 7,0 Jahre	7,4 ± 7,0 Jahre
Dauer d. Therapie mit Insulin	7,2 ± 10,2 Jahre	6,6 ± 10,2 Jahre	7,5 ± 9,9 Jahre
HbA1c	7,6 ± 1,6 %	7,2 ± 1,4 %	7,6 ± 0,4 %
Antihypertensive Therapie	165 (62,3 %)	132 (70,6 %)	1929 (94,4 %)
Blutdruck systolisch	147,3 ± 19,7 mmHg	143,9 ± 18,4 mmHg	145,0 ± 19,6 mmHg
Blutdruck diastolisch	84,7 ± 11,3 mmHg	83,0 ± 10,0 mmHg	83,0 ± 10,4 mmHg
Lipidsenker	112 (42,3 %)	73 (39,0 %)	1307 (43,6 %)
Cholesterin	222,6 ± 47,5 mg/dl	219,0 ± 43,4 mg/dl	221,8 ± 45,9 mg/dl
Triglyzeride	209,7 ± 170,0 mg/l	189,1 ± 110,0 mg/dl	197,8 ± 147,7 mg/dl
BMI	28,9 ± 4,8 kg/m ²	29,2 ± 5,0 kg/m ²	28,9 ± 4,9 kg/m ²
Bekannte Mikro- oder Makroalbuminurie	67 (25,3 %)	41 (21,9 %)	523 (17,5 %)
Raucher	34 (12,9 %)	21 (11,5 %)	366 (12,2 %)

Tabelle 3: Basisdaten der beiden Kohorten: bereits eingetretene diabetische Folgeerkrankungen

	<i>Kohorte1</i> (n = 265)	<i>Kohorte2</i> (n = 187)	<i>Basiskollektiv</i> (n = 2997)
Koronare Herzerkrankung	69 (26 %)	44 (23,5 %)	767 (25,6 %)
Z. n. Herzinfarkt	21 (7,9 %)	14 (7,5 %)	236 (7,9 %)
Z. n. Apoplex	10 (3,8 %)	11 (5,9 %)	135 (4,5 %)
Diabet. Fußsyndrom	8 (3,2 %)	10 (5,4 %)	138 (4,6 %)
Gangrän	3 (1,1 %)	5 (2,7 %)	79 (2,7 %)
Z. n. Amputation unterhalb des Knöchels	3 (1,1 %)	3 (1,6 %)	43 (1,4 %)
Z. n. Amputation oberhalb des Knöchels	0	0	16 (0,5%)
Diabet. Retinopathie	33 (12,5 %)	22 (11,8 %)	420 (14 %)
Blindheit	1 (0,4 %)	0	16 (0,5%)

2.3 Statistik

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

Die statistischen Tests wurden mit der SAS-Analyst[®] Oberfläche von SAS[®] Version 8.3 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Blutdruckeinstellung

3.1.1 Blutdruckeinstellung in Kohorte I

Behandlungsbedürftige Patienten

Patienten wurden dann als behandlungsbedürftig eingestuft, wenn sie entweder den PROSIT[®] Blutdruck-Zielbereich ($RR \leq 130/80\text{mmHg}$) nicht erreichten oder bereits antihypertensiv therapiert waren.

Tabelle 4 zeigt die Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten in Kohorte I.

Tabelle 4: Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten (Zielbereich $RR \leq 130/80\text{ mmHg}$)

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
n =	239	236	245	247	246	240	259	238
(%)	(90,2)	(89,1)	(92,5)	(93,2)	(92,8)	(90,6)	(94,4)	(89,8)

Da bis Mitte 1999 in den Therapieempfehlungen der Zielbereich noch mit $RR \leq 140/90\text{mmHg}$ angesetzt wurde, wurden damals weniger Patienten als behandlungsbedürftig eingestuft.

In der nun folgenden Tabelle ist die Anzahl der nach diesem Zielbereich behandlungsbedürftigen Patienten dargestellt.

Tabelle 5: Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten (Zielbereich $RR \leq 140/90\text{ mmHg}$)

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
n =	217	217	222	225	232	230	230	212
(%)	(81,9)	(81,9)	(83,8)	(84,9)	(87,6)	(86,8)	(86,8)	(80)

Der Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten ist mit diesem weiter gefassten Zielbereich um ca. 10 % niedriger als in der aktuellen Einstufung.

Die Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten änderte sich jedoch bei beiden Auswertungen im Verlauf der Beobachtungen nicht signifikant.

Die nun folgenden Auswertungen beziehen sich auf den seit Mitte 1999 von PROSIT® definierten Zielbereich (RR \leq 130/80mmHg).

3.1.1.1 Systolischer Blutdruck

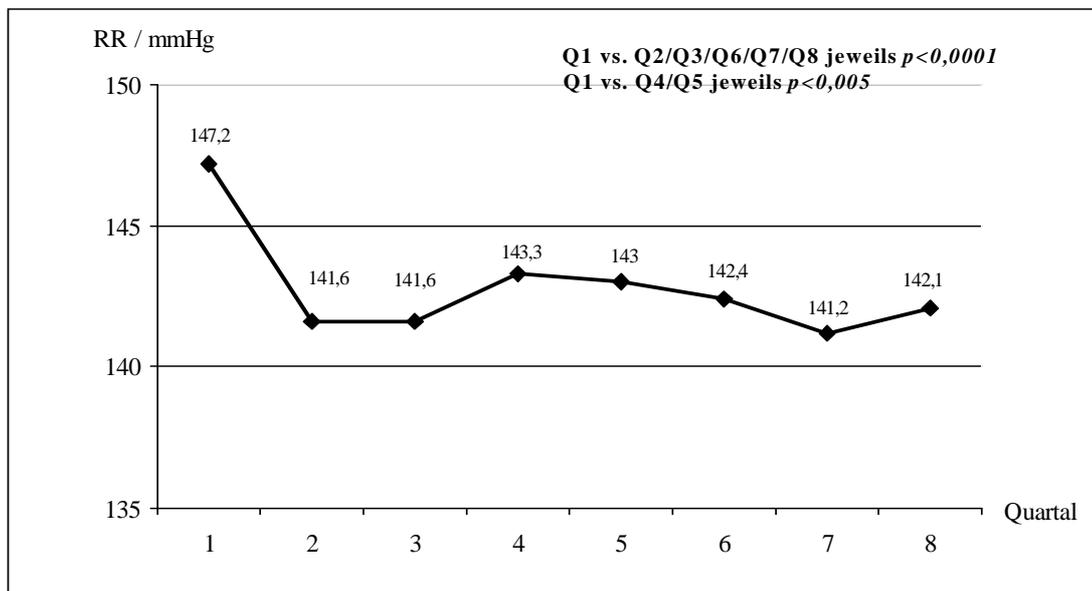
Man kann in Abbildung 4 beobachten, dass der systolische Blutdruck im Verlauf von acht Quartalen in Kohorte1 hochsignifikant ($p < 0,0001$) absinkt.

Die Standardabweichung (StDev) und der Range in mmHg sind dem Anhang 7 zu entnehmen.

Zur Statistik:

Die Darstellung Q1 vs. 2/3/4 entspricht der Testung der Werte von Quartal 1 gegen Quartal 2, sowie Quartal 1 gegen Quartal 3 und Quartal 1 gegen Quartal 4. Nur alle signifikanten Ergebnisse sind mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit p in der Grafik verzeichnet.

Abbildung 4: Verlauf des systolischen Blutdrucks bei Kohorte1 in mmHg (Mittelwerte)



Der Blutdruck sinkt innerhalb acht Quartalen um 5,1 mmHg auf 142,1 mmHg. Die Blutdrucksenkung findet hauptsächlich von Quartal 1 zu Quartal 2 statt, während in den folgenden Quartalen der Blutdruck im Wesentlichen auf diesem Niveau bleibt und sich nicht mehr signifikant verändert.

3.1.1.2 Diastolischer Blutdruck

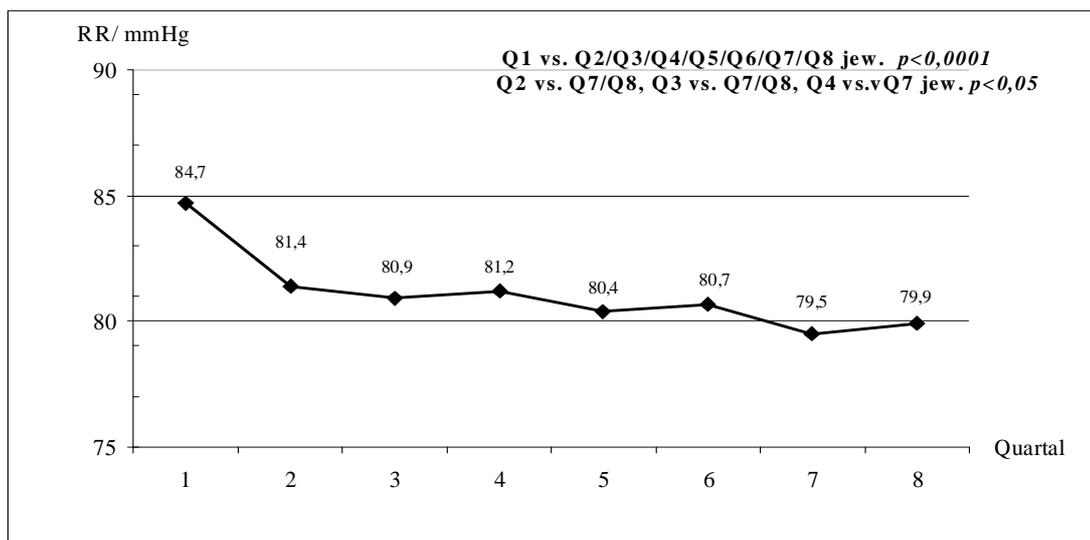
Auch beim diastolischen Blutdruck ist in Kohorte1 ein signifikanter Abfall zu erkennen ($p < 0,0001$). So fällt der Blutdruck in den acht Quartalen hochsignifikant um 4,8 mmHg von 84,7 mmHg auf 79,9 mmHg.

Standardabweichung und Range der Daten sind in Anhang 8 dargestellt.

Auch hier kann man wieder erkennen, dass die stärkste Reduktion vor allem von Quartal 1 zu Quartal 2 erfolgt ($p < 0,0001$). Ab Quartal 2 verringert sich der Blutdruck noch zusätzlich von 81,4 mmHg auf 79,9 mmHg in Quartal 8 ($p < 0,05$).

Abbildung 5 zeigt die Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks im Verlauf des Beobachtungszeitraums.

Abbildung 5: Verlauf des diastolischen Blutdrucks bei Kohorte1 in mmHg (Mittelwerte)



3.1.1.3 Patienten im Zielbereich

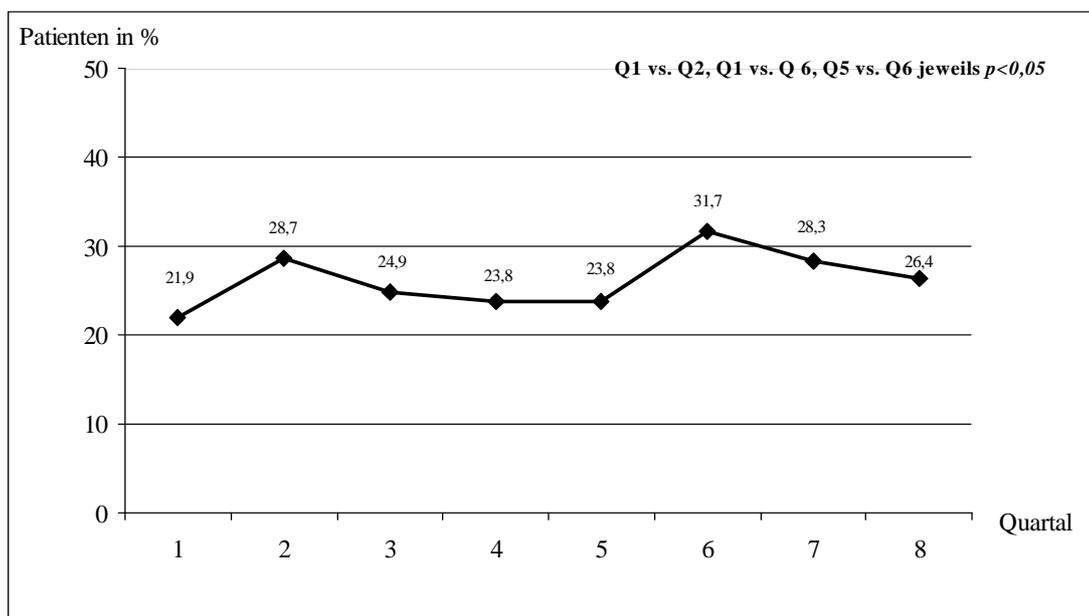
Der Zielbereich wird in den PROSIT®-Therapieempfehlungen folgend definiert: der systolische Blutdruck muss kleiner oder gleich 130 mmHg und der diastolische Blutdruck muss kleiner oder gleich 80 mmHg sein.

Die Anzahl der Patienten im Zielbereich steigt von 21,9 % in Quartal 1 auf 26,4 % in Quartal 8. Diese Änderung ist jedoch nicht signifikant.

Die Steigerung von Quartal 1 zu Quartal 2 ist in Kohorte1 mit $p < 0,05$ signifikant, jedoch erfolgt dann über die folgenden drei Quartale fast wieder ein Abfall auf den Ausgangswert. Ab Quartal 5 erfolgt dann wieder ein signifikanter Anstieg der Patienten im Zielbereich um 7,9 % auf 31,7 %. Am Ende sackt die Zahl jedoch wieder bis Quartal 8 auf 26,4 % ab.

In Abbildung 6 ist die Anzahl der Patienten aus Kohorte1, die den erwünschten Blutdruck-Zielbereich erreichen, dargestellt.

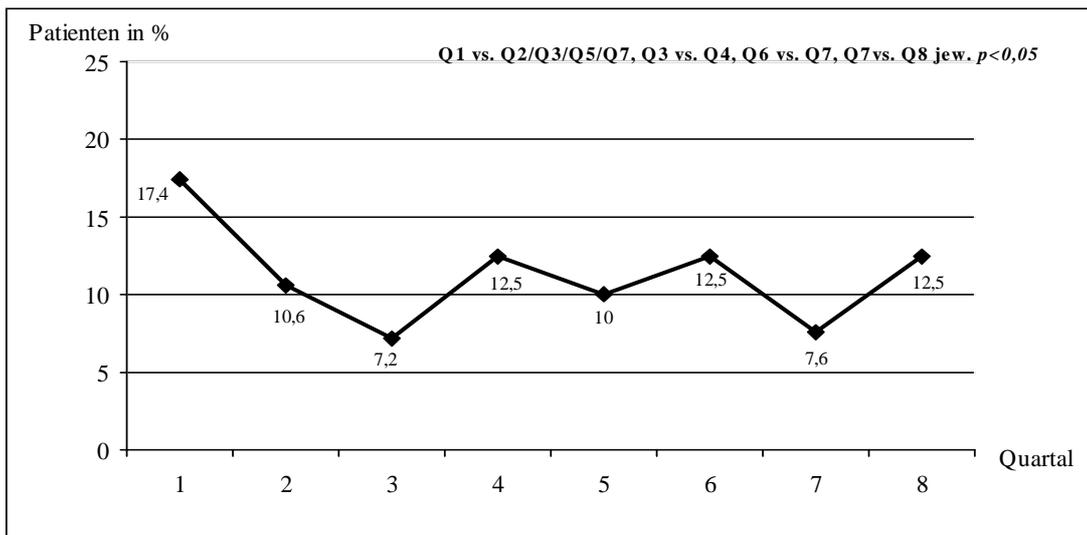
Abbildung 6: Anzahl der Patienten im Zielbereich (RR \leq 130/80 mmHg) in Prozent (%)



3.1.1.4 Patienten im Risikobereich

Die Anzahl der Patienten im Blutdruck-Risikobereich (als systolischer Blutdruck ab 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ab 90 mmHg definiert) ändert sich von Quartal 1 auf Quartal 8 nicht signifikant. Ist in den ersten drei Quartalen noch ein signifikantes Absinken ($p < 0,05$) von 17,4 % auf 7,2 % zu beobachten, so steigt in den folgenden Quartalen die Anzahl der Patienten im Blutdruck-Risikobereich wieder auf 12,5 %. Der Verlauf ist in Abbildung 7 dargestellt.

Abbildung 7: Anzahl der Patienten im Risikobereich (RR > 160/90 mmHg) in Prozent (%)



3.1.1.5 Blutdruckmittelwerte in den Ziel-, Mittel- und Risikobereichen

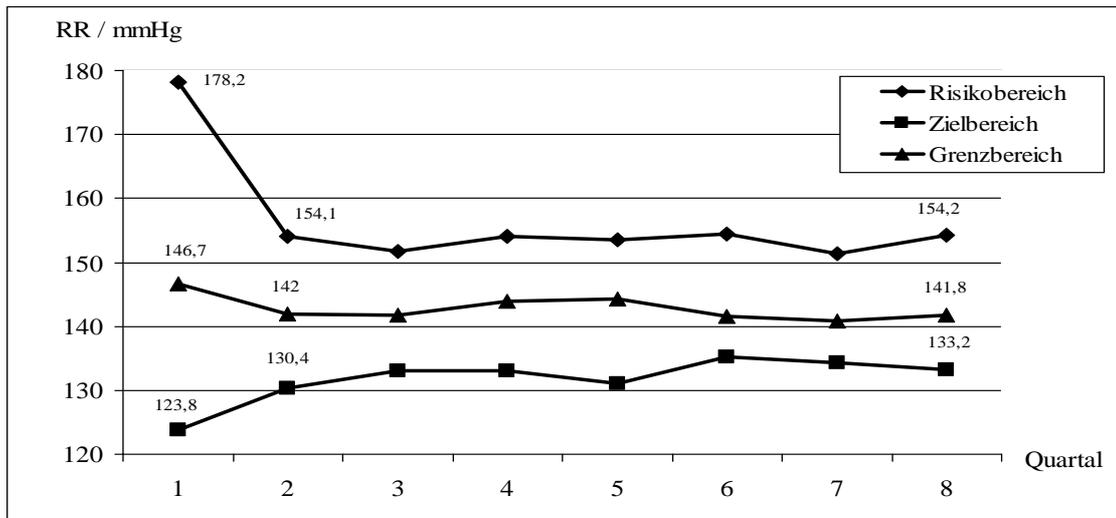
In den folgenden Abbildungen 8 und 9 sind der mittlere systolische bzw. diastolische Blutdruck der Patienten dargestellt, die im Quartal 1 auf Zielbereich, Risikobereich und Mittelbereich aufgeteilt wurden. Als Mittelbereich wird dabei der Blutdruckbereich zwischen Zielbereich (RR \leq 130/80 mmHg) und Risikobereich (RR > 160/90 mmHg) bezeichnet.

Man erkennt, dass der systolische Blutdruck der Patienten im Risikobereich innerhalb der Beobachtungszeit um 24 mmHg gesenkt werden kann. Die Senkung findet hier vor allem in den ersten beiden Quartalen statt. Auch bei den Patienten im Mittelbereich verbessert sich der mittlere Blutdruck um ca. 5 mmHg. Der systolische Blutdruck der Patienten im Zielbereich steigt in den acht Quartalen um etwa 9 mmHg von durchschnittlich 124 mmHg auf 133 mmHg.

Beim diastolischen Blutdruck sinkt der Blutdruck bei den Patienten im Risikobereich um etwa 16 mmHg. Im Mittelbereich zwischen Ziel- und Risikobereich kann eine Senkung um 3,4 mmHg erreicht werden. Die Patienten im Zielbereich bleiben auf dem Anfangsniveau von durchschnittlich 77,1 mmHg.

Die jeweiligen Standardabweichungen und Ranges sind aus dem Anhang 9-14 ersichtlich.

Abbildung 8: Systolischer Blutdruck (mmHg) im Mittel der Patienten im Ziel-/Risiko- und Mittelbereich

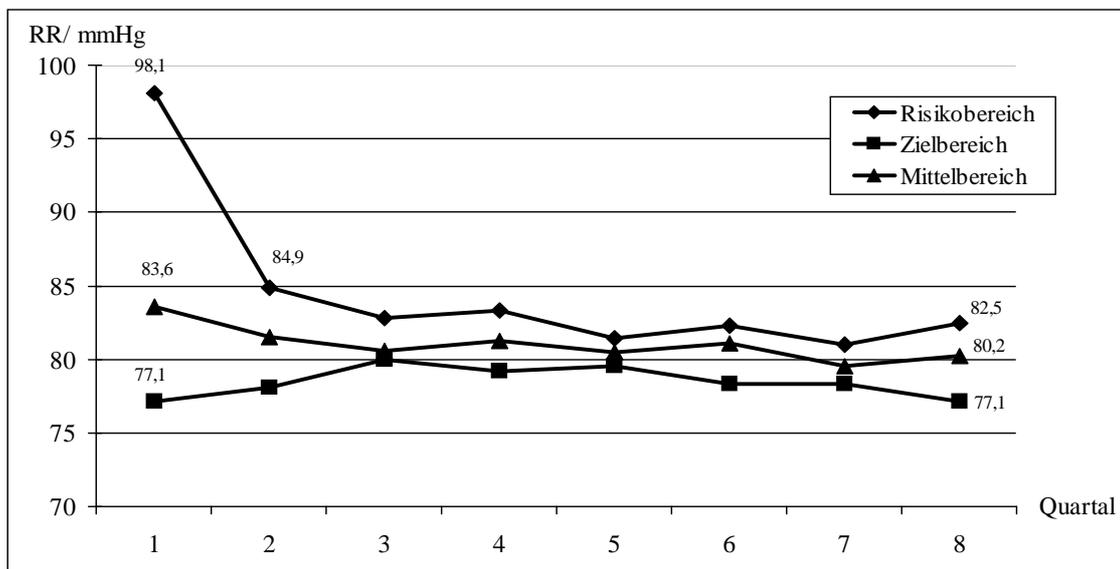


Risikobereich: Q1 vs. alle Quartal jew. $p > 0,0001$

Mittelbereich: Q1 vs. Q2/Q3/Q6/Q7/Q8 jew. $p < 0,0001$; Q2 vs. Q5, Q5 vs. Q7/Q8, Q4 vs. Q7 jew. $p < 0,05$

Zielbereich: Q1 vs. Q2/Q3/Q4/Q6/Q7/Q8 jew. $p < 0,0001$; Q1 vs. Q5, Q2 vs. Q6 jew. $p < 0,005$; Q2 vs. Q7, Q5 vs. Q6 jew. $p < 0,05$

Abbildung 9: Diastolischer Blutdruck (mmHg) im Mittel der Patienten im Ziel-/Risiko- und Mittelbereich



Risikobereich: Q1 vs. alle Q: $p < 0,0001$

Mittelbereich: Q1 vs. Q2/Q4 jew. $p < 0,005$; Q1 vs. Q3/Q5/Q6/Q7/Q8 jew. $p < 0,0001$; Q2 vs. Q7 $p < 0,05$

Zielbereich: Q1 vs. Q3, Q3 vs. Q8 jew. $p < 0,05$

3.1.1.6 Behandlungsbedürftige Patienten im Ziel- und Risikobereich

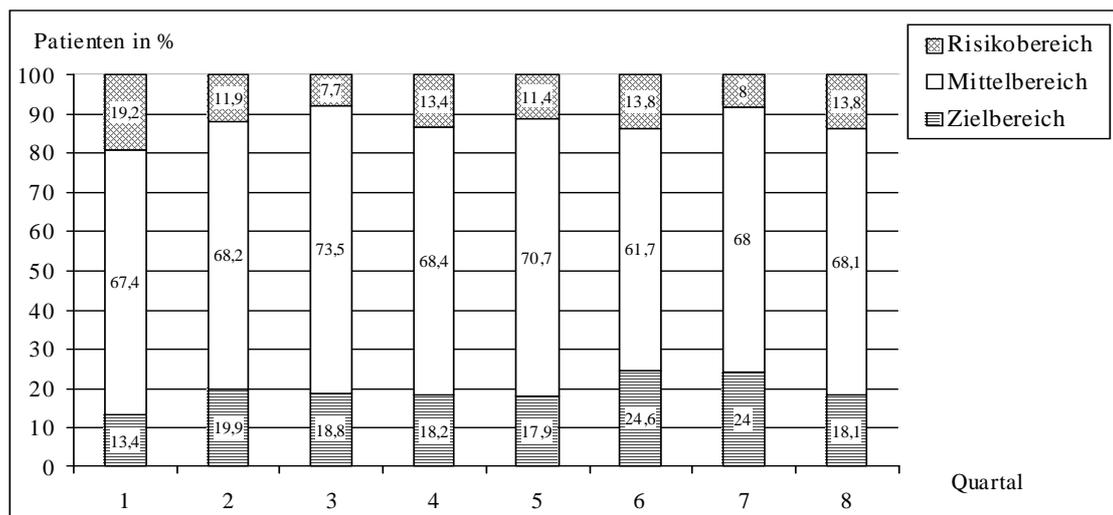
Die Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten liegt in allen Quartalen bei circa 90 % (siehe Tabelle 4 auf Seite 21).

Da sich die absolute Zahl der behandlungsbedürftigen Patienten somit von Quartal zu Quartal ändert (siehe Tab. 4) und dadurch keine Kohorte im eigentlichen Sinne vorliegt, muß man sich der Tatsache bewußt sein, daß es sich in der folgenden Analyse um aneinandergereihte Querschnittsanalysen handelt. Damit ist auch die Durchführung eines statistischen Tests auf intraindividuelle Unterschiede im Zeitverlauf nicht möglich.

Bei den behandlungsbedürftigen Patienten der Kohorte1 ändert sich die Anzahl der Patienten im Zielbereich nur kaum. Sie steigt marginal von 13,4 % in Quartal 1 auf 18,1 % in Quartal 8. Auch die Anzahl der Patienten, die außerhalb des Zielbereichs, jedoch noch nicht im Risikobereich sind (Mittelbereich), verändert sich nicht wesentlich. Ein Wandel ist bei den Patienten im Risikobereich zu erkennen: Ihr Anteil fällt von 19,3 % im ersten Quartal auf 13,9 % im achten Quartal.

In Abbildung 10 ist die Aufteilung der Patienten auf Zielbereich, Risikobereich und Mittelbereich (Bereich zwischen Risikobereich und Zielbereich) dargestellt.

Abbildung 10: Verteilung der behandlungsbedürftigen Patienten auf Ziel- und Risikobereich



3.1.1.7 Antihypertensiv behandelte Patienten im Ziel- und Risikobereich

Hinsichtlich der antihypertensiven Therapie der Patienten von Kohorte1 kann man in den acht Quartalen eine Steigerung der antihypertensiv behandelten Patienten von 71,7 % auf 75,9 % erkennen (siehe Tab. 6).

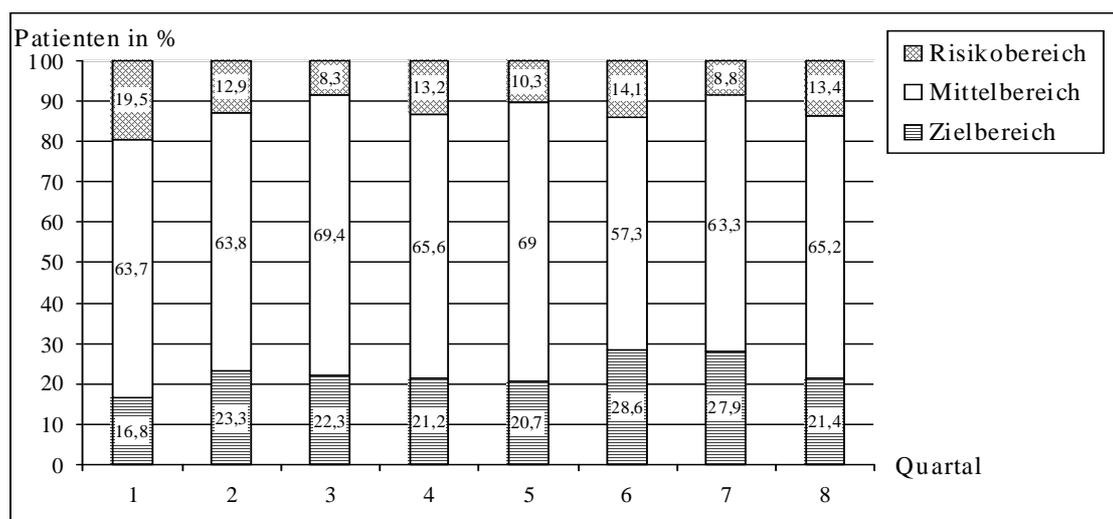
Tabelle 6: Anteil der antihypertensiv behandelten Patienten von Kohorte1

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
n =	190	202	206	212	213	206	215	201
(%)	(71,7)	(76,2)	(77,7)	(80,0)	(80,4)	(77,7)	(81,1)	(75,9)

Bei der Verteilung der Patienten auf Ziel- und Risikobereich erkennt man, dass die Anzahl der antihypertensiv behandelten Patienten im Zielbereich nur gering von 32 Patienten (= 16,8 %) am Beginn auf 43 Patienten (= 21,4 %) in Quartal 8 ansteigt. Auch im Bereich zwischen Zielbereich und Risikobereich ist eine Zunahme um 10 Patienten (= 1,5 %) zu verzeichnen. Dagegen fällt die Zahl der Patienten im Risikobereich um 10 Patienten von 37 (= 19,5 %) auf 27 (= 13,4 %), wie in Abb. 11 zu sehen ist.

Die absolute Zahl der Patienten in den jeweiligen Quartalen ist Tab. 4 zu entnehmen.

Abbildung 11: Verteilung der antihypertensiv behandelten Patienten auf Ziel- und Risikobereich



3.1.2 Blutdruckeinstellung in Kohorte2

Behandlungsbedürftige Patienten

Die Tabelle 7 stellt die behandlungsbedürftigen Patienten (Patienten, die entweder den PROSIT[®] Blutdruck-Zielbereich (Blutdruck \leq 130/80mmHg) nicht erreichten oder bereits antihypertensiv therapiert waren) mit dem PROSIT[®]- Zielbereich von RR \leq 130/80 mmHg dar.

Tabelle 7: Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten (Zielbereich RR \leq 130/80 mmHg)

Quartal	1	2	3	4
n =	170	172	171	168
(%)	(90,9)	(92)	(91,4)	(89,8)

Auch hier wurde aufgrund des früheren Zielbereichs von RR \leq 140/90 mmHg ebenfalls die Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten mit diesem Zielwert ermittelt.

Tabelle 8: Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten (Zielbereich RR \leq 140/90 mmHg)

Quartal	1	2	3	4
n =	155	156	155	159
(%)	(82,9)	(83,4)	(82,9)	(85,0)

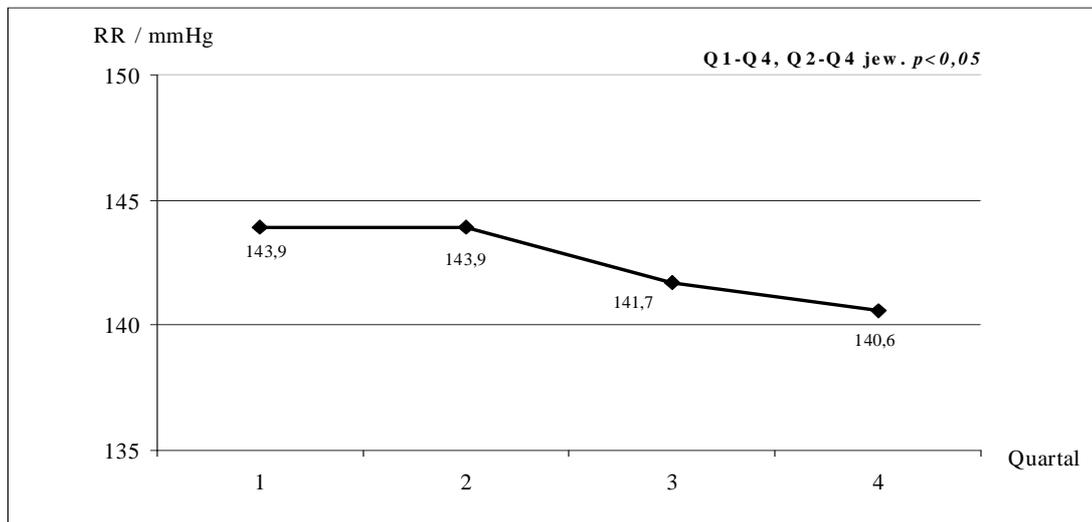
Der Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten änderte sich im Verlauf der Beobachtungen nicht signifikant (siehe Tabelle 8). Die Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten mit dem Zielbereich von RR \leq 140/90 mmHg ist um etwa 8 % niedriger als mit dem aktuellem Zielbereich.

Die weitere Analyse bezieht sich auf den seit Mitte 1999 in PROSIT[®] geltenden Zielbereich.

3.1.2.1 Systolischer Blutdruck

Der Verlauf des systolischen Blutdrucks ist in folgender Abbildung 12 dargestellt.

Abbildung 12: Verlauf des systolischen Blutdrucks bei Kohorte2 in mmHg (Mittelwerte)



Es ist zu beobachten, dass Kohorte2 mit 143,9 mmHg in Quartal eins einen um 3,3 mmHg niedrigeren Ausgangswert als Kohorte1 besitzt.

Der systolische Blutdruck sinkt in den vier Quartalen kontinuierlich von 143,9 mmHg auf den Endwert von 140,6 mmHg. Die Änderung ist mit $p < 0,05$ signifikant.

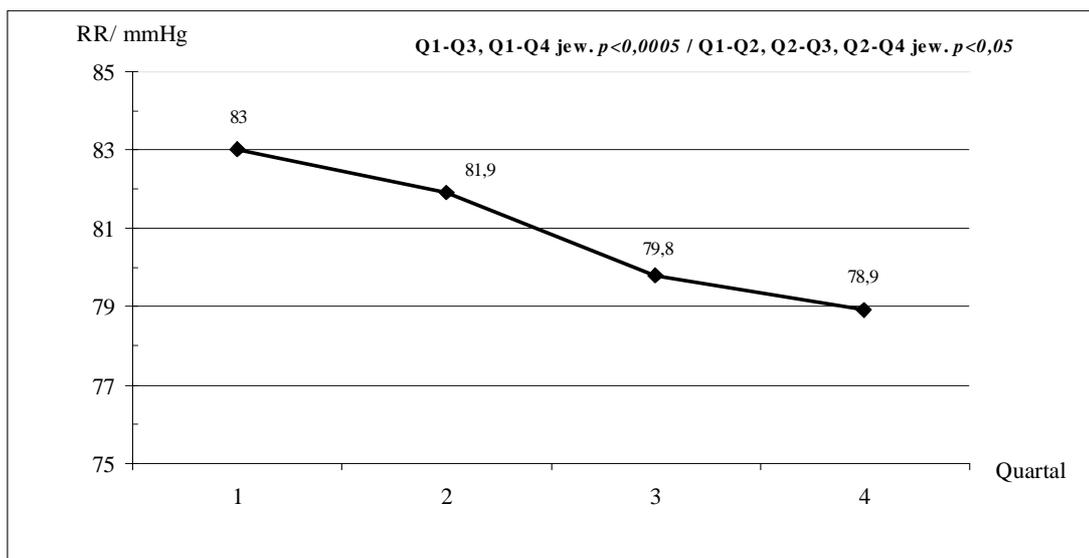
Die Standardabweichung der Werte und der Range sind im Anhang 7 dargestellt.

3.1.2.2 Diastolischer Blutdruck

Beim diastolischen Blutdruck in Kohorte2 ist eine mit $p < 0,0005$ signifikante Senkung des Blutdrucks zu erkennen (siehe Abb. 13).

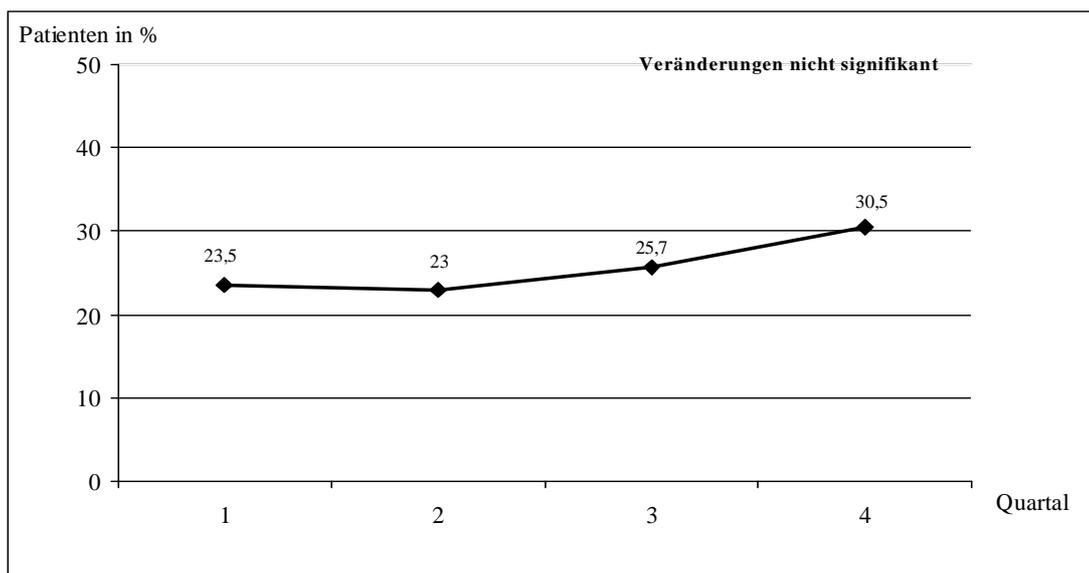
Der Abfall erfolgt hier in den vier Quartalen kontinuierlich von 80 mmHg auf 78,9 mmHg. Auch hier ist zu bemerken, dass die Kohorte2 mit einem um 4,1 mmHg niedrigeren Ausgangswert als Kohorte1 startet. Die Standardabweichungen und Ranges sind dem Anhang 8 zu entnehmen.

Abbildung 13: Verlauf des diastolischen Blutdrucks in Kohorte2 in mmHg (Mittelwerte)



3.1.2.3 Patienten im Zielbereich

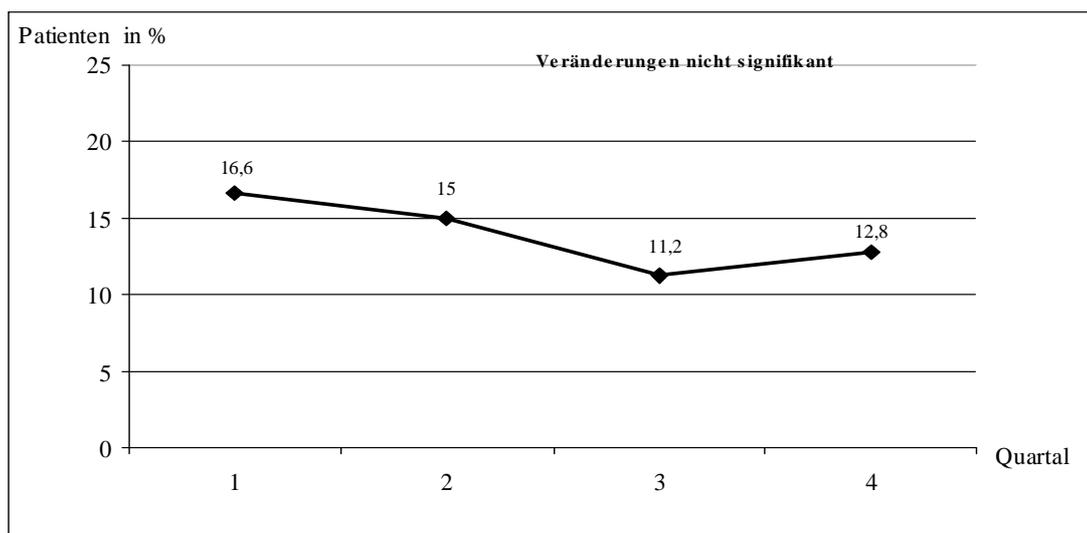
Im Untersuchungszeitraum ändert sich die Anzahl der Patienten in Kohorte2, die den geforderten Zielbereich erreichten um 7 %, was in folgender Abbildung 14 dargestellt wird.

Abbildung 14: Patienten im Zielbereich (RR \leq 130/80mmHg) in Prozent (%)

3.1.2.4 Patienten im Risikobereich

Auch in Kohorte2 ist anfangs eine Abnahme der hochgefährdeten Patienten von 16,6 % auf 11,2 % zu beobachten. Aber die Anzahl steigt bis Quartal 4 wieder auf 12,8 % an. Alle Änderungen sind jedoch nicht signifikant (siehe Abbildung 15).

Abbildung 15: Patienten im Risikobereich (RR > 160/90 mmHg) in Prozent (%)



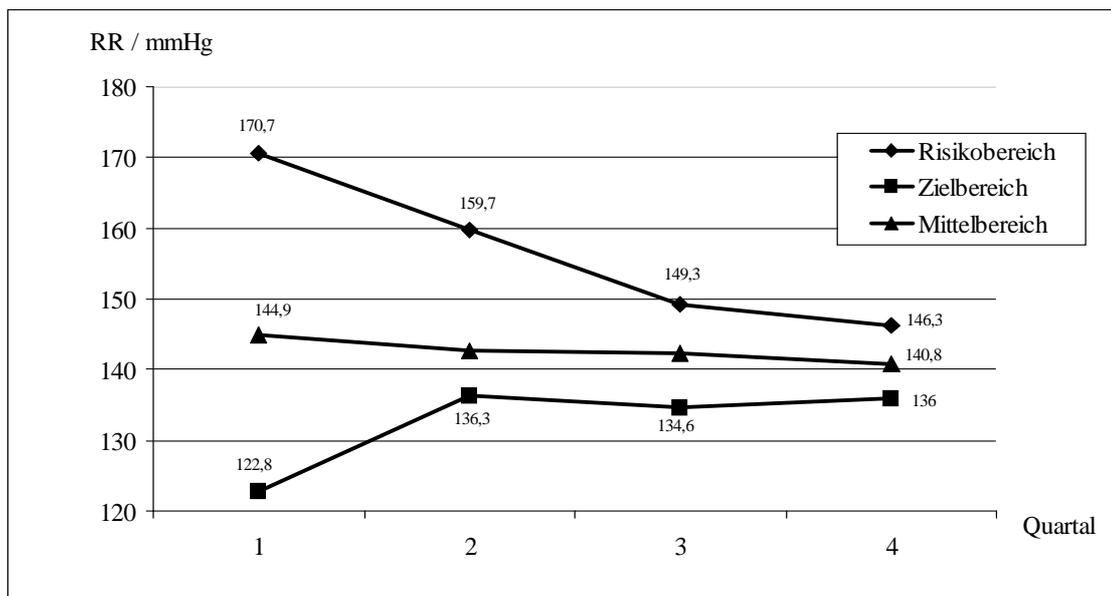
3.1.2.5 Blutdruckmittelwerte in den Ziel-, Mittel- und Risikobereichen

Die Auswertung der Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks ist in den nachstehenden Tabellen 16 und 17 dargestellt.

Beim systolischen Blutdruck ist ersichtlich, dass der Mittelwert bei den Patienten im Risikobereich innerhalb der vier Quartale kontinuierlich um etwa 24 mmHg sinkt. Eine leichte Senkung um 4 mmHg kann man bei den Patienten im Mittelbereich (Blutdruck zwischen den Werten des Zielbereichs und des Risikobereichs) erkennen, während der Mittelwert der Patienten im Zielbereich um 14 mmHg steigt.

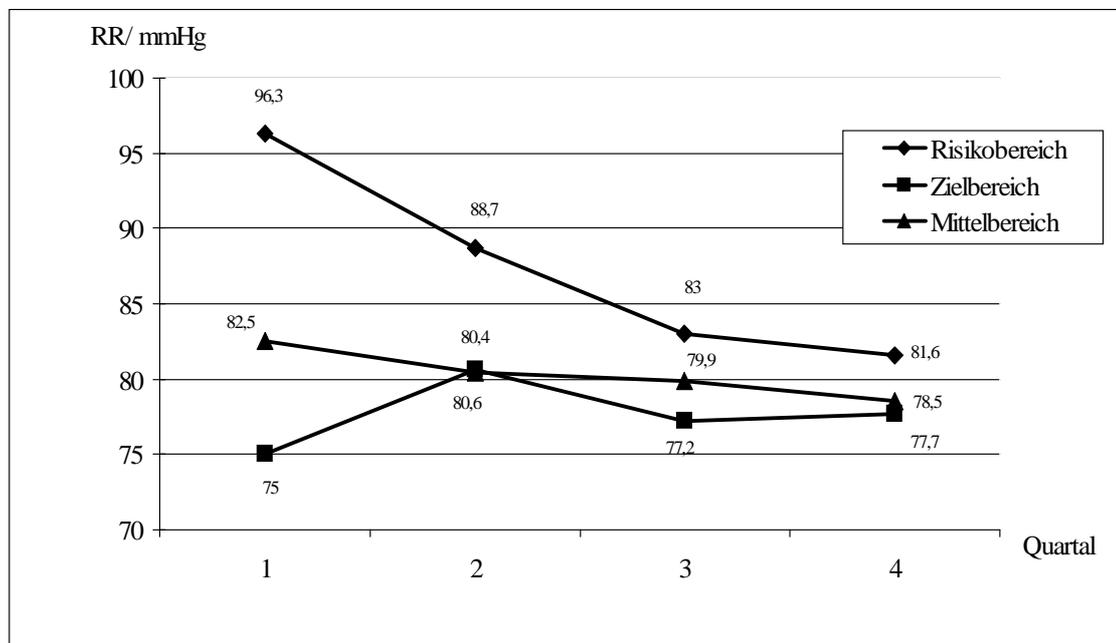
Die Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks der Patienten im Risikobereich fallen in der Beobachtungszeit um ca. 14 mmHg ab, eine leichte Senkung um 4 mmHg kann auch bei den Patienten im Mittelbereich verzeichnet werden. Bei den Patienten im Zielbereich ist eine Steigung des diastolischen Mittelwerts um ca. 3 mmHg zu erkennen.

Abbildung 16: Systolischer Blutdruck (mmHg) im Mittel der Patienten im Ziel-/Risiko- und Mittelbereich



Risikobereich: Q1 vs. Q3/Q4 jew. $p < 0,0001$; Q1 vs. Q2 $p < 0,005$; Q2 vs. Q3/Q4 jew. $p < 0,05$
Mittelbereich: Q1 vs. Q2/Q3 jew. $p < 0,05$; Q1 vs. Q4 $p < 0,005$
Zielbereich: Q1 vs. Q2/Q3 jew. $p < 0,0001$; Q1 vs. Q4 $p < 0,0005$

Abbildung 17: Diastolischer Blutdruck (mmHg) im Mittel der Patienten im Ziel-/Risiko- und Mittelbereich



Risikobereich: Q1 vs. Q2/Q3/Q4 jew. $p < 0,0001$; Q2 vs. Q3/Q4 jew. $p < 0,05$
Mittelbereich: Q1 vs. Q2, Q2 vs. Q4 jew. $p < 0,05$; Q1 vs. Q3 $p < 0,005$; Q1 vs. Q4 $p < 0,0001$
Zielbereich: Q1 vs. Q2/Q3/Q4 jew. $p < 0,05$

Die Standardabweichungen und die Ranges sind dem Anhang 9-14 zu entnehmen.

3.1.2.6 Behandlungsbedürftige Patienten im Ziel- und Risikobereich

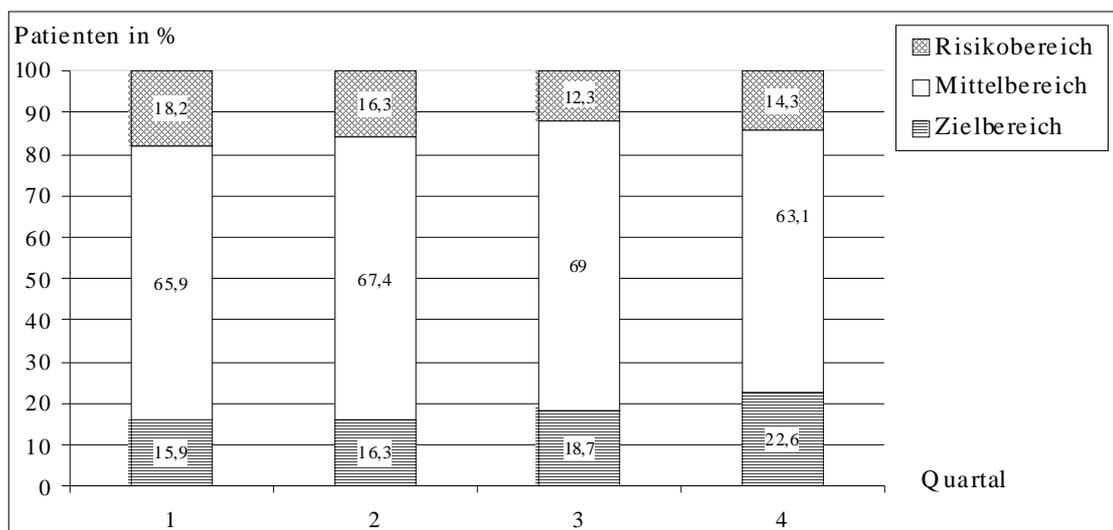
In Kohorte2 sind jeweils etwa 90 % der Patienten behandlungsbedürftig (siehe Tab. 7 auf Seite 30).

Auch hier ist wieder zu betonen, dass es sich bei der folgenden Analyse aufgrund der unterschiedlichen absoluten Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten in den vier Quartalen um reine Querschnittsbetrachtungen handelt. Eine statistische Auswertung auf Unterschiede im Zeitverlauf ist somit nicht möglich.

In Kohorte2 ändert sich der Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten im Zielbereich auch nur gering. Man erkennt einen Zuwachs um 9 Patienten auf 38 Patienten (von 15,9 % auf 22,6 %) innerhalb der vier Quartale.

Die Anzahl der Patienten im Risikobereich sinkt geringfügig von 31 Patienten (= 18,2 %) auf 24 Patienten (= 14,3 %), während man bei den Patienten im Mittelbereich auch nur eine geringe Änderung (112 Patienten auf 106 Patienten) erkennt. Die Verteilung der behandlungsbedürftigen Patienten auf Ziel- und Risikobereich ist in Abbildung 18 zu sehen.

Abbildung 18: Verteilung der behandlungsbedürftigen Patienten auf Ziel- und Risikobereich in Kohorte2



3.1.2.7 Antihypertensiv behandelte Patienten im Ziel- und Risikobereich

Die Anzahl der antihypertensiv behandelten Patienten steigt ab Quartal 2 kontinuierlich von 72,2 % auf 78,6 % (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Anteil der antihypertensiv behandelten Patienten

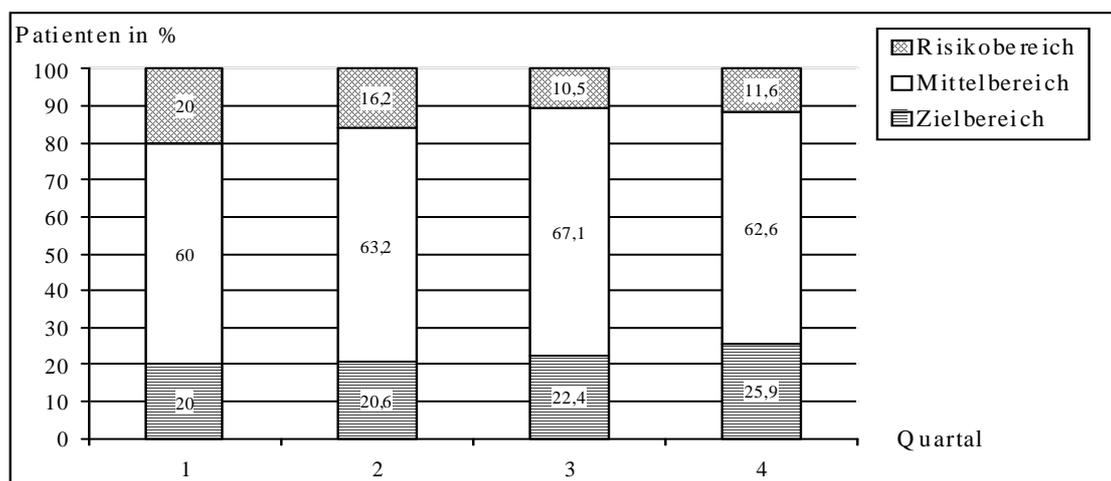
Quartal	1	2	3	4
n =	135	136	143	147
(%)	(72,2)	(72,7)	(76,5)	(78,6)

Bei der Verteilung der antihypertensiv behandelten Patienten ist zu erkennen: Der Anteil der antihypertensiv behandelten Patienten im Zielbereich steigt von 27 Patienten (= 20 %) im Quartal 1 auf 38 Patienten (= 25,9 %) im Quartal 4.

Im Mittelbereich kann man im Beobachtungszeitraum eine Zunahme um 11 Patienten beobachten. Im Risikobereich ist eine kontinuierliche Senkung der stark gefährdeten Patienten von 27 Patienten (= 20 %) auf 17 Patienten (= 11,6 %) zu erkennen.

In Abbildung 19 sind diese Veränderungen im Lauf der vier Quartale dargestellt. Die absolute Zahl der Patienten der jeweiligen Quartale ist der Tabelle 7 zu entnehmen.

Abbildung 19: Verteilung der antihypertensiv behandelten Patienten auf Ziel- und Risikobereich



Auf der folgenden Seite sind noch einmal alle Diagramme der Blutdruckauswertung von Kohorte1 und Kohorte2 zum besseren Vergleich der beiden Kohorten gegenübergestellt.

Abbildung 20: RR syst – Kohorte1

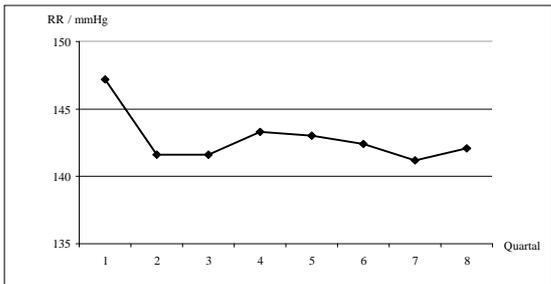


Abbildung 21: RR syst – Kohorte2

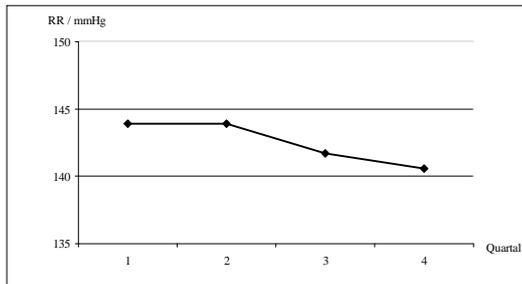


Abbildung 22: RR diast – Kohorte1

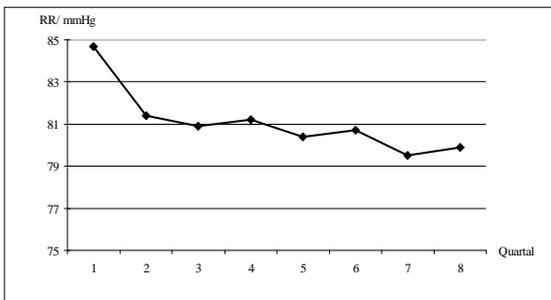


Abbildung 23: RR diast – Kohorte2

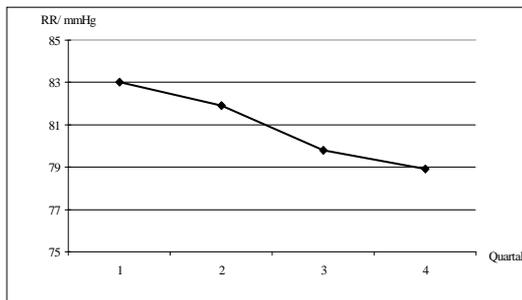


Abbildung 24: Pat. im Zielbereich – Kohorte1

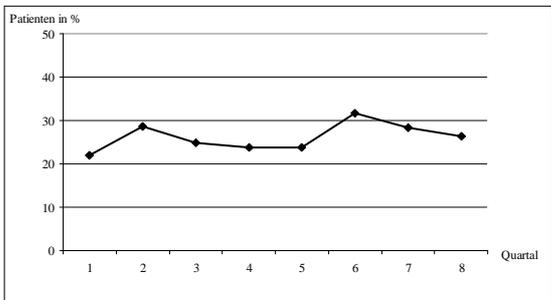


Abbildung 25: Pat. im Zielbereich – Kohorte2

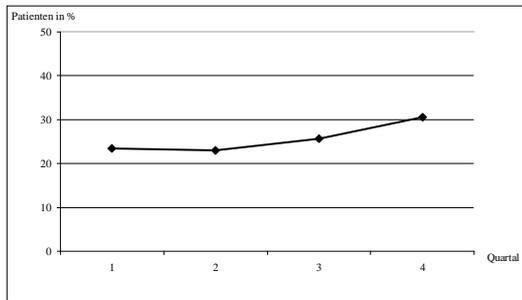


Abbildung 26: Pat. im Risikobereich – Kohorte1

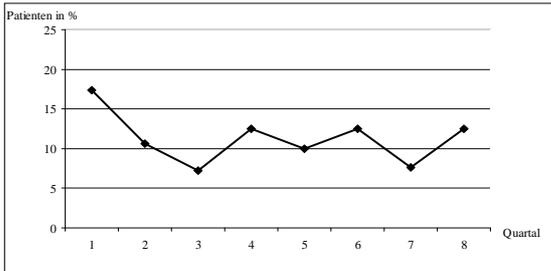
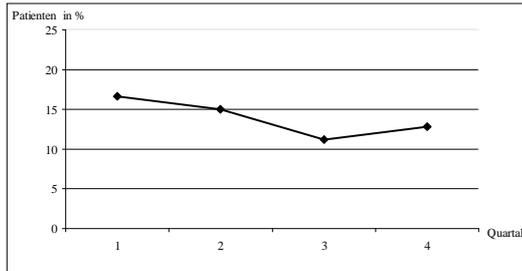


Abbildung 27: Pat. im Risikobereich – Kohorte2



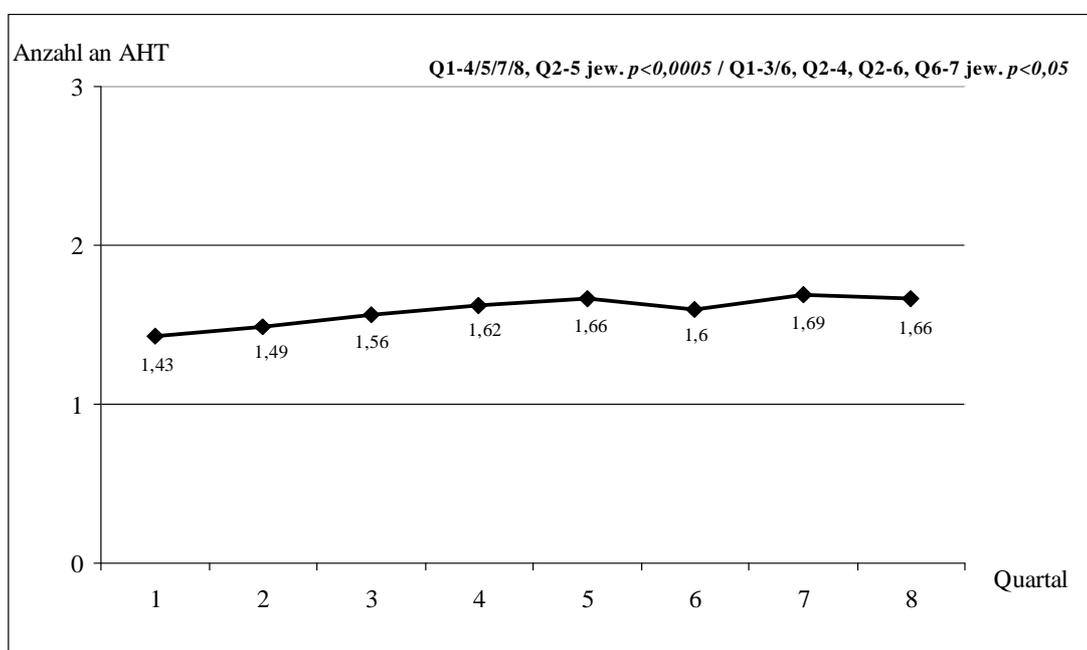
3.2 Antihypertensive Therapie

3.2.1 Antihypertensive Therapie in Kohorte1

3.2.1.1 Anzahl der Antihypertensiva

Die mittlere Anzahl der antihypertensiven Medikamente nimmt im Verlauf der acht Quartale hochsignifikant ($p < 0,0005$) zu. In Quartal 1 liegt der Mittelwert noch bei $1,43 \pm 1,18$, um dann auf $1,66 \pm 1,20$ in Quartal 8 anzusteigen (siehe Abbildung 28).

Abbildung 28: Mittlere Anzahl an Antihypertensiva in Kohorte1



In der folgenden Tabelle sind die relativen und absoluten Häufigkeiten der Patienten mit ihrer jeweiligen Anzahl an Medikamenten über die einzelnen Quartale dargestellt.

Man erkennt, dass der Anteil an Patienten ohne blutdrucksenkendes Medikament von 28,3 % auf 24,2 % sinkt. Auch bei den Patienten mit einem antihypertensiven Medikament ist eine Abnahme zu verzeichnen, während hingegen die Anzahl der Patienten mit einer Zweifach-Kombination von 27,9 % auf 30,2 % steigt. Darüber hinaus zeigt die Tabelle 10 auch, dass sowohl die Patienten-Anzahl mit Dreifach-Medikation als auch die Menge der Patienten mit mehr als vier Medikamenten um jeweils ca. 2,5 % zunimmt.

Ein statistischer Test auf signifikante Unterschiede im Zeitverlauf war aufgrund der unterschiedlichen Variablenanzahl an Antihypertensiva in den einzelnen Quartalen nicht möglich. (Q=Quartal, AHT=Antihypertensiva)

Tabelle 10: Relative und absolute Häufigkeiten der Patienten mit der jeweiliger Anzahl an antihypertensiven Mitteln

n (%)	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
0 AHT	75 (28,3)	63 (23,8)	59 (22,3)	53 (20,0)	52 (19,6)	59 (22,3)	50 (18,9)	64 (24,2)
1 AHT	63 (23,8)	77 (29,1)	77 (29,1)	76 (28,7)	75 (28,3)	67 (25,3)	70 (26,4)	52 (19,6)
2 AHT	74 (27,9)	70 (26,4)	64 (24,1)	71 (26,8)	67 (25,3)	78 (29,4)	79 (29,8)	80 (30,2)
3 AHT	45 (17)	45 (17)	53 (20)	51 (19,2)	54 (20,4)	44 (16,6)	48 (18,1)	52 (19,6)
>4AHT	8 (3)	10 (3,7)	12 (4,2)	14 (5,3)	17 (6,4)	17 (6,4)	18 (6,8)	17 (6,4)

3.2.1.2 Verschreibungsfrequenzen der einzelnen Substanzklassen

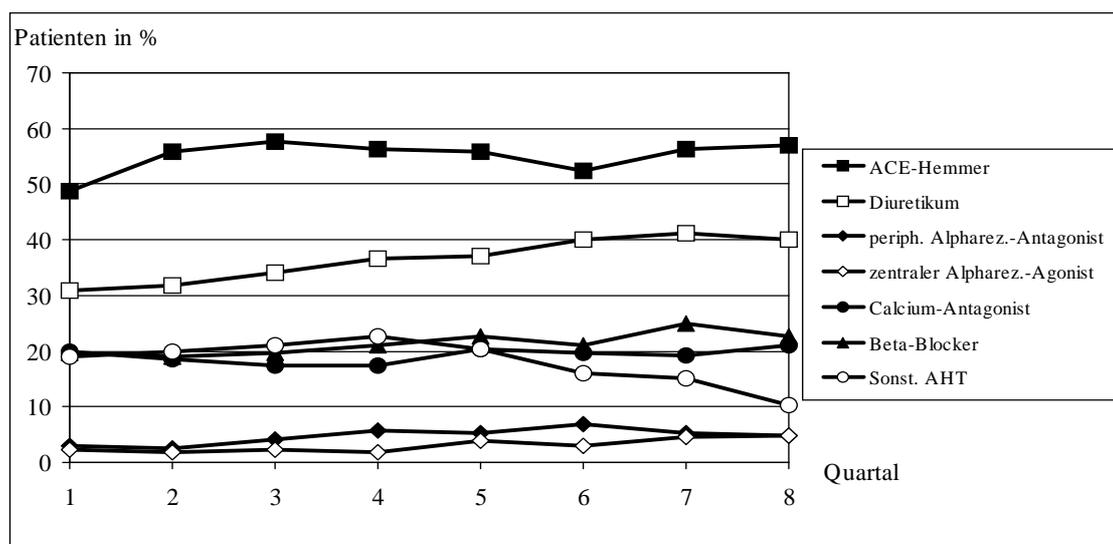
Die Abbildung 29 stellt die verordneten antihypertensiven Substanzklassen in den Kohorten 1 und 2 dar.

ACE-Hemmer kommen am häufigsten zum Einsatz. Ihr Anteil nahm von 48,7 % signifikant ($p < 0,005$) auf 57 % nach acht Quartalen zu. Ebenso signifikant erhöhte sich die am zweithäufigsten verwendete Substanzklasse der Diuretika von 30,9 % auf 40 %.

Bei Calcium-Antagonisten, Betablockern und peripheren Alpharezeptor-Antagonisten kann keine signifikante Änderung beobachtet werden.

Hingegen steigt der Anteil der zentralen Alpharezeptor-Agonisten signifikant ($p < 0,05$) von 2,3 % auf 4,9 % an, während die sonstigen Antihypertensiva von 18,9 % einen signifikanten Rückgang ($p < 0,05$) auf 10,2 % verzeichnen.

Abbildung 29: Verschreibungsfrequenz der einzelnen Antihypertensiva-Substanzklassen in Kohorte1



3.2.1.3 Frequenzen der einzelnen Kombinationen von Antihypertensiva

Monotherapie

Im Folgenden wurden die Frequenzen der einzelnen Substanzklassen bei Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie analysiert.

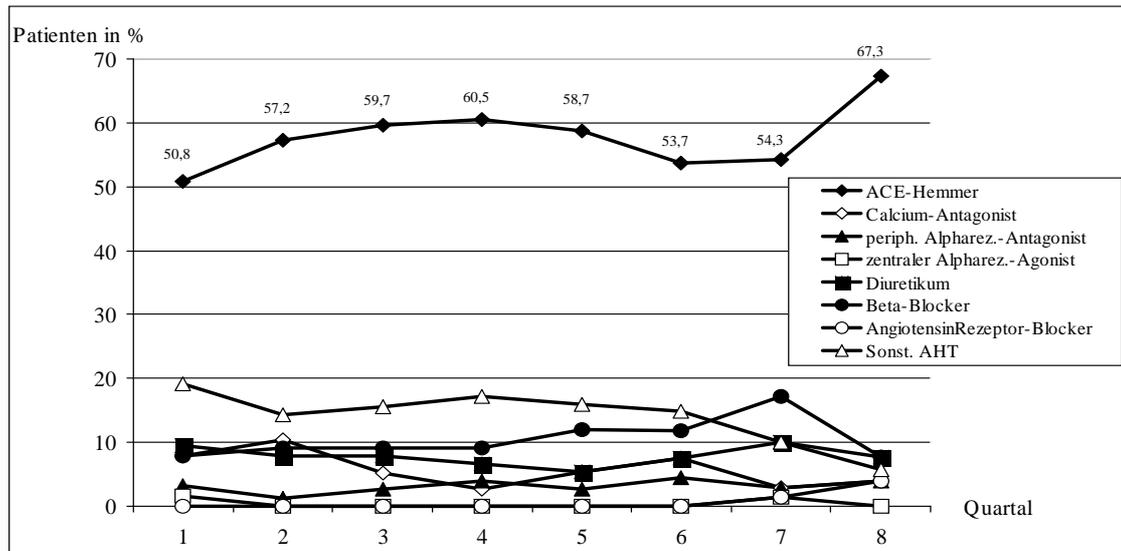
Da sich die Prozentsätze der Patienten mit Mono- bzw. Mehrfachtherapie von Quartal zu Quartal ändern und somit keine Kohorte im eigentlichen Sinne vorliegt, ist strenggenommen keine Verlaufsdarstellung der Substanzklassen mit Liniengrafiken zulässig. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde diese Darstellung dennoch gewählt. Man muß sich jedoch der Tatsache bewußt sein, daß es sich um aneinandergereihte Querschnittsanalysen handelt, und damit auch kein statistischer Test auf Verlaufsunterschiede möglich ist.

Bei der Monotherapie dominiert die Substanzklasse der ACE-Hemmer. Sie stellen ca. die Hälfte aller verschriebenen Medikamente. In den acht Quartalen ist zudem ein Zuwachs von 50,8 % auf 67,8 % zu beobachten (siehe Abb.30).

Die erst 1999 (somit ab Quartal 4) dokumentierbare Substanzklasse der Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten kann bis Quartal 8 einen Anstieg auf 3,9 % verzeichnen.

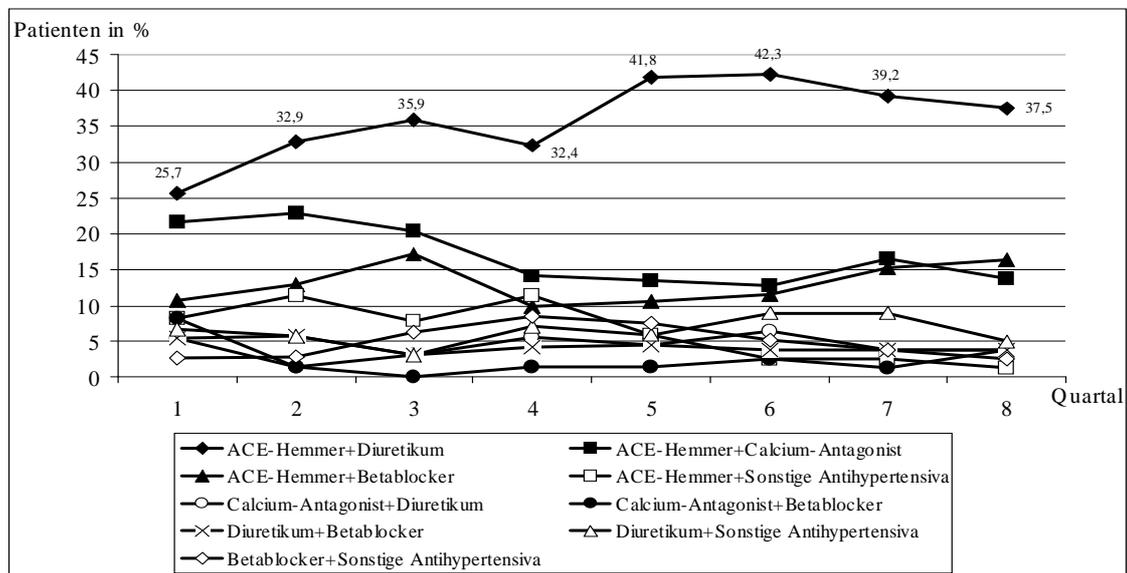
Weiterhin ist zu erkennen, dass die Anzahl an „Sonstigen Antihypertensiva“ im Verlauf abnimmt, während bei den anderen Substanzklassen kaum eine Änderung zu sehen ist.

Abbildung 30: Substanzklassen bei Patienten der Kohorte1 mit Monotherapie



Zweifachkombinationen

Abbildung 31: Kombinationen der Substanzklassen bei Patienten mit Zweifachtherapie



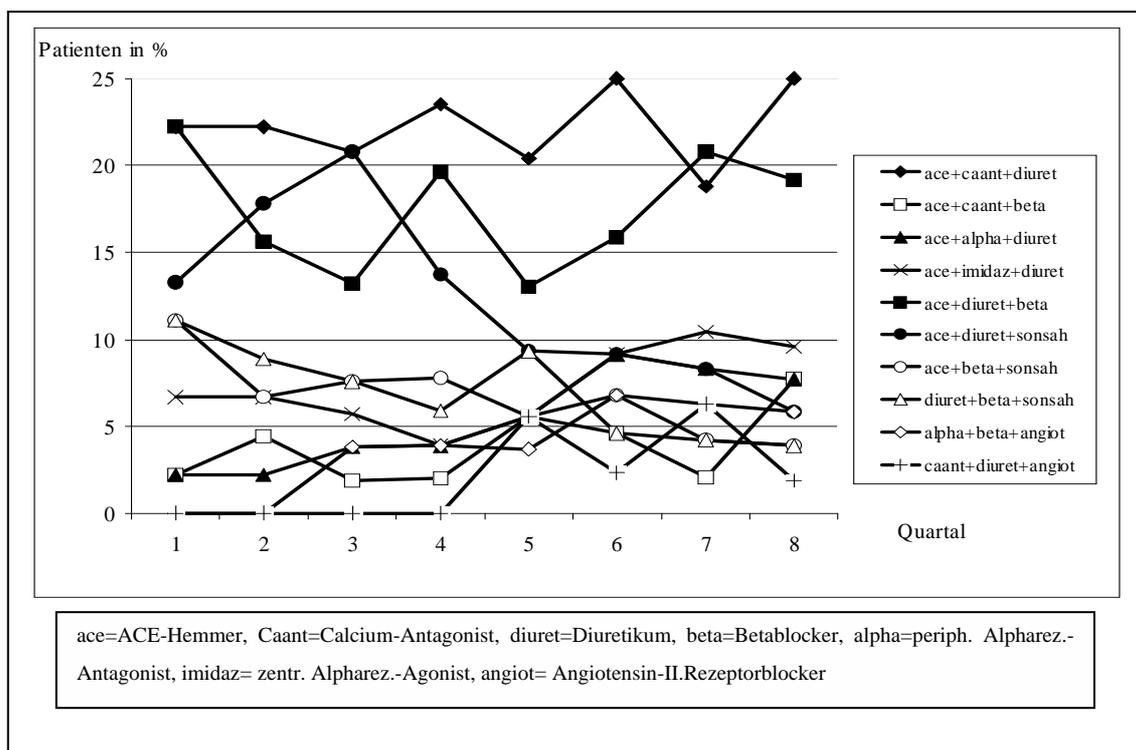
Wie in der Abbildung 31 ersichtlich, werden am häufigsten ACE-Hemmer plus Diuretika kombiniert. Zweithäufigste Kombination ist ACE-Hemmer plus Calcium-Antagonist, deren Anteil jedoch im Lauf der acht Quartale abfällt. Ebenso ein Abfall ist bei ACE-Hemmer plus sonstiges Antihypertensivum zu verzeichnen. Die Kombination ACE-

Hemmer plus Beta-Blocker nimmt an Häufigkeit zu, während bei den restlichen Kombinationen keine wesentliche Änderung zu erkennen ist.

Dreifachkombinationen

Bei Patienten mit einer Dreifachtherapie von Antihypertensiva werden am häufigsten folgende Kombinationen eingesetzt: ACE-Hemmer plus Calcium-Antagonist plus Diuretikum gefolgt von ACE-Hemmer plus Beta-Blocker plus Diuretikum (siehe Abb.32). Die Kombination ACE-Hemmer plus Diuretikum plus Sonstiges Antihypertensivum wird im Zeitverlauf verlassen, während die Kombinationen mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker zunehmen.

Abbildung 32: Kombinationen der Substanzklassen bei Patienten im Dreifachtherapie



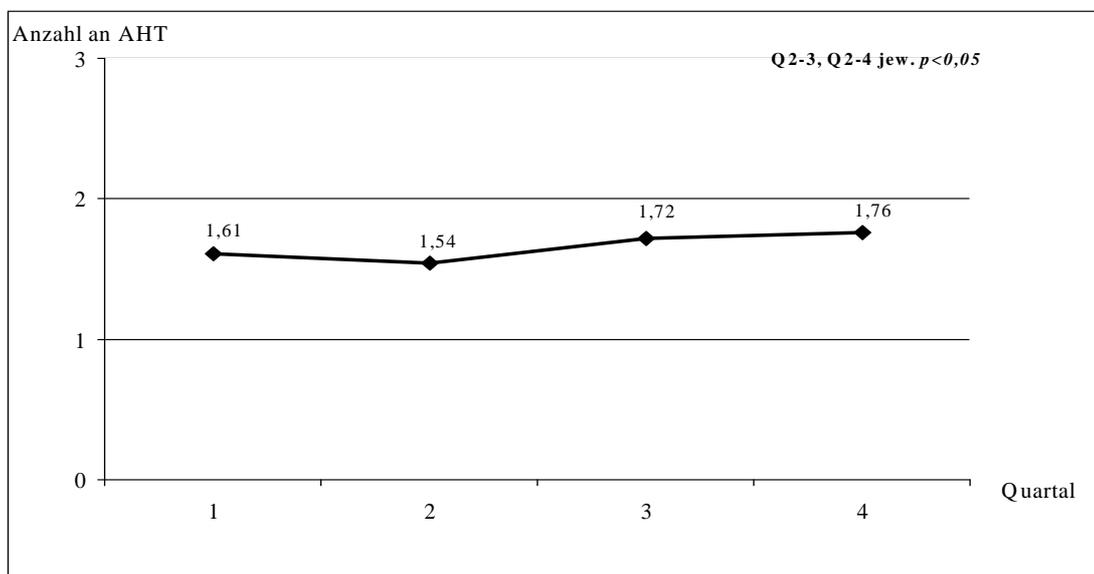
3.2.2 Antihypertensive Therapie in Kohorte2

3.2.2.1 Anzahl der Antihypertensiva

In Kohorte2 nimmt die mittlere Anzahl an antihypertensiven Medikamenten innerhalb der vier Quartale von $1,61 \pm 1,25$ (MW, StDev) auf $1,76 \pm 1,31$ zu. Hierbei ist zu beachten,

dass eine signifikante Änderung ($p < 0,05$) erst ab Quartal 2 erfolgt (siehe Abb. 33). Darüber hinaus besitzt Kohorte2 einen höheren Ausgangswert als Kohorte1.

Abbildung 33: Mittlere Anzahl an Antihypertensiva in Kohorte2



Die relativen und absoluten Häufigkeiten an Patienten mit der jeweiligen Anzahl an blutdrucksenkenden Medikamenten über die vier Quartale sind in Tabelle 11 dargestellt.

Die Tabelle zeigt, dass der Anteil an Patienten ohne antihypertensive Therapie im Lauf der vier Quartale einen Rückgang um 12 Patienten verzeichnet. Die Anzahl der Patienten mit einem/zwei/drei/vier Antihypertensiva verändert sich nur geringfügig.

Tabelle 11: Relative und absolute Häufigkeiten der Patienten mit der jeweiliger Anzahl an antihypertensiven Mitteln

n (%)	Q1	Q2	Q3	Q4
0 AHT	52 (27,8)	51 (27,3)	44 (23,5)	40 (21,4)
1 AHT	40 (21,4)	43 (23)	36 (19,3)	43 (23)
2 AHT	49 (26,2)	50 (26,7)	57 (30,5)	52 (27,8)
3 AHT	27 (14,4)	30 (16)	32 (17,1)	28 (15)
>4 AHT	19 (10,2)	13 (7)	18 (9,6)	24 (12,8)

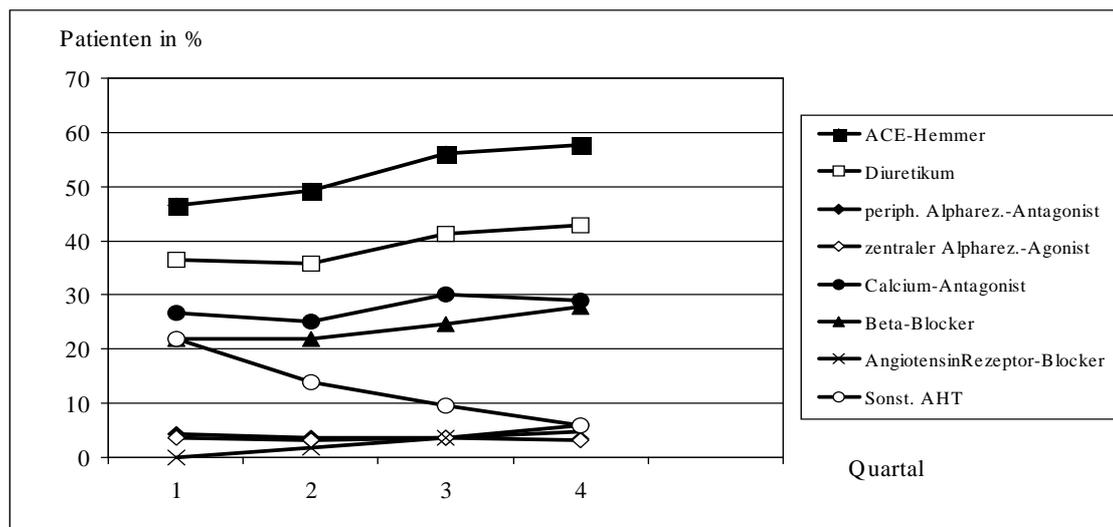
3.2.2.2 Verschreibungsfrequenzen der einzelnen Substanzklassen

ACE-Hemmer kommen auch hier am häufigsten zum Einsatz. Ihr Anteil verbuchte den stärksten Zuwachs von 46,5 % auf 57,8 % ($p < 0,005$) innerhalb der vier Quartale. Am zweithäufigsten wurden Diuretika verwendet, jedoch kann man hier keinen signifikanten Anstieg beobachten (siehe Abb. 34).

Bei Calcium-Antagonisten, peripheren Alpharezeptor-Antagonisten und zentralen Alpharezeptor-Agonisten kann ebenso keine signifikante Änderung beobachtet werden. Hingegen steigt der Anteil der Beta-Blocker ($p < 0,05$) und Angiotensin-Rezeptor-Blocker ($p < 0,0001$) signifikant an.

Sonstige Antihypertensiva verzeichnen einen signifikanten Rückgang ($p < 0,0005$) von 21,9 % auf 5,9 %.

Abbildung 34: Verschreibungsfrequenz der einzelnen Antihypertensiva-Substanzklassen in Kohorte2



3.2.2.3 Frequenzen der einzelnen Kombinationen an Antihypertensiva

Im Folgenden wurden die Kombinationen der einzelnen Substanzklassen bei Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie der Kohorte2 analysiert.

Es ist zu beachten, dass es sich auch hier um aneinandergereihte Querschnittsanalysen handelt, die nur aus Gründen der Übersichtlichkeit als Liniengrafik dargestellt sind.

Monotherapie

Bei der Monotherapie überwiegt die Substanzklasse der ACE-Hemmer: Sie können sogar binnen zwei Jahren noch einen Zuwachs um 25,6 % verbuchen.

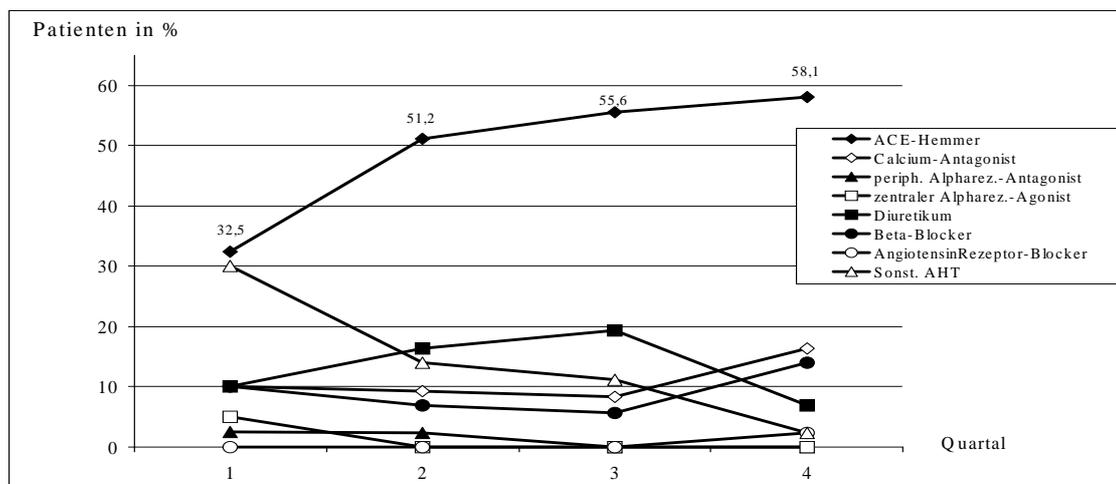
Zweithäufigst verwendetes Medikament sind Diuretika: Sie steigen in den ersten Quartalen kontinuierlich an, um dann in Quartal vier aber unter den Ausgangswert zurückzufallen.

Calcium-Antagonisten und Beta-Blocker nehmen leicht zu, während die Gruppe der sonstigen Antihypertensiva einen starken Rückgang von 30 % auf 2,3 % verzeichnet.

Die peripheren Alpharezeptor-Antagonisten und zentralen Alpharezeptor-Agonisten verschwinden bis Quartal 4 völlig, während sich der Anteil der Substanzklasse der Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten auf 2,3 % erhöht.

In Abbildung 35 sind die Anteile der einzelnen Substanzklassen bei Monotherapie dargestellt.

Abbildung 35: Verteilung der Substanzklassen der Antihypertensiva bei Patienten mit Monotherapie

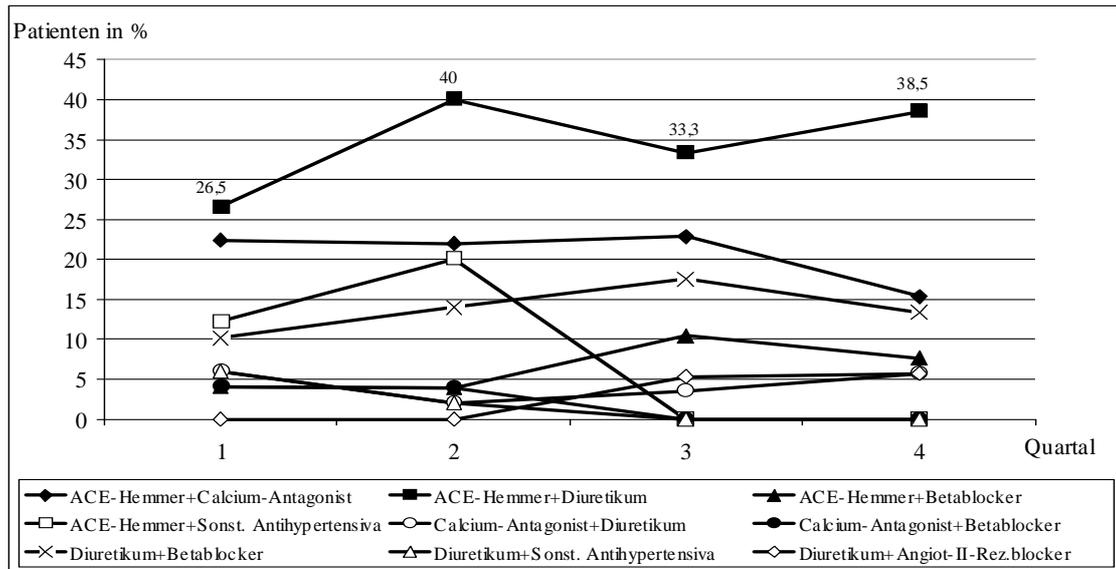


Zweifachkombinationen

Bei den Zweifachtherapien wurden auch hier, wie in Abbildung 36 ersichtlich, am häufigsten ACE-Hemmer und Diuretika kombiniert. Am zweithäufigsten werden ACE-Hemmer und Calcium-Antagonisten zusammen verwendet.

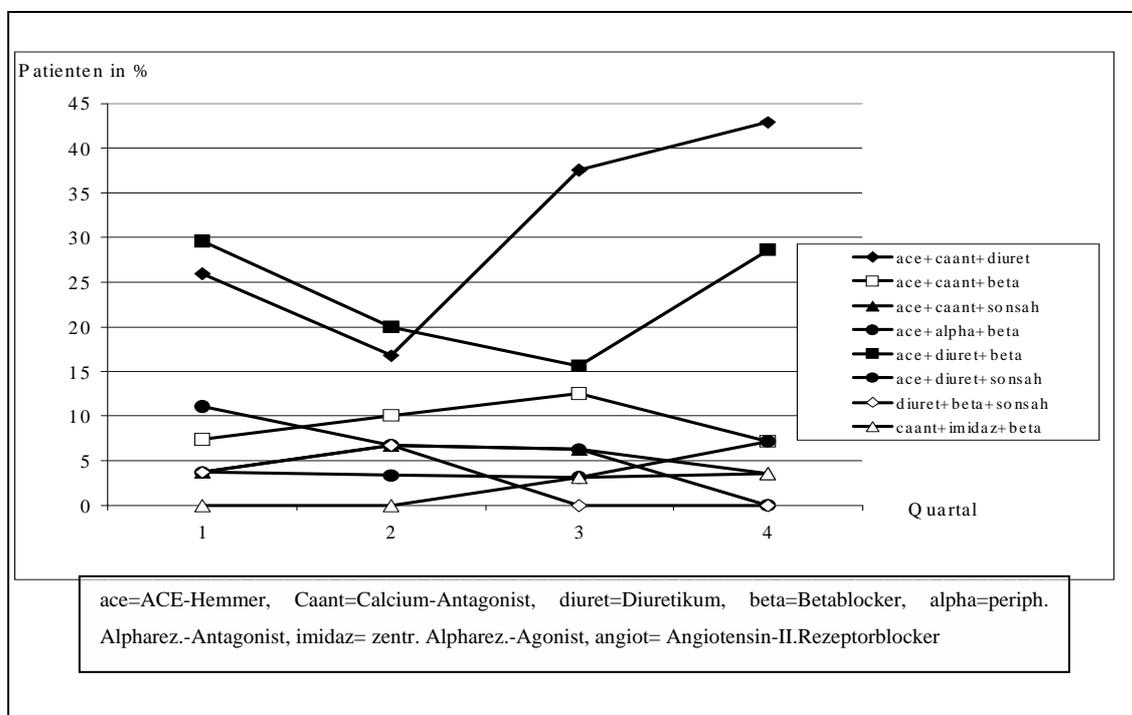
Während die Kombinationen ACE-Hemmer mit Beta-Rezeptorenblocker und Diuretika mit Angiotensin-II-Rezeptorblocker im Verlauf an Häufigkeit zunehmen, müssen die restlichen Kombinationen einen Rückgang verzeichnen.

Abbildung 36: Verteilung der Substanzklassen bei Patienten mit Zweifachtherapie



Dreifachkombinationen

Abbildung 37: Kombinationen der Substanzklassen bei Patienten mit Dreifachtherapie



Die am häufigsten verschriebene Dreifachkombination ist die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Calcium-Antagonisten und einem Diuretikum. Dann folgt die Kombination ACE-Hemmer mit einem Diuretikum und einem Beta-Rezeptorenblocker.

Eine Zunahme kann man auch bei der Kombination ACE-Hemmer mit peripherem Alpha-Rezeptorantagonisten und einem Beta-Rezeptorenblocker sowie der Kombination Calcium-Antagonist mit einem zentralem Alpha-Rezeptoragonisten und einem Beta-Rezeptorenblocker beobachten (siehe Abb. 37).

3.3 Therapie mit Betablocker bei Patienten nach einem Herzinfarkt

In Kohorte1 hatten bei Einschluss in das Projekt 21 Patienten schon einen Herzinfarkt erlitten, davon waren 4 (19 %) Patienten weiblich und 17 (81 %) Patienten männlich.

In Kohorte2 waren 14 Patienten betroffen, davon 5 (35,7 %) weibliche und 9 (64,3 %) männliche Patienten.

Die Anzahl der Patienten, die mit einem Betablocker therapiert sind, liegt am Beginn in Kohorte1 bei ca. 42 %. Dieser Prozentsatz verändert sich innerhalb der acht Quartale nicht-signifikant auf ca. 52 %. In Kohorte2 weisen die Ergebnisse einen wannenförmigen Verlauf auf (siehe auch Tab. 12): während anfangs ca.71 % der Patienten mit einem Betablocker versorgt sind, sinkt sich dieser Prozentsatz im Verlauf der vier Quartale auf 57 %.

Tabelle 12: Relative und absolute Häufigkeiten der Therapie mit Betablocker bei Patienten mit Z.n. Herzinfarkt

n (%)	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
Kohorte1 (n = 21)	9 (42,9)	8 (38,1)	9 (42,9)	10 (47,6)	11 (52,4)	13 (61,9)	11 (52,4)	10 (47,6)
Kohorte2 (n = 14)	10 (71,4)	6 (42,9)	7 (50,0)	8 (57,1)				

3.4 Detailanalyse der Interventionseffekte in Kohorte1

Im **Quartal 2** haben 28,7 % (76) der Patienten ihren Blutdruck-Zielbereich erreicht und 71,3 % (189) der Patienten den Zielbereich verfehlt.

Nur letztere 189 Patienten werden in der weiteren Analyse berücksichtigt:

Die Untersuchung der in Quartal 2 erfolgten Intervention bei den 189 Patienten ergab: bei 67,7 % (128) Patienten blieb die Anzahl an Antihypertensiva gleich (Subkohorte1), eine Erhöhung der Antihypertensiva erfolgte bei 19,6 % (37) Patienten (Subkohorte2) sowie eine Senkung der Anzahl der Antihypertensiva erfolgte bei 12,7 % (24) Patienten (Subkohorte3).

Tabelle 13 zeigt die Veränderung der Anzahl an Antihypertensiva im Mittel sowie die genaue Aufschlüsselung, wie viele Antihypertensiva neu hinzugenommen bzw. abgesetzt wurden.

Tabelle 13: Veränderung der Anzahl der Antihypertensiva

	<i>Mittlere Anzahl</i>		<i>Veränderung der Anzahl der Antihypertensiva im Detail</i>
	<i>Quartal 1</i>	<i>Quartal 2</i>	
Gleiche Anzahl Subkohorte1 (n= 128)	1,50 ± 1,11	1,50 ± 1,11	
Erhöhung der Anzahl Subkohorte 2 (n=37)	1,00 ± 1,13	2,27 ± 1,15	+ 1 Antihypertensivum: 81,1 % + 2 Antihypertensiva: 13,5 % + 3 bzw. 4 Antihypertensiva: 2,7 %
Senkung der Anzahl Subkohorte 3 (n=24)	2,33 ± 0,87	1,29 ± 0,91	- 1 Antihypertensivum: 95,8 % - 2 Antihypertensiva: 4,2 %

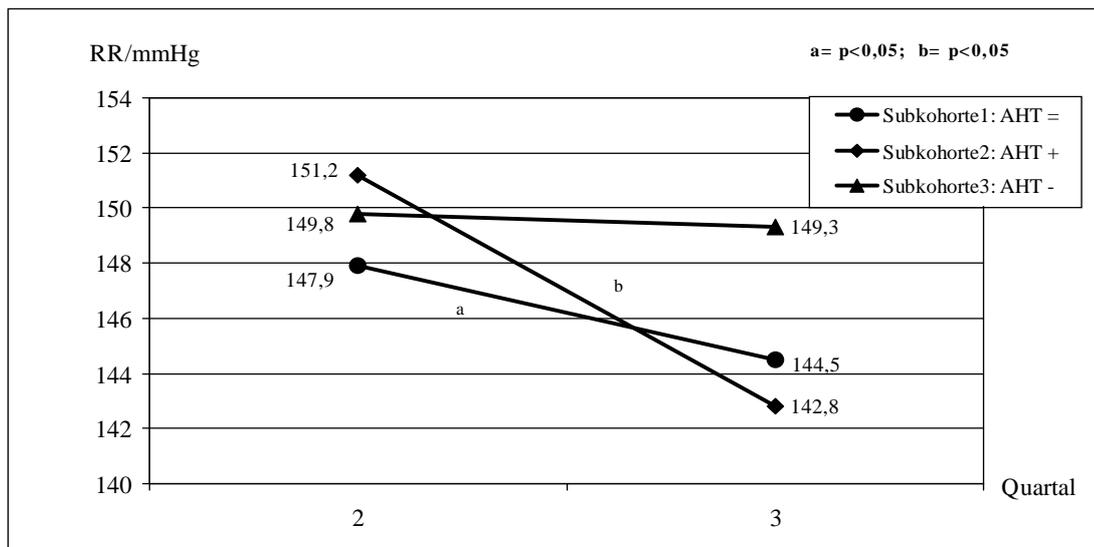
Die Auswirkungen der medikamentösen Intervention auf den mittleren Blutdruck wurden dann in den Quartalen 2 und 3 untersucht:

3.4.1 Systolischer Blutdruck

Die Messung des Blutdrucks zeigt von Quartal 2 nach Quartal 3 einen signifikanten Abfall des systolischen Blutdrucks bei der Subkohorte2 um 8,4 mmHg ($p < 0,05$), sowie eine signifikante Blutdruckreduktion von 3,4 mmHg bei Patienten der Subkohorte1 ($p < 0,05$). Die Senkung des systolischen Blutdrucks bei den Patienten der Subkohorte3 ist nicht signifikant. I

In Abbildung 38 ist der systolische Blutdruck im Mittel von Quartal 2 und Quartal 3 dargestellt:

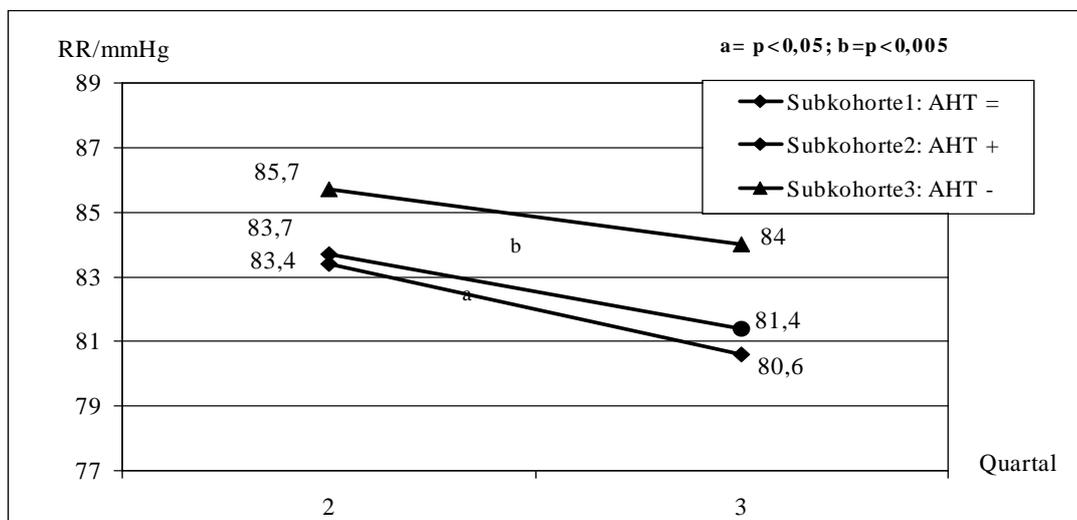
Abbildung 38: systolischer Blutdruck im Mittel (mmHg) nach Intervention in Q1



3.4.2 Diastolischer Blutdruck

Auch beim diastolischen Blutdruck kann man in der Subkohorte2 eine signifikante Senkung ($p < 0,05$) von 83,4 mmHg auf 80,6 mmHg beobachten; ebenso in der Subkohorte1: hier reduziert sich der diastolische Blutdruck von Quartal 2 auf Quartal 3 um 2,3 mmHg ($p < 0,005$). Die Veränderungen des diastolischen Blutdrucks bei Patienten der Subkohorte3 sind nicht signifikant (siehe Abb. 39).

Abbildung 39: diastolischer Blutdruck im Mittel (mmHg) nach Intervention in Q1



3.4.3 Blutdruck im Zielbereich und im Risikobereich

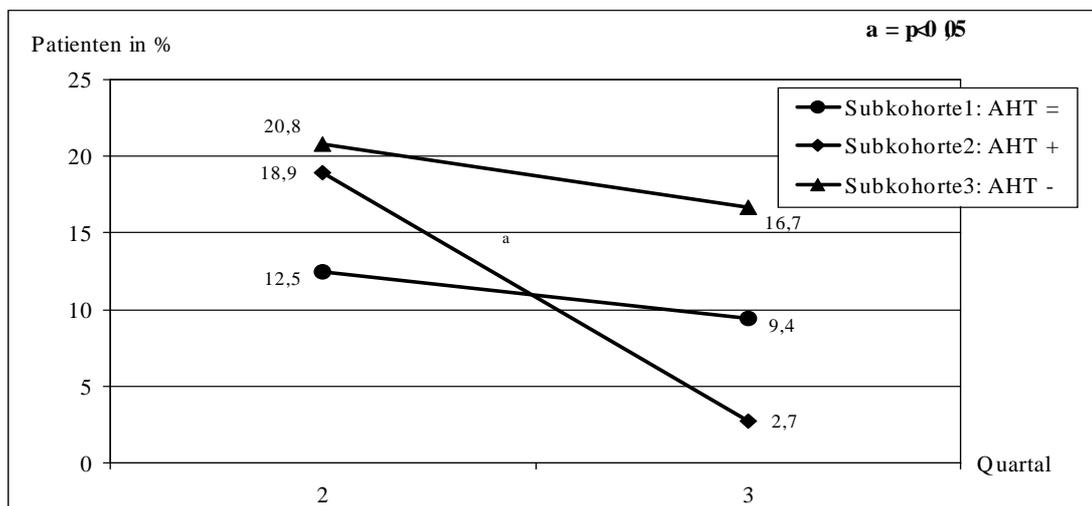
Zielbereich

In der Subkohorte2 kann man beobachten, dass im Quartal 3 18,5 % der Patienten neu den Blutdruck-Zielbereich (systolischer Blutdruck \leq 130 mmHg und diastolischer Blutdruck \leq 80 mmHg) erreichten. Auch in Subkohorte1 wurde in Quartal 3 der Zielbereich von 19,5 % der Patienten erstmals erreicht. In Subkohorte3 konnten 4,2 % erstmalig den Blutdruck-Zielbereich erreichen.

Risikobereich

Eine signifikante Senkung der Patienten im Blutdruck-Risikobereich (systolischer Blutdruck $>$ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck $>$ 90 mmHg) von 18,9 % auf 2,7 % kann man in Subkohorte2 beobachten (siehe Abb.40). Die Reduktion der Patienten in den anderen beiden Subkohorten ist nicht signifikant.

Abbildung 40: Patienten im Risikobereich nach Intervention in Q1



4 Diskussion

Zur besseren Koordination der medizinischen Versorgung bei chronischen Erkrankungen oder langwierigen Behandlungsabläufen wurden in den letzten Jahren diverse Disease Management Programme eingeführt. Im Vordergrund sollten die Sekundärprävention der chronischen Erkrankung, gekoppelt mit der Primärprävention häufig kombinierter Komorbiditäten stehen (55). Das PROSIT[®]-Projekt ist das erste evaluierte Disease Management Programm für Diabetes mellitus.

Diese longitudinale Analyse wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Effekte des PROSIT[®] Disease Management Programms auf die Blutdruckeinstellung darzustellen.

Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um Hochrisikodiabetiker, die bereits eine Mikroalbuminurie aufweisen. Da der Hypertonus als zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten diabetesbedingter Komplikationen gilt, sollte im Rahmen einer multifaktoriellen Intervention eine optimale Blutdruckeinstellung angestrebt werden.

Blutdruckeinstellung

Die Prävalenz des Hypertonus bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 ist mit 70-80% sehr hoch (43,93). Doch die Behandlungsqualität ist nicht zufriedenstellend: laut der groß angelegten HYDRA-Studie sind von allen bereits diagnostizierten und medikamentös therapierten Hypertonie-Patienten nach wie vor 70 % hyperten und nicht ausreichend kontrolliert (104).

Einer ausreichenden Blutdruckeinstellung bei diabetischen Patienten wurde in den letzten Jahren immer mehr Bedeutung beigemessen, nachdem die Ergebnisse von Studien wie der UKPDS (1998) oder HOPE/MicroHOPE (2000) publiziert wurden. Aufgrund dieses sich verändernden Hintergrunds wurden in dieser Analyse zwei verschiedene Kohorten mit unterschiedlichem Einschlussdatum ausgewertet. Die Kohorte1 umfasst 265 Patienten, die im Zeitraum 01/97 bis 12/98 in das Projekt eingeschlossen wurden, während in Kohorte2 187 Patienten, die zwischen 01/99 und 09/01 aufgenommen wurden, erfasst sind.

Beide Kohorten weisen ähnliche Basisdaten bezüglich der Geschlechtsverteilung, des Alters, der Verteilung der Diabetesformen und der Diabetesdauer auf. Auch in der bereits

bei Einschluss vorhandenen Therapie und den bis dahin schon aufgetretenen diabetischen Folgeerkrankungen unterscheiden sie sich nicht wesentlich.

Zunächst fällt auf, dass ein großer Teil der Patienten behandlungsbedürftig ist. Hierzu muss angefügt werden, dass ein Patient dann als behandlungsbedürftig eingestuft wurde, wenn er entweder den Blutdruck-Zielbereich nicht erreichte oder bereits antihypertensiv behandelt war. Das bedeutet, dass eine Zunahme an unbehandelten Hypertonikern zu einer Erhöhung der Zahl an Behandlungsbedürftigen führen würde, während bei einer erfolgreichen Einstellung des Blutdrucks mittels einer nicht-medikamentösen Therapie eine Abnahme zu erwarten wäre.

Der Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten ändert sich in beiden Kohorten jedoch nur geringfügig und bleibt auf einem Niveau von ca. 90 %. Man kann deshalb davon ausgehen, dass eine nicht-medikamentöse Therapie bei diesen Patienten meist nicht ausreichend ist, um eine ausreichende Blutdrucksenkung zu erzielen.

In beiden untersuchten Kohorten ergab sich eine hochsignifikante Verbesserung sowohl der systolischen als auch der diastolischen Blutdruckwerte. So kann man einen Abfall des systolischen Blutdrucks in Kohorte1 innerhalb acht Quartalen um 5,1 mmHg bzw. bei Kohorte2 innerhalb vier Quartalen um 3,3 mmHg ausmachen. Beim diastolischen Blutdruck ist eine Senkung um 4,8 mmHg in Kohorte1 bzw. um 4,1 mmHg in Kohorte2 zu erkennen. Am Ende der jeweiligen Beobachtungszeit erreichten die beiden Kohorten mittlere Blutdruckwerte von 142,1/79,9 mmHg (Kohorte1) bzw. 140,6/78,9 mmHg (Kohorte2). Diese sind im Kontext von Studien wie der UKPDS (101) mit durchschnittlichen Blutdruckwerten von 154/87 mmHg in der Kontrollgruppe und 144/82 mmHg in der Interventionsgruppe als vergleichbar einzustufen.

Im Vergleich der beiden Kohorten sind einige Unterschiede sowohl bei den Eingangswerten als auch bei den Endwerten auszumachen: die Kohorte2 beginnt mit im Mittel um 3,3 mmHg/1,7mmHg (syst./diast.) niedrigeren Werten als Kohorte1 und kann auch am Ende der Beobachtungszeit bessere Werte als Kohorte1 erzielen.

Man kann vermuten, dass sich das veränderte Umfeld durch verstärkte Debatten über das Problemfeld Hypertonus, die Ergebnisse von Studien wie der UKPDS und die allgemeinen Bemühungen zur Erstellung von Therapieleitlinien auf die Behandlung positiv auswirkten. Der Unterschied bestätigt auch die Entscheidung, die Patienten je nach Einschlußdatum in zwei unterschiedliche Kohorten aufzuteilen.

Betrachtet man die durchschnittliche Reduktion des Blutdrucks, dann ist zu erkennen, dass die Senkung sowohl beim systolischen als auch diastolischen Blutdruck in Kohorte2 nicht so stark ist wie in Kohorte1. Ein Grund dafür mag die kürzere Beobachtungszeit von Kohorte2 sein, die im Gegensatz zu Kohorte1 nur vier Quartale betrug. Allerdings muss man beachten, dass die Reduktion des Blutdrucks – wie man gut am Verlauf des mittleren Blutdrucks in Kohorte1 beobachten kann - meist in den ersten Quartalen erreicht wird. Die Werte bleiben dann oft auf dem erreichten Niveau und es kommt im weiteren Verlauf zu keiner signifikanten Änderung. Dieser Effekt ist auch in Studien wie der UKPDS (101) zu beobachten. Eine Erklärung hierfür ist, dass es nach einer erfolgreichen Senkung der Blutdruckwerte auf ein bereits gutes Niveau noch größerer Anstrengungen bedürfte, um weitere Verbesserungen zu erzielen.

Ein weiterer Grund für die Reduktion vorrangig in den ersten Quartalen könnte eine stärkere Motivation der Ärzte bei Einschluß in das Projekt sein („Studieneffekt“). Es mag sein, dass die anfänglichen Bemühungen um eine Verbesserung der Blutdruckeinstellung im Verlauf nachlassen und somit keine weitere Senkung des Blutdrucks mehr erzielt werden kann.

In mehreren Studien konnte aber nachgewiesen werden, dass sich bei Diabetikern mit Hypertonus jede Senkung des Blutdrucks positiv auf die Mortalität und Morbidität auswirkt. So wurde zum Beispiel in der Hypertension Optimal Treatment Studie (37) beobachtet, dass das kardiovaskuläre Risiko umso mehr sinkt, je weiter man den Blutdruck senkt. In der Zielgruppe mit einem diastolischen Blutdruck ≤ 80 mmHg konnte der mittlere Blutdruck auf 139,7/81,1 mmHg gesenkt werden, während in der Gruppe mit dem diastolischen Zielwert ≤ 90 mmHg nur mittlere Endwerte von 143,7/85,2 mmHg erreicht werden konnten. Die Hypertension Optimal Treatment (HOT) Studie kam zu folgendem Ergebnis: in der Zielgruppe mit einem diastolischen Blutdruck ≤ 80 mmHg konnte eine 51%ige Risiko-Reduktion von Myokardinfarkt, Apoplex und sonstigen kardiovaskulären Todesfällen im Vergleich zu der Zielgruppe mit einem diastolischen Blutdruck ≤ 90 mmHg erzielt werden.

Ähnlich in der UKPDS (101): hier wurde festgestellt, dass eine strenge Blutdruckeinstellung zu einer Reduzierung der Diabetes bezogenen Todesfälle und diabetischen Komplikationen wie zum Beispiel dem Fortschreiten einer Retinopathie beiträgt. So wurde in dieser Studie bei der streng eingestellten Gruppe (Blutdruck im Mittel 144/82 mmHg, n=758) eine Risiko-Reduktion der Mortalität um 32 % im Vergleich

zu der Gruppe mit höheren Zielwerten (durchschnittlicher Blutdruckwert 154/87 mmHg, n=390) gefunden. Auch für ältere diabetische Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie ist eine Blutdrucksenkung risikovermindernd (98). Vergleichbare Daten lieferte auch die SHEP-Studie, in der durch aktive Therapie eine Risiko-Reduktion der kardiovaskulären Letalität um 34 % erzielt wurde (17).

Diese und weitere Studien legen also nahe, dass sich eine Senkung des Blutdrucks auf möglichst niedrige Zielwerte positiv auf die Lebenserwartung der diabetischen Patienten auswirkt.

Die Zielwerte für den Blutdruck bei diabetischen Patienten haben sich in den letzten Jahren geändert. Anfangs lag der empfohlene Blutdruck-Zielbereich bei Werten unter 140 mmHg systolisch und unter 90 mmHg diastolisch. Laut Schäfers et al. (86) und der IDF Europe (26) sollte der Blutdruck bei Patienten mit Diabetes und dem Vorliegen einer Mikroalbuminurie oder bereits manifester Nephropathie jedoch möglichst unter 130/80 mmHg abgesenkt werden. Angesichts der Studienlage wurden deshalb die empfohlenen Zielwerte in den letzten Jahren auch in den evidenzbasierten Leitlinien der nationalen und internationalen Diabetesgesellschaften weiter nach unten korrigiert. Die meisten Gesellschaften fordern für diese Hochrisikopatienten heute Blutdruckwerte von 130 mmHg systolisch zu 80 mmHg diastolisch und darunter (28). Auch PROSIT[®] schließt sich diesen Empfehlungen an: der Blutdruck-Zielbereich wird im PROSIT[®]-Projekt als ein Blutdruck von ≤ 130 mmHg systolisch **und** ≤ 80 mmHg diastolisch definiert.

Im Kontext der Ergebnisse der erwähnten Studien wie der UKPDS und der HOT-Studie ist also auch bei den Patienten des PROSIT[®]-Projekts von einer Reduzierung der Mortalität sowie der diabetischen Folgeschäden auszugehen, wenn der Blutdruck gesenkt werden kann und sie den definierten Blutdruck-Zielbereich erreichen. Dieser Frage des Out-Comes wurde jedoch im PROSIT[®]-Projekt bisher nur in einer retrospektiven Studie nachgegangen (95). Die im Jahr 2000 durchgeführte Studie zeigte, dass bei Patienten in der PROSIT[®]-Gruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die Mortalität und die Rate an Herzinfarkten signifikant gesenkt werden konnte.

In Kohorte1 lagen am Anfang der Untersuchung nur 21,9 % der Patienten im Blutdruck-Zielbereich (siehe oben). Der Anteil dieser bezüglich des Blutdrucks gut eingestellten Patienten konnte dann im Verlauf des Projekts auf 26,4 % gesteigert werden. Während in Kohorte2 zu Beginn nur 23,5 % der Patienten im Zielbereich lagen, waren es nach den vier Quartalen Beobachtungszeit bereits 30,5 %. Die Veränderungen der Anzahl der Patienten beider Kohorten im Zielbereich sind jedoch nicht signifikant.

Auch der Anteil der Patienten im Risikobereich (definiert als Blutdruck systolisch ≥ 160 mmHg **oder** diastolisch ≥ 90 mmHg) in beiden Kohorten ändert sich nicht signifikant (Kohorte1: Senkung um 4,9 %, Kohorte2: Senkung um 3,8 %).

Aufgrund der signifikant sinkenden Blutdruck-Mittelwerte ist aber anzunehmen, dass mehrere Patienten zwar laut Definition im Risikobereich blieben, sich jedoch mit ihren Blutdruckwerten innerhalb dieses Bereichs verbessert haben.

Eine speziellere Auswertung der Blutdruck-Mittelwerte der Patienten, die in Quartal 1 in den Risikobereich eingestuft wurden, zeigt, dass vor allem diese Patienten von der Blutdrucksenkung profitierten: Der mittlere systolische Blutdruck sinkt während der Beobachtungszeit signifikant in beiden Kohorten um ca. 24 mmHg, der mittlere diastolische Wert fällt um 16 mmHg (Kohorte1) bzw. 14 mmHg (Kohorte2). Diese Auswertung lässt auch erkennen, dass viele dieser Patienten mit einem Blutdruck im Zwischenbereich zwischen 130 mmHg und 160 mmHg im weiteren Verlauf der Beobachtung den Zielbereich zwar nicht erreichten, sich aber dennoch innerhalb des Zwischenbereichs verbesserten: Man erkennt eine Senkung des mittleren Blutdrucks um systolisch 5 mmHg (Kohorte1) bzw. 4 mmHg (Kohorte2) und um diastolisch 3 mmHg (Kohorte1) bzw. 4 mmHg (Kohorte2).

Der Blick auf den verhältnismäßig niedrigen Anteil von nur einem Viertel aller Patienten im Zielbereich und der geringe Zuwachs lassen erkennen, dass noch ein weiterer Bedarf an Therapieintensivierung besteht. Diese Intensivierung der Therapie bleibt allerdings oft aus: Obwohl mit Hilfe der Care Card eine Rückmeldung an den Arzt erfolgt, dass der Patient nicht im Zielbereich ist, wird oft nur unzureichend darauf reagiert. Die Gründe für die unzureichende Einstellung des Blutdrucks können vielfältig sein: So kann fehlendes Wissen des Arztes, geringe Kompetenz bezüglich der Medikation und Ernährung, sowie Überforderung bei komorbiden Patienten dazu beitragen. Weiter können auch Maßnahmen wie die Budgetbeschränkung der niedergelassenen Ärzte dazu führen, dass keine weitere Therapieintensivierung wie etwa in Form zusätzlicher Antihypertensiva angestrebt werden. Oft ist auch eine eingeschränkte Compliance der Patienten zu beobachten. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Für viele Patienten bringt die geforderte Änderung der Lebensweise und das Befolgen der ärztlichen Anweisungen keinen unmittelbaren Gewinn, da sie den Hypertonus nicht als einschränkende Krankheit erleben. Aus diesem Grund sind viele Patienten nur schwer zu einer richtigen Lebensweise zu motivieren. Die dafür nötigen Maßnahmen werden vielmehr als eine beträchtliche Erschwernis im Alltag angesehen und deshalb nur unzureichend umgesetzt. Viele Patienten messen auch nur selten selbst ihren

Blutdruck und sind schlecht über das Problem Hypertonus informiert. Hier sollen strukturierte Schulungsprogramme für Hypertonie eine wesentliche Verbesserung bringen. Die Non-Compliance der Patienten kann aber auch mit den Nebenwirkungen der antihypertensiven Therapie zusammenhängen: zum Beispiel kann das Auftreten von orthostatischen Beschwerden bei anfangs zu schneller Blutdruck-Senkung, ständige Müdigkeit oder Potenzprobleme unter der antihypertensiven Therapie zum Nicht-Befolgen der ärztlichen Anweisungen führen. Bereits die Angst vor etwaigen Nebenwirkungen kann dasselbe bewirken. All diese unterschiedlichen Faktoren können sich gegenseitig verstärken und so zu einem unbefriedigenden Ergebnis der Blutdruckeinstellung führen.

Die Behandlung von hypertonen Patienten ist jedoch, wie bereits erwähnt, nicht nur im Rahmen des PROSIT[®]-Projekts unbefriedigend: die 2001 veröffentlichte HYDRA-Studie (104) zeigte, dass die Lücke zwischen medizinisch proklamierten und tatsächlich erreichten Ergebnissen oft gravierend ist. In der Studie, die auf einer Stichtagsbefragung von 1912 Ärzten in Deutschland mit 45125 Patienten beruht, wird darauf hingewiesen, dass 10-27 % aller hypertonen Hausarztpatienten weder entsprechend diagnostiziert noch behandelt sind. Darüberhinaus sind von allen diagnostizierten und medizinisch therapierten Patienten mit Hypertonus nach wie vor 70 % hypertone (Blutdruck-Zielbereich $\leq 140/90$ mmHg). Weitere Anstrengungen zur Verbesserung der Versorgung dieser Patienten sind also dringend notwendig.

Antihypertensive Therapie

Hinsichtlich der antihypertensiven Therapie betonten die PROSIT[®]-Therapieempfehlungen zum Zeitpunkt dieser Analyse, dass a priori eine ausreichende blutdrucksenkende Wirkung erzielt werden soll. Auf welchem Weg dies geschieht, sei nur von untergeordneter Bedeutung. Seit 2002 werden jedoch hierzu differenzierte Empfehlungen gegeben: Die PROSIT[®]-Therapieempfehlungen raten zu einer frühzeitigen Kombination von mehreren Antihypertensiva mit unterschiedlichen Angriffspunkten, um die Nebenwirkungen der Einzelpräparate bei niedriger Dosierung zu verringern. Mögliche Einflüsse der Antihypertensiva auf die Stoffwechsellage, diabetische Komplikationen und andere Begleiterkrankungen sollten hierbei berücksichtigt werden.

Studien wie die HYDRA-Studie (104) zeigen unter anderem, dass nicht medikamentös behandelte hypertone Patienten meist überproportional schlechte Blutdruckwerte

aufweisen. Die Zieldruckvorgaben können oft nur durch medikamentöse Therapie erreicht werden. Häufig bedarf es sogar vier oder mehr Antihypertensiva, um eine Normotonie zu erreichen (56,89).

Die Auswertung der mittleren Anzahl verordneter Antihypertensiva zeigt, dass innerhalb der Beobachtungszeit die durchschnittliche Anzahl in Kohorte1 signifikant von 1,43 auf 1,66 und in Kohorte2 von 1,61 auf 1,76 ansteigt. Eine Aufschlüsselung der relativen und absoluten Anzahl der Antihypertensiva lässt erkennen, dass bis zum Ende der Beobachtungszeit die Zahl der Patienten mit einer Zwei-, Drei- oder Mehrfachkombination deutlich gestiegen ist, während der Anteil der Patienten mit keinem oder mit nur einem Antihypertensivum abgenommen hat. Ähnliche Daten findet man auch in der UKPDS die (101,99), die ebenfalls eine Zunahme an Mehrfachkombinationen im Verlauf der Studie beschreibt: Hier hatten am Ende der Studie 29 % der Patienten mit strenger Blutdruck-Kontrolle und 11 % der Patienten mit weniger strenger Blutdruck-Kontrolle drei oder mehr Antihypertensiva. Die Gruppe mit strenger Blutdruck-Kontrolle wies eine signifikante Reduktion der diabetes-assoziierten Mortalität und Folgeerkrankungen auf. Im Vergleich dazu die Daten des PROSIT[®]-Projekts: hier waren in Kohorte1 am Ende 26 % und in Kohorte2 27,8 % der Patienten mit drei oder mehr Antihypertensiva therapiert. Damit liegt das PROSIT[®]-Projekt weit über dem Durchschnitt der weniger streng eingestellten Patientengruppe der UKPDS und erreicht am Ende des Beobachtungszeitraums fast den Durchschnitt der Gruppe mit strenger Blutdruck-Kontrolle.

Ein Blick auf die Verteilung der antihypertensiv behandelten Patienten auf Ziel- und Risikobereich lässt jedoch erkennen, dass auch hier ein weiterer Bedarf an Therapieintensivierung besteht: so fällt in Kohorte1 innerhalb der acht Quartale der Anteil an Patienten im Risikobereich nur von 19,5 % auf 13,4 % und die Zahl der Patienten im Zielbereich steigt geringfügig von 16,8 % auf 21,4 %. Auch in Kohorte2 sind nur geringfügige Änderungen bei der Verteilung auf Ziel- und Risikobereich zu erkennen. Dies lässt darauf schließen, dass viele Patienten zwar schon antihypertensiv anbehandelt, jedoch noch nicht ausreichend therapiert sind. In manchen Fällen wäre wohl eine Hinzunahme weiterer Antihypertensiva oder ein Wechsel der Substanzklassen nötig, um den Blutdruck adäquat zu senken. Da viele Ärzte bei der Verschreibung von Mehrfachkombinationen an Antihypertensiva bei diabetischen Patienten zögern, empfiehlt PROSIT[®] die Konsultation eines Nephrologen, wenn der Blutdruck-Zielbereich innerhalb von 2 Quartalen nicht

erreicht werden konnte. Dieser sollte dann die nötigen Therapieintensivierungen bzw. – umstellungen vornehmen.

Die Auswertung der Verschreibungsfrequenz der einzelnen Substanzklassen zeigt, dass am Beginn der Studie die meisten Patienten mit einem ACE-Hemmer oder einem Diuretikum behandelt wurden. Im Verlauf der Intervention nehmen die ACE-Hemmer an Bedeutung zu: in Kohorte1 erhalten bereits zu Beginn 48,7 % der Patienten einen ACE-Hemmer - dieser Anteil steigt in den acht folgenden Quartalen hochsignifikant auf 57 % an. Ähnliche Daten weist auch die HYDRA Studie (104) auf: hier sind ebenfalls ca. 60 % der Patienten mit einem ACE-Hemmer therapiert. Die Dominanz der ACE-Hemmer wird auch in der Analyse der Substanzklassen bei antihypertensiver Monotherapie offensichtlich: in Kohorte1 haben bereits zu Beginn über die Hälfte der Patienten mit Monotherapie einen ACE-Hemmer und dieser Anteil kann in den acht Quartalen noch auf knapp 70 % gesteigert werden. ACE-Hemmer sind mittlerweile Standard in der antihypertensiven Therapie bei Diabetes mellitus (15). Studien wie von Kasiske et al. (47) und Weidmann et al. (102) zeigen, dass ACE-Hemmer allen anderen Antihypertensiva bei der Reduzierung der Albuminurie bei normotensiven und hypertensiven Diabetikern überlegen sind. Lewis et al. (57) zeigten bereits 1993, dass eine antihypertensive Therapie mit Captopril zu einer 50%-igen Verminderung der Mortalität und des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz führte. Auch in der HOPE-Studie wurden spezielle Vorteile für die Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril hinsichtlich der Prävention von kardiovaskulären bzw. renalen Komplikationen bei Typ-1 Diabetikern belegt (41).

Hier erweist sich jedoch die Studienlage bezüglich der Angiotensin-II-Rezeptorblocker als deutlich. Seit 1995 auf dem Markt, sind die Angiotensin-II-Rezeptorblocker seit 1999 auf den Therapieverlaufsbögen verzeichnet und tauchen daher erst ab Quartal 1 in Kohorte2 auf. Innerhalb der Beobachtungszeit von 2 Jahren steigt ihr Anteil dann von Null auf 4,8 %. Sie werden vor allem als Ersatztherapie bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern eingesetzt. Diverse Studien (58,76,83) zeigen, dass auch Angiotensin-II-Rezeptorblocker einen positiven Effekt auf die Nephropathie unabhängig von der Höhe der Blutdrucksenkung haben. Die Studienlage in Form eines Vergleichs zu den anderen antihypertensiven Substanzklassen ist jedoch nicht klar: Der Vorteil der Angiotensin-II-Rezeptorblocker gegenüber Betablockern wurde bereits bewiesen (60) jedoch liegt bis heute noch keine Studie vor, die den Angiotensin-II-Rezeptorblockern bei Patienten mit

Diabetes einen eindeutigen Vorteil gegenüber den ACE-Hemmern bescheinigt. Eine Studie mit dieser Fragestellung wäre wünschenswert.

Unterschiede zwischen einzelnen Substanzklassen hinsichtlich einer von der antihypertensiven Wirkung unabhängigen nephroprotektiven Wirkung erschienen zunächst zweitrangig vor der effektiven Blutdrucksenkung (64,75). Mogensen et al. sahen jedoch bereits 1995 beim Vorliegen einer Mikroalbuminurie trotz Blutdruckwerten im Normbereich eine Indikation zur antihypertensiven Therapie bzw. den Einsatz von ACE-Hemmern (68). Die PROSIT[®]-Therapieempfehlungen rieten während der Beobachtungszeit beider Kohorten nur zur Therapie mit einem ACE-Hemmer bei Hypertonie – heute ist die Empfehlung bei Mikroalbuminurie trotz Normotonie einen ACE-Hemmer als Basistherapie einzusetzen in den Therapieempfehlungen enthalten.

Ein Blick auf die Verschreibungsfrequenz der weiteren Substanzklassen zeigt:

Die am zweithäufigsten verschriebene Substanzklasse sind die Diuretika. Ihr Anteil liegt am Ende der Beobachtungszeit bei ca 40 %. Die Diuretika erfreuen sich als nebenwirkungsarme Substanz einer breiten Beliebtheit. Sie werden vor allem bei milder Hypertonie und älteren Diabetikern eingesetzt. In niedrigen Dosen senken sie effektiv den Blutdruck (17) und auch mit den unerwünschten Nebenwirkungen wie Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hypokaliämie ist in diesen Dosen nicht zu rechnen. Auch in der ALLHAT Studie (4) wird ein Diuretikum als erste Wahl bei der antihypertensiven Therapie empfohlen. Die PROSIT[®]-Therapieempfehlungen schlagen bei Bedarf eine frühzeitige Kombinationstherapie mit einem Diuretikum und einem ACE-Hemmer vor.

Der Anteil der Patienten mit einem Betablocker liegt in beiden Kohorten bei ca. 20-30 % und verändert sich im Verlauf der Beobachtung kaum. Die Studienlage hinsichtlich der Therapie von hypertensiven Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit ist klar: Betablocker sind hier das Mittel der Wahl (45), sie haben sich als wirksame Sekundärprophylaxe von Myokardinfarkten bewährt (35,48). In der UKPDS (99) wurde ebenfalls gezeigt, dass neben dem ACE-Hemmer Captopril auch der Betablocker Atenolol wirksam den Blutdruck senken und Folgeschäden des Diabetes verhindern kann. Angesichts dessen wird die Therapie mit einem Betablocker vor allem bei Patienten mit Zustand nach einem Herzinfarkt als probat angesehen.

Die Auswertung der Häufigkeit von Betablockern bei Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt, liefert jedoch ernüchternde Ergebnisse: am Ende des Beobachtungszeitraums sind in Kohorte1 nur 47,6 % und in Kohorte2 nur 57,1 % der Patienten mit einem

Betablocker therapiert. Ein Teil dieser Patienten mag zwar aufgrund von Kontraindikationen wie Asthma oder von Nebenwirkungen wie Impotenz (81 % bzw. 64 % der untersuchten Patienten sind männlich) eine Therapie mit Betablockern ablehnen, dennoch ist die Rate der behandelten Patienten unbefriedigend. Doch dieses Ergebnis findet sich auch in den Resultaten anderer Studien wieder: Die Ergebnisse entsprechen in etwa den EUROASPIRE Studien I und II (23,24), die die Sekundärprävention bei Patienten nach einem Herzinfarkt untersuchten. Auch hier waren trotz entsprechender Empfehlungen der Europäischen Herzgesellschaft nur 52 % bzw. 66 % der Patienten mit einem Betablocker versorgt.

Es handelt sich hier um ein generelles Problem. Denn diese „Unterversorgung“ betrifft nicht nur die antihypertensive Therapie, bei der noch verhältnismäßig viele Nebenwirkungen auftreten. In diesen Studien lässt sich auch die große Diskrepanz zwischen den Forderungen der evidenzbasierten Medizin und der Realität erkennen, da zum Beispiel trotz vorhandener Guidelines und geringen Nebenwirkungen nur 80 % der Patienten nach einem Herzinfarkt mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden.

Bei den Substanzklassen der Calciumantagonisten und der peripheren Alpharezeptor-Antagonisten kann keine signifikante Änderung ausgemacht werden.

Der Anteil der im Bogen als „Sonstige Antihypertensiva“ bezeichneten Antihypertensiva sinkt in beiden Kohorten signifikant. Dies dürfte hauptsächlich daran liegen, dass eventuell einige Projektteilnehmer anfangs bei der Codierung der Antihypertensiva auf den Therapieverlaufsbögen nicht sicher waren und einfach „Sonstige Antihypertensiva“ angekreuzt haben. Auch eine im Zeitverlauf erfolgte Verschiebung der Daten zu den erst später dokumentierbaren Angiotensin-II-Rezeptorblockern wäre möglich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die medikamentöse Therapie des Bluthochdrucks bei diabetischen Patienten insbesondere ACE-Hemmer, Diuretika, kardioselektive Betablocker und Calciumantagonisten verwendet werden. Dies entspricht auch den Empfehlungen des PROSIT[®]-Projekts und den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (9).

Bei Zweifachkombinationen werden in beiden Kohorten vor allem Kombinationen mit einem ACE-Hemmer bevorzugt. Dabei findet man am häufigsten die Kombination ACE-Hemmer mit einem Diuretikum. Dies entspricht den gängigen Empfehlungen: so raten die

Praxisleitlinien der DDG (80) und die Leitlinien „Arterielle Hypertonie“ (20): bei unzureichender Blutdrucksenkung unter einer Monotherapie mit ACE-Hemmer sei es empfehlenswert, den ACE-Hemmer mit einem Diuretikum zu kombinieren, da die Hypervolämie eine der Hauptursachen der Hypertonie bei chronischer Niereninsuffizienz ist (16). Auch in den PROSIT[®]-Therapieempfehlungen wird diese Kombination als Start- oder Dauertherapie empfohlen.

Bei den Mehrfachkombinationen ist auch zu beobachten, dass am häufigsten Kombinationen mit ACE-Hemmer verwendet werden.

In einer Detailanalyse wurde untersucht, ob bei ungenügender Blutdrucksenkung eine Änderung der Therapie erfolgt: Die Ergebnisse zeigen, dass bei 68 % der Patienten trotz Verfehlung des Zielbereichs im unmittelbar folgenden Quartal keine Intensivierung der Therapie erfolgt. Dies erweckt den Anschein, dass bei über zwei Drittel der Patienten nicht auf schlechte Blutdruckwerte reagiert wird. Allerdings muss man beachten, dass bei diesen Patienten ein Substanzklassenwechsel oder eine Dosiserhöhung stattgefunden haben könnte; letztere ist aus den in PROSIT[®] erhobenen Daten nicht ersichtbar.

Nur bei 19,6 % der Patienten mit einem Blutdruck im Zwischen- oder Risikobereich findet eine Erhöhung der Zahl an Antihypertensiva statt, während sogar bei 12,7 % der Patienten die Zahl der Antihypertensiva gesenkt wurde. Diese Senkung der Antihypertensiva scheint auf den ersten Blick unverständlich zu sein. Allerdings könnte sie zum Beispiel auch durch eine überlegte Umstellung auf eine sinnvollere Kombination, Reduktion der Medikamente mit einer gleichzeitigen Dosiserhöhung (evtl. infolge eines Kontaktes mit einem Nephrologen) oder nur durch eine effektive Lifestyleänderung verursacht sein.

Diese Subanalyse zeigt, dass die Patienten von einer Steigerung der Anzahl der Antihypertensiva oder von einem etwaigen Wechsel der Substanzklasse profitieren: In der Subkohorte 2 mit steigender Anzahl an Antihypertensiva und in der Subkohorte 1 mit gleich bleibender Anzahl an Antihypertensiva konnte sowohl systolisch wie diastolisch eine signifikante Reduktion des Blutdrucks beobachtet werden. Der Blutdruck bleibt in der Subkohorte 3 mit sinkender Anzahl an blutdrucksenkenden Medikamenten unverändert. Erstaunlicherweise konnten ca. 20 % der Patienten von den Subkohorten mit steigender bzw. gleichbleibender Anzahl in Quartal 3 erstmals den Zielbereich erreichen. Die Auswertung des Risikobereichs ergab, dass nur die Subkohorte 2 mit steigender Antihypertensiva-Anzahl eine signifikante Senkung der Zahl der Patienten im Risikobereich von 18,9 % auf 2,7 % erreichen konnte. Hier wird offensichtlich, dass ein

starker Hypertonus im Bereich über 160 mmHg oft nur durch eine Kombination mit zusätzlichen Antihypertensiva eingestellt werden kann.

Vergleich mit einer multifaktoriellen Studie - Steno Type 2

Der Vergleich des PROSIT[®]-Projekts mit anderen Studien auf diesem Gebiet ist schwierig, da es kaum gleichartige Studien gibt. Meist werden in den Studien verschiedene einzelne Interventionen einander gegenübergestellt, während es sich bei dem PROSIT[®]-Projekt um eine multifaktorielle Intervention handelt.

1999 wurde vom Steno Diabetes Centre in Kopenhagen eine Studie veröffentlicht. Der Blick auf diese für PROSIT[®] zielkonforme Studie, der Steno-Type-2 Studie (30,31), lässt erkennen, dass sich eine straffe Patientenführung und multifaktorielle Behandlung positiv hinsichtlich des Fortschreitens diabetischer Komplikationen bzw. der diabetesbedingten Mortalität auswirken.

In der Steno-Type-2 Studie wurden 160 Diabetiker zwei unterschiedlich intensiv betreuten Therapiegruppen zugeordnet und im Mittel über 3,8 Jahre beobachtet.

Die Patienten der Steno-Interventionsgruppe erreichten nach dieser Interventionsdauer überlegene Blutdruckwerte von durchschnittlich 138 mmHg systolisch und 78 mmHg diastolisch. Der systolische Blutdruck konnte innerhalb dieser Zeit signifikant um durchschnittlich 8 mmHg gesenkt werden und der diastolische Blutdruck sank im Schnitt um 7 mmHg. Dem steht bei den Patienten des PROSIT[®]-Interventionsprogrammes eine Senkung um systolisch 5,1 mmHg (Kohorte1) bzw. 3,3 mmHg (Kohorte2) und diastolisch 4,8 mmHg (Kohorte1) und 4,1 mmHg (Kohorte2) gegenüber. Die beiden Kohorten erreichten am Ende einen Blutdruck von 142/80mmHg (Kohorte1) bzw. 141/78 mmHg (Kohorte2). Damit schneiden die Patienten des PROSIT[®]-Projekts hinsichtlich der Blutdruckeinstellung zwar etwas ungünstiger als die Interventionsgruppe der Steno-Type-2 Studie ab, jedoch erreichen sie bessere Werte als die Patienten der Kontrollgruppe der Studie, die von dänischen Hausärzten betreut wurden. In dieser Kontrollgruppe konnte nur eine Blutdrucksenkung auf 145 /81 mmHg erreicht werden.

Die Ergebnisse des PROSIT[®]-Projekts sind gerade auch angesichts der sehr viel längeren Interventionsdauer in der Steno-Type-2 Studie und der wesentlich intensiveren Betreuung der Patienten durch das Steno-Projektteam positiv zu bewerten. Zudem wurden die Patienten intensiver medikamentös behandelt: alle Teilnehmer der Interventionsgruppe

wurden - unabhängig davon ob ein Hypertonus vorlag - mit einem ACE-Hemmer therapiert. Im PROSIT[®]-Projekt dagegen wurde zu dieser Zeit nur eine Optimierung des Blutdrucks auf die Werte $\leq 130/80$ mmHg empfohlen, jedoch noch keine Gabe von Antihypertensiva bei nicht antihypertensiven Patienten angeraten.

Mittlerweile liegen auch die Ergebnisse der Steno-Type-2 Studie nach einem Follow-up von 7,8 Jahren vor (30). Der Blutdruck konnte in den weiteren vier Interventionsjahren noch weiter gesenkt werden: so erreichte die Interventionsgruppe eine weitere Senkung des systolischen Blutdrucks um 6 mmHg sowie des diastolischen Blutdrucks um 5 mmHg. Am Ende lagen in der Interventionsgruppe etwa 50 % der Patienten im definierten Zielbereich von systolisch ≤ 130 mmHg, während in der Kontrollgruppe nur ca. 20 % der Patienten den Zielbereich erreichten.

Dies zeigt, dass eine zielgerichtete, strukturierte Intervention zu einer deutlichen Verbesserung der Blutdruckeinstellung führt. Im Vergleich schneidet das PROSIT[®]-Projekt trotz einer deutlich kürzeren Interventionsdauer mit 26,4 % (Kohorte1) bzw. 30,5 % (Kohorte2) der Patienten im Zielbereich besser ab als die Kontrollgruppe der Steno-Type-2 Studie. Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, weil das PROSIT[®]-Projekt über deutlich eingeschränktere Möglichkeiten zur Therapieüberwachung verfügt als eben vorgestellte Studie.

PROSIT[®] – keine Studie

Es gibt generelle Unterschiede zwischen Disease Management Programmen wie dem PROSIT[®]-Projekt und kontrollierten Studien wie der Steno-Type-2 Studie: PROSIT[®] hat keine Möglichkeit für ein ausgedehntes Monitoring der Patienten wie es im Rahmen von Studien möglich ist. Dies ist verständlich, wenn man bedenkt, dass PROSIT[®] als Disease Management Programm für Praxen im hausärztlichen Bereich gedacht ist. Auch das ist wieder ein gewichtiger Unterschied: während PROSIT[®] im hausärztlichen Bereich anzusiedeln ist, werden Studien meist in spezialisierten Zentren im fachärztlichen Bereich oder in klinischen Zentren durchgeführt.

Ein weiterer gewichtiger Unterschied ist: In einer Studie ist es möglich, die Patienten zu selektieren und zum Beispiel durch eine Altersbegrenzung ein bestimmtes Patientenkollektiv zu rekrutieren. Mit diesen Patienten könnten dann eventuell bessere Ergebnisse erzielt werden. Das PROSIT[®]-Projekt hat keine derartigen Einschlusskriterien und die Patienten haben zum Beispiel im Vergleich mit der Steno Type-2 Studie ein

deutlich höheres Durchschnittsalter von 63,8 Jahre (Kohorte1) bzw. 64,6 Jahre (Kohorte2) versus 54,9 Jahre bei Steno. Dies kann die Ergebnisse insofern beeinflussen, da in einem älteren Patientenkollektiv möglicherweise von einer niedrigeren Compliance und einer größeren Anzahl an multimorbiden Patienten ausgegangen werden kann.

Ein häufiger Vorwurf an Disease Management Programme wie das PROSIT[®]-Projekt ist eine positive Selektion der teilnehmenden Patienten und somit die Auswertung nicht-repräsentativer Stichproben. Man geht zum Beispiel davon aus, dass die teilnehmenden Ärzte Angst davor haben, wenig kooperative, alte oder sehr kranke Patienten in das Programm aufzunehmen, da sie ein schlechteres Abschneiden im Vergleich mit ähnlichen Praxen/Einrichtungen (Benchmarking) befürchten. Der Vergleich der Basisdaten der in PROSIT[®] eingeschlossenen Patienten mit den Daten einiger Studien zur Epidemiologie des Diabetes mellitus in Deutschland spricht jedoch gegen eine bewusst positive Selektion von Patienten. So können die Verteilung der Diabetesformen und das mittlere Alter der Patienten im PROSIT[®]-Projekt mit dem populationsbezogenem Modellprojekt der BKK Wolfsburg, das 1999 repräsentativ für die Stadt Wolfsburg und deren Umgebung erstellt wurde, verglichen werden (62). Die Patienten waren dort im Mittel 66 Jahre alt, und verteilten sich ähnlich wie im PROSIT[®]-Projekt auf Typ-1 und Typ-2 Diabetes (ca. 6 % / 94 %). Auch der „Kooperationsvertrag Diabetes“, der 1998 zwischen der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe und der Barmer Ersatzkasse geschlossen wurde, weist hinsichtlich der Patientendaten eine große Ähnlichkeit mit dem PROSIT[®]-Projekt auf (5). So sind die 2041 eingeschlossenen Patienten im Schnitt 64,4 Jahre alt, weisen dieselbe Verteilung der Diabetestypen auf und haben einen ähnlichen HbA1c-Mittelwert. Auch die Prävalenz von mikrovaskulären Erkrankungen ist vergleichbar.

Dies lässt darauf schließen, dass es in den an PROSIT[®] teilnehmenden Praxen zu keiner Bevorzugung jüngerer Patienten mit eventuell besserer Compliance oder weniger Begleiterkrankungen kam. Man kann vielmehr davon ausgehen, dass es im PROSIT[®]-Projekt zu keiner gravierenden falschpositiven Verzerrung kommt.

Auch hinsichtlich der Kohortenbildung wurde keine weitere positive Selektion der Patienten vorgenommen. Die Basisdaten der beiden Kohorten und aller 2997 Patienten, aus denen die beiden Kohorten gebildet wurden, zeigen, dass sich alle drei Gruppen hinsichtlich der Basisdaten und der bereits eingetretenen diabetischen Folgeerkrankungen nur unwesentlich unterscheiden.

Oft wird beim PROSIT[®]-Projekt das Fehlen einer Kontrollgruppe wie in kontrollierten Studien bemängelt. Dies erschwert sicherlich die statistisch-wissenschaftliche

Interpretation der Ergebnisse. Jedoch muss man bedenken, dass es sich bei den Therapieempfehlungen des Projektes um ausreichend erforschte und schon etablierte Grundprinzipien der Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus und Mikroalbuminurie handelt. Diese bereits anerkannten und erfolgreichen Maßnahmen kann man im Grunde keinem Patienten einer etwaigen Kontrollgruppe vorenthalten.

Man müsste vielmehr eine Kontrollgruppe nach denselben Therapieempfehlungen behandeln, jedoch ohne den organisierten Rahmen eines Disease Management Programms: der Kontrollgruppe ständen dann keine Checklisten, Care Cards zur Erinnerung und keine strukturierte Dokumentation mit Auswertung und Feedback des Therapieerfolgs zur Verfügung. Auf diesem Weg gelänge es, den Vorteil der zentralen Datenauswertung und des Daten-Feedbacks darzustellen. Eine Metaanalyse (103) zeigt, dass Disease Management Programme, die mit einer Schulung von Ärzten, Feedback und Erinnerungsstützen arbeiten, zu einer signifikanten Verbesserung der Patientenversorgung führen. Von allen untersuchten Programmen wiesen hier neben den Disease Management Programmen für Depression die Programme für Diabetes mellitus die höchste Erfolgsrate auf. Es muss allerdings noch untersucht werden, welcher Teilaspekt (Schulung, Feedback oder Erinnerungsstützen) den größten Nutzen bringt. Im PROSIT[®]-Projekt werden alle diese Interventionsstrategien benutzt: der Arzt wird durch die Therapieempfehlungen geschult und bekommt Feedback bzw. Erinnerung durch die zurückgesandten Care Cards. Auch der Patient ist durch die Patienten Care Card in den Ablauf eingebunden.

Eine andere Möglichkeit des statistischen Vergleichs wäre das Projekt mit einem konkurrierenden Disease Management Projekt zu vergleichen, was für die Zukunft bereits angedacht ist.

Auch die Therapieoptionen können in einem Disease Management Programm für die breite hausärztliche Versorgung nicht ganz so standardisiert wie in einer Studie angeboten werden. Eine zentrale Führung der Patienten ist im PROSIT[®]-Projekt nicht möglich: Während in der monozentrischen Steno-Type-2 Studie alle Patienten in Diabetes, Ernährung und Verhalten geschult, sowie persönlich zu körperlicher Aktivität angehalten wurden, werden im PROSIT[®]-Projekt nur die entsprechenden Empfehlungen gegeben. Der Patient muss dann mit Unterstützung seines Hausarztes diese Empfehlungen in Eigenverantwortung umsetzen. Er ist somit in den Behandlungsablauf aktiv eingebunden und auch für den Erfolg bzw. Misserfolg verantwortlich.

Leider hat das Projekt im Vergleich zu Studien eine relativ hohe Drop-out Rate zu verzeichnen. Von anfangs 1672 Patienten konnten am Ende nur 452 Patienten ausgewertet werden, da viele Patienten nach einigen Quartalen aus dem Projekt ausscheiden. Je länger die Beobachtungsdauer war, desto weniger Patienten verblieben zur Analyse. So standen in Kohorte2 nach der Beobachtungsdauer von vier Quartalen nur noch zirka 40 % der Patienten für die Auswertung zur Verfügung und in Kohorte1 bei einer Beobachtungsdauer von acht Quartalen waren es sogar nur noch zirka 20 % der ursprünglichen Patienten. Gründe dafür ist sicher neben einer sinkenden Motivation der Patienten eine fehlende Unterstützung des Projektes durch die gesetzlichen Kostenträger, da der zusätzliche Dokumentationsaufwand für den Arzt nicht vergütet wird. Auch die Einstellung der Ärzte zu Disease Management Programmen ist sehr kontrovers. Manche Ärzte sehen sich in ihrem medizinischen Handeln eingeschränkt, andere fürchten eine Bevormundung und Übermacht der Kassen (wenn ein Disease Management Programm von Kostenträgern unterstützt wird). Hier handelt sich um ein generelles Problem der Akzeptanz von Disease Management Programmen.

5 Zusammenfassung

Diese longitudinale Analyse wurde durchgeführt, um die Effekte einer intensivierten antihypertensiven Therapie auf die Blutdruckeinstellung im Rahmen eines Disease Management Programms zu untersuchen.

Aufgrund des sich verändernden Hintergrunds in der Bewertung der antihypertensiven Therapie wurden anhand des Einschlussdatums der Patienten zwei Kohorten (Kohorte1:01/97-12/98; Kohorte2:01/99-09/01) Einschluss gebildet. Die Ergebnisse sind in beiden Kohorten nahezu konform, wobei die Kohorte2 mit besseren Ausgangswerten beginnt.

Im Verlauf des Beobachtungszeitraums kam es zu einer hochsignifikanten Verbesserung des Blutdrucks. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck konnte in beiden Kohorten signifikant gesenkt werden. Allerdings erreichte in beiden Kohorten nur etwa ein Viertel der Patienten den in PROSIT[®] geltenden Zielbereich von RR \leq 130/80 mmHg. Dieser Anteil konnte auch im Verlauf des analysierten Zeitraums nur geringfügig gesteigert werden. Die sinkenden Blutdruck-Mittelwerte lassen jedoch darauf schließen, dass sich viele Patienten innerhalb ihres Bereichs verbesserten. Die Ergebnisse der Untersuchung zur Blutdruckeinstellung machen deutlich, dass trotz bereits sehr zufriedenstellender Ergebnisse eine weitere Therapieintensivierung nötig ist.

Die mittlere Anzahl der Antihypertensiva steigt signifikant, wobei auch die Anzahl der Mehrfachkombinationen zunimmt. Bei den Substanzklassen dominiert sowohl bei der Monotherapie als auch bei den Mehrfachkombinationen die Klasse der ACE-Hemmer. Diese wurden vor allem mit Diuretika und Betablocker kombiniert. Allerdings zeigen sich auch in der antihypertensiven Therapie noch Defizite: oft wird nicht adäquat auf schlechte Blutdruckwerte reagiert und nötige Therapieveränderungen nicht vorgenommen. Dabei zeigte sich doch, dass die Patienten von einer Steigerung der Antihypertensiva oder einem Wechsel der Substanzklassen eindeutig profitieren würden.

Auch die Versorgung der Patienten, die in der Vorgeschichte einen Herzinfarkt aufweisen, mit einem Betablocker ist noch unzureichend.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit dem PROSIT[®]-Projekt ein Schritt zur Verbesserung der Behandlung von Diabetikern getan wurde und bei diesen Patienten eine signifikant bessere Blutdruckeinstellung erreicht wurde. Allerdings sind noch weitere Anstrengungen nötig, um eine optimale Versorgung dieser Hochrisikopatienten zu erzielen.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW: The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs. women. The Framingham Study. *JAMA* 260 (23) (1988): 3456-60
- (2) Adler AJ et al.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321 (2000): 412-419
- (3) Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 15 (1998)
- (4) ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs. Diuretic. *JAMA* 288 (2002): 2981-2997
- (5) Altenhofen L, Haß W: Diabetes-Vertrag: Versorgung nachweisbar verbessert. *Deutsches Ärzteblatt* 39 (1999): A-2530/B-2159/C-2023
- (6) American Diabetes Association/American Academy of Neurology: Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 11 (1988): 592-597
- (7) American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2000. *Diabetes Care* 23 (2000)
- (8) Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T: Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 25 (1983): 496-501
- (9) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. *AVP Arzneiverordnung in Praxis* (1998). Sonderheft 9: 1-17
- (10) Assmann G, Schulte H: The Prospective Cardio-vascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 116 (6Pt 2) (1988): 1713-24
- (11) Basile F: The increasing prevalence of diabetes and its economic burden. *Am J Manag Care* 2000 Nov;6(21 Suppl.): 1077-81

- (12) Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ: Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 38 (1995): 86-96
- (13) Bertram B, Wolf S, Schulte K, Jung F, Kiesewetter H, Sitzmann FC et al.: Retinal blood flow in diabetic children and adolescents. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 229 (1991): 336-340
- (14) Brand FN, Abbott RD, Kannel WB: Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* 38 (1989): 504-509
- (15) Breyer JA: Medical management of nephropathy in type 1 diabetes mellitus: current recommendations. *J Am Soc Nephrol* (1995): 1523-1529
- (16) Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D: The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 13 (1998): 1682-1685
- (17) Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. *JAMA* 276 (1996):1886-1892
- (18) Danne T, Kordonouri O, Hovener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabet Med* 14 (1997): 1012-1025
- (19) Deckert T, Poulsen JE, Larsen M: Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. Part I and II. *Diabetologia* 14 (1978): 463-477
- (20) Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Auflage Nov 2001. *Dtsch Med Wochenschr.* 126 (2001): 201-238
- (21) Dyck PJ, Kratz KM; Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM et al. 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 (1993): 817-824

- (22) Eshoj O, Feldt-Rasmussen B, Larsen ML, Mogensen EF: Comparison of overnight, morning and 24-hour urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. *Diabetic Med* 4 (1987): 531-533
- (23) EUROASPIRE II Study Group: Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer d, Pyörälä K, Keil U: Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J* 22 (2001): 554-572
- (24) EUROASPIRE II Study Group: Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer d, Pyörälä K, Keil U: Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 357 (2001): 995-1001
- (25) EURODIAB IDDM Complications Study: Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 37 (1994):278-285
- (26) European Diabetes Policy Group 1998-1999, International Diabetes Federation, Europäische Region, Leitfaden zu Typ-2-Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 9 (2000): 104-136
- (27) European Diabetes Policy Group: A desktop guide Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet. Med* 16 (1999): 716-30
- (28) Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie DDG : Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus (Stand Juli 2000)
- (29) Fuller JH, Shipley MJ, Jarrett FJ, Keen H, Rose G: Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. *Lancet* (1980): 1373-1376
- (30) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 (2003): 383-393
- (31) Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353 (1999): 617-622
- (32) Garcia M, McNamara P, Gordon T, Kannel WB: Cardiovascular complications in diabetics. *Adv Metab Disord. Suppl.2* (1973): 493-499
- (33) Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM et al.: Impaired Autonomic Function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension or a history of

- cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 24 (2001): 1793-1798
- (34) Grüber M, Jörgens V, Hoffstadt K, Hartmann P, Spraul M: Modellprojekt Vorsorgeuntersuchung in Wolfsburg. *Diabetes und Stoffwechsel* 8, Suppl. 1 (1999): 28-29
- (35) Gundersen T, Kjekhus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 6 (1983): 285-290
- (36) Hanefeld M, Schmechel H, Schwanebeck U, Lindner J: Predictors of coronary heart disease and death in NIDDM: the Diabetes Intervention Study experience. *Diabetologia* 40 Suppl. 2 (1997): 123-124
- (37) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, Dahlöf B, Elmfeldt D for the HOT Study Group: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351 (1998): 1755-1762
- (38) Harris MI: Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 16 (1993): 642-52
- (39) Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C: Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 4 (1989): 859-863
- (40) Head J, Fuller JH: International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 33 (8) (1990): 477-481
- (41) HOPE Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO HOPE substudy. *Lancet* 355 (2000): 253-259
- (42) Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS) II: Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 11 (1993): 319-325
- (43) Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS) I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 3 (1993): 309-317
- (44) Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS) IV: Therapeutic requirements to maintain tight blood pressure control. *Diabetologia* 39 (1996): 1554-1561

- (45) Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotan A, Mandelzweig L, Goldbourt U, et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol* 77 (1996): 1273-1277
- (46) Kanters SD; Banga JD, Stolck RP, Algra A: Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Vasc Med* 4 (1999): 67-75
- (47) Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Lia M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta regression analysis. *Ann Intern Med* 118 (1993): 129-138
- (48) Kjekhus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J, Jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardia infarction. *Eur Heart J* 11 (1990): 43-50
- (49) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102 (1995): 7-16
- (50) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102 (1984): 520-526
- (51) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 102 (1984): 527-532
- (52) Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Marin BC, Laffel LM, Christlieb AR: Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 90 (1991): 565-615
- (53) Kroslewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS; Busick EJ, Asmal AC et al.: Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59(8) (1987): 750-755
- (54) Kuller L: Stroke and Diabetes, Chapter 20. *Diabetes in America* 2nd ed (1999): 449-456

- (55) Lauterbach KW, Stock S: Disease Management wird aktiviert. Deutsches Ärzteblatt 30 (2001): C1548-1550
- (56) Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM; Greene R; Levey AS, Milas NC, Paranandi L, Peterson JC, Porush JG, Rauch S, Soucie JM, Stollar C: Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Hypertension 29 (1997):641-650
- (57) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The collaborative study group. N Engl J Med 329 (1993): 1456-1462
- (58) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl M, Lewis J, Ritz E, Atkins R, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 345 (2001): 851-860
- (59) Liebl A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagenpfeil S, Görtz A: Aktuelles Diabetesmanagement für Patienten mit Typ-2-Diabetes in Deutschland: Ergebnisse der Code-2-Studie. Diabetes und Stoffwechsel 11 (2002): 55-61
- (60) LIFE study group: Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux R, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen S et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 359 (2002): 1004-1010
- (61) Loewel H, Dinkel R, Hörmann A, Stieber J, Görtler E: Herzinfarkt und Diabetes. Ergebnisse der Augsburger Herzinfarkt-Follow-up Studie 1985-1990. Diabetes und Stoffwechsel 5 (1996): 19-23
- (62) Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J, et al.: Das Diabetes-bedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985-1994. Diabetes und Stoffwechsel 8 (1999): 11-21
- (63) Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B et al.: A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med 151 (1991): 1141-1147
- (64) Mathiesen ER, Borch-Johnsen D, Jensen DV, Deckert T: Improved survival in patients with diabetic nephropathy. Diabetologia 32 (1989): 884-886

- (65) Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G : Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41 (1992): 736-741
- (66) McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG et al.: The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 18 (1995): 216-219
- (67) Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E: The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 32 Suppl 2 (1983): 64-78
- (68) Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC: Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 346 (1995): 1080-1084
- (69) Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310 (1984): 356-360
- (70) Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, et al.: Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subject. *Diabetes* 47 (1998): 1501-1506
- (71) Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2 Kurzfassung 1. Auflage – Mai 2002
- (72) Palitzsch KD, Nusser J, Arndt H, Enger I, Zietz B, Cuk A, et al.: Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt: eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA_{1c}-Analyse. *Diabetes und Stoffwechsel* 8 (1999): 189-200
- (73) Panzram G, Zabel-Langhennig R: Prognosis of diabetes mellitus in a geographically defined population. *Diabetologia* 20 (1981): 587-91
- (74) Panzram G: Epidemiologic data on excess mortality and life expectancy in insulin-dependent diabetes mellitus-critical review. *Exp Clin Endocrinol* 83 (1984): 93-100
- (75) Parving HH, Hommel E: Prognosis in diabetic nephropathy. *BMJ* 299 (1989): 230-233
- (76) Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic

- nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 (2001): 870-878
- (77) Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973: Part 2. *Diabetes Care* 1(4) (1978): 252-263
- (78) Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973: Part 1. *Diabetes Care* 1(3) (1978): 168-188
- (79) Poulsen PL, Bek T, Ebbehøj E, Hansen KW, Mogensen CE : 24h-ambulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetologia* 41 (1998): 105-110
- (80) Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Diabetes und Stoffwechsel, Band 11, Supplementheft 2, Mai 2002
- (81) Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 20 (1997): 614-620
- (82) Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 46 (2003): 182-189
- (83) RENAAL Study Investigators: Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 (2001): 861-869
- (84) Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH: Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 313 (1996): 779-84;
- (85) Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN: Health care expenditures for people with diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 78 (1992): 809A-809F
- (86) Schäfers RF, Lütkes P, Ritz E, Phillip T: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 9 (2000): 89-103

- (87) Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R : Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft: Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus, 2000
- (88) Schneider H, Lischinski M, Jutzi E: Survival of diabetic patients at 30-year follow-up with reference to a close population. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 87 (1993): 323-327
- (89) Schwenger V, Ritz E: Audit of antihypertensive treatment in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 13 (1998):3091-3095
- (90) Simonson DC: Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 11 (1988): 821-827
- (91) Songer TJ: The economic costs of NIDDM. *Diabetes Metab Rev* 8 (1992): 389-404
- (92) Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hormann A et al.: predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 39 (1996): 1540-1545
- (93) Standl E, Stiegler H, Roth R, Schulz K, Lehmacher W: On the impact of hypertension on the prognosis of NIDDM. Results of the Schwabing GP-Program. *Diabetes Metab* 15 (1989): 352-358
- (94) Statistisches Bundesamt: Gesundheitsbericht für Deutschland: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Stuttgart, Metzler-Poeschel (1998)
- (95) Steines W, Piehlmeier W, Schenkirsch G, Landgraf R, Renner R: Effectivness of a disease management programme for patients with type 2 diabetes mellitus and albuminuria in primary care – the PROSIT[®] project. Im Druck in: *Experimental and clinical Endocrinology & Diabetes* (2004)
- (96) Stratton IM et al.: Association of glycaemia with cardiovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321 (2000): 405-412
- (97) Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu - Tirgoviste C et al.: Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39 (1996a): 1377-1384
- (98) Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini R, Sarti C, Fagard R:

- Effects of Calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 340 (1999):677-684
- (99) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 (1998): 837-853
- (100) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 317 (1998): 713-720
- (101) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317 (1998): 703-712
- (102) Weidmann P, Schneider M, Böhlen L: Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10 Suppl 9 (1995): 39-45
- (103) Weingarten S, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A, Ofman JJ: Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness –which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 325 (2002): 925-928
- (104) Wittchen HU, Ritz E, Göke B, Lehnert H, Unger T, Tschöpe D, Kirch W, Sharma AM: Diabetes and Hypertension: HYDRA study to uncover management and therapy problems. *MMW Fortschr. Med.* 143 (2001): 48-49
- (105) Young M, Boulton A, Macleod A, Williams D, Sonksen P: A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 36 (1993): 150-154
- (106) Ziegler D: Diagnosis, staging and epidemiology of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Nutrition and Metabolism* 7 (1994): 342-348

7 Anhang

Anhang 1: die St.Vincent Deklaration

**DIABETES MELLITUS IN EUROPA:
EIN PROBLEM IN JEDEM LEBENSALTER UND IN ALLEN LÄNDERN:
EIN MODELL ZUR PRÄVENTION UND SELBSTBETREUUNG**

ST. VINCENT (ITALIEN), 10.-12. OKTOBER 1989

Eine von den Regionalbüros für Europa von WHO und IDF veranstaltete Tagung

Diabetesfürsorge und –forschung in Europa

Die St. Vincent Deklaration

Vertreter von Gesundheitsministerien und Patientenorganisationen aus allen europäischen Ländern berieten mit Diabetes-Experten unter der Schirmherrschaft der Regionalbüros der Weltgesundheitsorganisation und der Internationalen Diabetesvereinigung vom 10. bis 12. Oktober 1989 in St. Vincent (Italien). Sie verabschiedeten einmütig folgende Empfehlungen und hielten es für dringlich, diese in allen Ländern Europas zwecks Umsetzung vorzulegen.

Der Diabetes mellitus ist ein bedeutendes und zunehmendes Gesundheitsproblem in Europa – in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Er führt zu langer Krankheit und frühem Tod. Mindestens zehn Millionen Bürger Europas werden durch ihn bedroht.

Es steht in der Macht der Regierungen und Gesundheitsministerien der einzelnen Länder, Bedingungen zu schaffen, unter denen sich diese schwere Last von Krankheit und Tod in erheblichem Maße abbauen lässt. Die Länder sollten das Problem des Diabetes offiziell anerkennen und Ressourcen zu seiner Lösung bereitstellen. Auf lokaler einzelstaatlicher und europäisch-regionaler Ebene sollten Pläne zur Verhütung, Erkennung und Behandlung des Diabetes erarbeitet werden, insbesondere hinsichtlich seiner Komplikationen: Erblindung, Nierenversagen, Gangrän und Amputation, schwere Herzkrankheiten und Apoplexie. Heute getätigte Investitionen werden bedeutende Erträge in Gestalt der Verminderung menschlichen Elends und gewaltiger Einsparungen an personellen und materiellen Fonds bringen.

Die nachstehend aufgeführten Gesamt- und Einzelziele für fünf Jahre lassen sich durch das organisierte Wirken der medizinischen Dienste in aktiver Partnerschaft mit den Diabetikern, ihren Angehörigen, Freunden und Arbeitskollegen somit ihren Organisationen erreichen; bei der Bewältigung der eigenen Erkrankung und der Aufklärung hierfür; bei der Planung, Bereitstellung und Qualitätssicherung der gesundheitlichen Versorgung; in den einzelstaatlichen regionalen und internationalen Organisationen zur Verbreitung von Informationen über die Erhaltung der Gesundheit; durch Förderung und Anwendung der Forschung.

Grundsätzliche Ziele für Diabetiker – Kinder und Erwachsene

- Anhaltende Verbesserung der gesundheitlichen Situation; qualitativ und quantitativ annähernd normales Leben.
- Prävention und Therapie des Diabetes und seiner Komplikationen durch Intensivierung der Forschungsarbeit.

Zielvorgaben für fünf Jahre

Erarbeitung, Inangriffnahme und Evaluation umfassender Programme zur Erkennung und Bekämpfung von Diabetes und dessen Komplikationen, vor allem durch Selbstbetreuung und gemeindenaher Unterstützung.

Verbesserung des Wissenstandes in der Bevölkerung und unter den Fachkräften der Gesundheitsversorgung hinsichtlich der gegenwärtigen Möglichkeiten und künftigen Erfordernisse der Prävention des Diabetes und seiner Komplikationen.

Organisation der Unterweisung in der Führung von Diabetikern und ihrer Versorgung für Patienten jeder Altersstufe, für deren Angehörige, Freunde und Kollegen sowie das Team der Gesundheitsversorgung.

Gewährleistung der Versorgung für Kinder mit Diabetes durch Personen und Teams, die sowohl auf Diabetes als auch auf Kinder spezialisiert sind, sowie der erforderlichen sozialen, ökonomischen und emotionalen Unterstützung für Familien mit einem diabeteskranken Kind.

Ausbau vorhandener erstklassiger Zentren für Diabetesfürsorge, -aufklärung und Forschung; Schaffung neuer Zentren bei vorhandenem Bedarf und Potential.

Förderung der Unabhängigkeit, Chancengleichheit und Eigenständigkeit aller Diabetiker – Kinder, Erwachsene, Menschen im Berufsalter und Senioren.

Beseitigung von Hindernissen für die größtmögliche Integration des Diabetikers in die Gesellschaft.

Umsetzung effektiver Maßnahmen zur Prävention kostenaufwendiger Komplikationen

- Verminderung der Erblindungen aufgrund von Diabetes um ein Drittel oder mehr.
- Reduzierung der Häufigkeit von diabetesbedingtem terminalem Nierenversagen um mindestens ein Drittel.
- Senkung der Zahl der Amputationen aufgrund von diabetesbedingter Gangrän um mindestens die Hälfte.
- Verminderung der Morbidität und Mortalität aufgrund von Koronarerkrankungen bei Diabetikern mittels intensiver Programme zur Zurückdrängung der Risikofaktoren
- Normaler Schwangerschaftsverlauf bei Diabetikerinnen in Annäherung an die Quote bei Nichtdiabetikerinnen.

Schaffung von Systemen für Begleitüberwachung und Kontrolle unter Anwendung des neuesten Standes der Informationstechnologie zur Qualitätssicherung bei der Bereitstellung der gesundheitlichen Versorgung für Diabetiker sowie bei Labor- und technischen Verfahren zur Diagnose, Behandlung und Patientenführung bei Diabetes.

Förderung der europäischen und internationalen Zusammenarbeit an Programmen der Diabetesforschung und der Fürsorgeentwicklung durch nationale, regionale und WHO-Gremien sowie in aktiver Partnerschaft mit Diabetikerorganisationen.

Ergreifen dringlicher Maßnahmen im Geiste des WHO-Programms „Gesundheit für alle“ zur Schaffung gemeinsamer Instrumente der europäischen Gliederungen von WHO und IDF zur Inangriffnahme, Beschleunigung und Förderung der Umsetzung dieser Empfehlungen.

Zum Abschluss der Tagung von St.Vincent verpflichteten sich alle Teilnehmer feierlich, nach Rückkehr in ihre Heimatländer energisch und entschieden für die Umsetzung dieser Empfehlungen einzutreten.

Praxis-Handbuch

für das PROSIT[®]-Projekt

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

Version 01.04.2002

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Dokumentationsbögen</i>	83
1.1	<i>Hinweise zur korrekten Markierung der Bögen</i>	83
1.2	<i>Rotes PROSIT®-Informationsblatt Eingangsuntersuchung</i>	84
1.2.1	<i>Basisdaten</i>	84
1.2.2	<i>Krankenkasse</i>	85
1.2.3	<i>Risikofaktoren</i>	85
1.2.4	<i>Behandlung unmittelbar vor der Eingangsuntersuchung</i>	85
1.2.5	<i>Gegenwärtige Folgeschäden</i>	85
1.2.6	<i>Selbstmessungen und Patientenschulung</i>	87
1.3	<i>Grüner PROSIT®-Therapieverlaufsbogen</i>	87
1.3.1	<i>Geburtsmonat und -jahr</i>	88
1.3.2	<i>Medikamentöse Therapie</i>	88
1.3.3	<i>Klinisch-chemische Untersuchungen</i>	88
1.3.4	<i>Überweisungen im aktuellen Quartal</i>	88
1.3.5	<i>Albuminurie</i>	88
1.4	<i>Violettes PROSIT®-Informationsblatt Jahresuntersuchung</i>	89
1.4.1	<i>Geburtsmonat und -jahr</i>	89
1.4.2	<i>Risikofaktoren</i>	89
1.4.3	<i>Grund des Projektabbruchs</i>	89
1.4.4	<i>Neu aufgetretene diabetische Folgeschäden</i>	90
1.4.5	<i>Selbstmessungen und Patientenschulung</i>	90
2	<i>Hinweise zur Albuminurie-Testung</i>	90
2.1	<i>Ausschlusskriterien für die Albuminurie-Testung</i>	90
2.2	<i>Untersuchungsablauf</i>	90
2.2.1	<i>Gewinnung der Urinproben</i>	90
2.2.2	<i>Wie erfolgt die Albuminurie-Bestimmung?</i>	91
2.2.3	<i>Häufigkeit der Messungen</i>	91
2.3	<i>Bewertung der Testergebnisse</i>	91
2.3.1	<i>Normoalbuminurie</i>	91
2.3.2	<i>Mikroalbuminurie</i>	92
2.3.3	<i>Makroalbuminurie</i>	92
	<i>Grundlagen der Therapie</i>	93
	<i>Therapie im Stadium I und II der diabetischen Nephropathie</i>	94
	<i>Therapie bei diabetischen Patienten mit Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie</i>	94
	<i>Therapie im Stadium V der diabetischen Nephropathie</i>	97
	<i>Früherkennung einer renalen Anämie</i>	98
	<i>Bestätigung einer renalen Anämie</i>	98
	<i>Therapie einer renalen Anämie</i>	99

1 Dokumentationsbögen

1.1 Hinweise zur korrekten Markierung der Bögen

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

Beispiele für fehlerhafte Markierung auf den Dokumentationsbögen:

FALSCH! FALSCH! FALSCH FALSCH!

Gesamtcholesterin (mg/dl) mmol x 38,7=mg/dl	LDL-Cholesterin (mg/dl) mmol x 38,7=mg/dl	HDL-Cholesterin (mg/dl) mmol x 38,7=mg/dl	Triglyzeride (mg/dl) mmol x 88,5=mg/dl
0 0	0 0	0 0	0 0 0
1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1 1
2 2 2	2 2 2	2 2 2	2 2 2 2
3 3 3	3 3 3	3 3 3	3 3 3
4 4 4	4 4 4	4 4 4	4 4 4
5 5 5	5 5 5	5 5 5	5 5 5
6 6 6	6 6 6	6 6 6	6 6 6
7 7 7	7 7 7	7 7 7	7 7 7
8 8 8	8 8 8	8 8 8	8 8 8
9 9 9	9 9 9	9 9 9	9 9 9

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

FALSCH!

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

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

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

1.2 Rotes PROSIT®-Informationsblatt Eingangsuntersuchung

Was müssen Sie tun?

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

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

1.2.1 Basisdaten

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

Diabetestyp:

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

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

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

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

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

Körpergröße:

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

Beginn OAD:

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

Beginn Insulintherapie:

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

1.2.2 Krankenkasse

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

1.2.3 Risikofaktoren

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

1.2.4 Behandlung unmittelbar vor der Eingangsuntersuchung

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

1.2.5 Gegenwärtige Folgeschäden

Diabetiker sind hochgefährdete Patienten. Beantworten Sie bitte in dieser Sektion, ob bis zum Zeitpunkt unmittelbar vor der Eingangsuntersuchung schon diabetische Folgeschäden aufgetreten sind. Nehmen Sie diese Fragen zum Anlass, um zu überprüfen ob die vorbeugenden Untersuchungen dieses Jahr schon durchgeführt wurden. Diabetiker mit diabetischer Nephropathie haben häufig auch eine diabetische Retinopathie!

Koronare Herzerkrankung:	Liegt eine gesicherte koronare Herzerkrankung vor?
Herzinfarkt:	Hat der Patient bereits einen Herzinfarkt erlitten? Bitte gründen Sie Ihre Antwort auf Laborbefunde, EKG und ähnlichem aus der Patientengeschichte. Bloßes „Hörensagen“ oder die Erzählung des Patienten reichen nicht aus.
Herzinsuffizienz:	Liegt eine gesicherte Herzinsuffizienz vor?
TIA/PRIND:	Hat der Patient bereits eine TIA (transitorisch-ischämische Attacke mit völliger Rückbildung der Symptomatik innerhalb von 24 Stunden) oder PRIND (prolongiertes ischämisch bedingtes neurologisches Defizit mit völliger Rückbildung nach mehr als 24 Stunden) erlitten?
Apoplex:	Hat der Patient einen Schlaganfall erlitten? Wie beim Herzinfarkt sollten eindeutige Befunde Ihre Antwort begründen.
Periphere arterielle	Hat der Patient eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit im Stadium IIa oder höher (nach Fontaine)?
Verschlusskrankheit:	

- Diabetisches Fußsyndrom:** Liegt mindestens einer der nachfolgend aufgeführten, für ein diabetisches Fußsyndrom typischen Befunde vor: neuropathisch bedingte Deformierung des Fußskelettes mit verstärkter Vorfußbelastung und Hammerzehen-bildung, ausgeprägte Schwielenbildung, Einrisse der Hornhaut, Blutblasen, Ulcera, Gangrän, Charcot-Fuß mit Knochen- und Gelenksdestruktion?
- Akutes Ulcus und Gangrän der Füße:** Liegt ein akutes Ulcus an druckbelasteten Stellen (besonders im Vorfuß- und Zehenbereich) oder eine diabetische Gangrän (entweder trockene Gangrän aufgrund von Durchblutungsstörungen oder feuchte Gangrän bei lokaler Infektion) vor?
- Amputationen:** Hat der Patient eine oder mehrere Amputation/en von der kleinen Zehe bis unter die Hüfte erhalten? Bitte unterscheiden Sie zwischen Amputationen unterhalb und solchen oberhalb der Knöchel. Als Ursache muss ein diabetisches Fußsyndrom vorliegen. Unfälle zählen hier nicht.
- Diabetische Retinopathie:** Bei einer (beginnenden) diabetischen Nephropathie ist häufig auch eine diabetischen Retinopathie festzustellen. Wurde bei Ihrem Patienten eine entsprechende augenärztliche Diagnose gestellt? Bitte geben Sie an, ob ein nicht proliferatives Stadium oder bereits ein proliferatives Stadium vorliegt.
- Makulopathie:** Liegt eine Makulopathie vor? Neben dem diabetischen Makulaödem fallen auch andere Makulaveränderungen wie die altersbedingte Makuladegeneration darunter.
- Katarakt mit Visusminderung bzw. Z.n. Katarakt-OP:** Besteht ein Sehkraft-mindernder grauer Star bzw. wurde bereits aus diesem Grunde eine Operation durchgeführt?
- Blindheit:** Bitte beachten Sie, dass sich die Definition der Blindheit geändert hat. Es wurde die nationale Definition übernommen, die sich am Grad der Behinderung orientiert. Als blind gilt demnach ein Patient, der am besseren Auge höchstens eine Sehschärfe von 1/50 (=0.02) erreicht.
- Terminales Nierenversagen:** Ist mittlerweile ein terminales Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie eingetreten?
- Vorbekannte Mikro-/ Makroalbuminurie:** Wenn schon eine vorbekannte Mikro- oder Makroalbuminurie besteht, dann antworten Sie bitte mit „JA“. Wenn Sie diese erst im Rahmen des PROSIT®-Projektes entdecken oder keine erhöhte Albumin-ausscheidung vorliegt, dann antworten Sie bitte mit „NEIN“.

1.2.6 Selbstmessungen und Patientenschulung

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

Blutzucker-/ Blutdruck-Selbstkontrolle:

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

Strukturierte Schulung in den letzten 12 Monaten: Diabetes-Schulung:

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

Hypertonie-Schulung:

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

Nephropathie-Schulung:

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

1.3 Grüner PROSIT[®]-Therapieverlaufsbogen

Was müssen Sie tun?

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

Die grünen Therapieverlaufsbögen dokumentieren die Therapieangaben, die vierteljährlich ausgewertet werden und an Ihre Praxis/Ambulanz in Form einer 'Quartalsauswertung' an Sie zurück gesandt werden. Im wesentlichen enthält der grüne Bogen Angaben zur

Diabetes- und Hypertonustherapie zusammen mit einer Sektion für die Albuminurie. Bitte senden Sie zu Beginn und jeweils einmal pro Folgequartal einen ausgefüllten Therapieverlaufsbogen zur Auswertung ein.

1.3.1 Geburtsmonat und -jahr

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

1.3.2 Medikamentöse Therapie

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

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

1.3.3 Klinisch-chemische Untersuchungen

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

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

1.3.4 Überweisungen im aktuellen Quartal

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

1.3.5 Albuminurie

**Albuminkonzentration (mg/l)
Urinprobe 1- 3:**

Tragen Sie hier bitte die Ergebnisse der Albuminurie-Bestimmung rechtsbündig ein (siehe auch die ausführlichen Hinweise zu den Messungen im einzelnen auf S.11 ff).

Messmethode:

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

Albuminkonzentration

quantitativ (mg/l) :

(Bestätigungsuntersuchung)

In allen Fällen, in denen eine quantitative Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration verlangt wird, tragen Sie bitte den Messwert hier ein - und **nicht** etwa bei Urinprobe 3.

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

1.4 Violette PROSIT[®]-Informationsblatt Jahresuntersuchung

Was müssen Sie tun?

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

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

1.4.1 Geburtsmonat und -jahr

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

1.4.2 Risikofaktoren

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

1.4.3 Grund des Projektabbruchs

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

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

1.4.4 Neu aufgetretene diabetische Folgeschäden

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

1.4.5 Selbstmessungen und Patientenschulung

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

2 Hinweise zur Albuminurie-Testung

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

2.1 Ausschlusskriterien für die Albuminurie-Testung

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

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

2.2 Untersuchungsablauf

2.2.1 Gewinnung der Urinproben

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

2.2.2 Wie erfolgt die Albuminurie-Bestimmung?

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

2.2.3 Häufigkeit der Messungen

Bei der Basisuntersuchung bzw. der Jahresuntersuchung

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

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

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

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

Bei den übrigen Kontrolluntersuchungen pro Quartal

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

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

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

2.3 Bewertung der Testergebnisse

2.3.1 Normoalbuminurie

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

ODER

wenn in mindestens zwei Urinproben eine Albuminkonzentration < 20 mg/l gemessen wird (egal, ob semiquantitativ, z.B. mit Teststreifen, oder quantitativ im Labor) und ein positiver

Eiweißnachweis im Urinstatus vorliegt, jedoch bei der Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration ein Wert < 20 mg/l gemessen wird,

ODER

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

► **Weiteres Vorgehen:**

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

2.3.2 Mikroalbuminurie

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

ODER

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

► **Weiteres Vorgehen:**

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

2.3.3 Makroalbuminurie

Eine Makroalbuminurie liegt vor, wenn bei semiquantitativer Bestimmung, z.B. mit Teststreifen, in mindestens zwei Urinproben eine Albuminkonzentration ≥ 20 mg/l und bei der Bestätigungsuntersuchung aus der Probe mit der höchsten Albuminkonzentration ein Wert ≥ 200 mg/l gemessen wird, (ein eventuell vorliegendes negatives Ergebnis für Eiweiß im Urinstatus ist nicht relevant)

ODER

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

► **Weiteres Vorgehen:**

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

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

PROSIT[®]-Therapieempfehlungen

Verfasst von:

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

Version 18.01.2001

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

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

Grundlagen der Therapie

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

Vorrangige Maßnahmen vor Einleitung einer medikamentösen Therapie sind:

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

Therapie im Stadium I und II der diabetischen Nephropathie

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

Therapie bei diabetischen Patienten mit Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie

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

• **Blutdruckoptimierung (vorrangig!)**

☞ **Zielbereich $\leq 130/80$ mmHg**

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

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

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

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

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

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

Als stoffwechselneutrale Antihypertensiva gelten:

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

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

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

Generell sind die Therapieziele individualisiert festzulegen.

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

Empfehlung für folgende Differenzierung bei Typ 2-Diabetikern (siehe auch Abb.3)
(bei HbA_{1c}-Normbereich < 6 %):

unter 65 Jahre	Zielbereich	HbA_{1c} ≤ 6 %
über 65 Jahre	Zielbereich	HbA_{1c} ≤ 7 %

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

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

In folgenden Fällen sind strengere Therapieziele erforderlich:

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

Die Diabetestherapie wird in jedem Fall durch körperliche Aktivität unterstützt.

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

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

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

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

Vorübergehend oder auf Dauer ist häufig Insulin erforderlich.

Mögliche Therapieänderungen bei Versagen einer Therapie mit Insulinsekretagoga

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

- (a) Die Kombinationstherapie besteht z. B. aus der Gabe von Sulphonylharnstofftabletten (2-0-1 oder 1-0-1) oder eines anderen Insulin-Sekretionsförderers (Repaglinide, Nateglinide) zu jeder Hauptmahlzeit plus einer einmaligen Morgeninjektion eines Mischinsulins oder ggf. bei jüngeren Patienten (40-60 Jahre) im Fall einer Sulfonylharnstofftherapie einer ein- oder mehrmaligen Injektion von Normalinsulin. Bei hohen Nüchternblutzuckerwerten und Ausschluß nächtlicher Unterzuckerungen reines Verzögerungsinsulin spät abends (Zielwert vor dem Schlafengehen: Blutzucker ca. 120 mg/dl), insbesondere bei Repaglinidtherapierten Patienten.
- (b) Die Standard-Insulintherapie ist oft die zweimalige Injektion eines Mischinsulins. Dabei richtet sich der Anteil des Normalinsulins nach dem Körpergewicht. Mit höherem Körpergewicht steigt der Normalinsulinanteil insbesondere in der Morgenspritze. Bei jüngeren Typ 2 diabetischen Patienten sind auch Mehrfachinjektionen anzustreben. Erstaunlich häufig gelingt es, durch Normalinsulininjektionen vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen (in der initialen Einstellungsphase im Verhältnis 3:1:2) eine stabile normnahe Blutglucoseregulation zu erzielen. Bei diesem Vorgehen fallen die Nüchternblutzuckerwerte in der Regel sukzessive bis in den gewünschten Bereich ab. Aus pathophysiologischer Sicht und insbesondere im Hinblick auf die Flexibilität für den Patienten ist auch der Einsatz von Insulinanaloga sinnvoll.

Änderungen der Therapie

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

☞ Entsprechend den Ergebnissen der Stoffwechselkontrollen ist die Insulindosis dem tatsächlichen Bedarf anzupassen.

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

• Ernährungsumstellung

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

Normalisierung der Eiweißzufuhr

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

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

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

Maximal 2 Eier pro Woche.

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

zusätzlich täglich maximal:

Brotbelag: 100 Gramm Wurst
oder
80 g Gramm Käse
und

1 Milchprodukt (wichtig wegen des Calciums!):

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

- **Fettstoffwechseleoptimierung**

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

- **Bekannte Harnwegsinfekte konsequent therapieren**

- **Möglichst keine Röntgen-Kontrastmitteluntersuchungen**

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

Therapie im Stadium V der diabetischen Nephropathie

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

- **Antihypertensive Therapie**

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

- **Normalisierung der Eiweißzufuhr**

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

- **Plättchenaggregationshemmer**

Einsatz bei nachgewiesener Makroangiopathie (low dose!).

- **Calcium- und Phosphatstoffwechsel
(sekundärer Hyperparathyreoidismus)**

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

• **Renale Anämie**

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

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

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

Früherkennung einer renalen Anämie

- Regelmäßige Bestimmung des Hämoglobin-Wertes:

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

- Anämieabklärung erforderlich bei Hämoglobin von:

< 11 g/dl bei Frauen vor der Menopause
< 12 g/dl bei Frauen nach der Menopause und Männern

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

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

Bestätigung einer renalen Anämie

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

Therapie einer renalen Anämie

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

entsprechend den Empfehlungen im Gesundheits-Paß Diabetes

Jedes Quartal:

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

Einmal im Jahr:

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

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

Literatur

Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. Lancet 1985; i: 1349-54.

Christiansen CK, Mogensen CE: Antihypertensive treatment: long-term reversal of progression of albuminuria in incipient diabetic nephropathy: a longitudinal study of renal function. J Diabetic Complications 1987; 1:45-52.

- Deutsche Diabetes Gesellschaft. Deutsche z.T. Evidenz-basierte Empfehlungen zu Diabetes-Diagnostik und -Therapie. Publiziert als Diskussionsentwurf in Diabetes und Stoffwechsel 1999; 8 (Suppl. 3): 52-58
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
- European Diabetes Policy Group 1998, International Diabetes Federation European region. Guidelines for diabetes care. A desktop guide to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Brüssel, 1998.
- European Diabetes Policy Group 1998, International Diabetes Federation European region. Guidelines for diabetes care. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. Brüssel, 1999.
- Fletcher AE and Bulpitt CJ: How far should blood pressure be lowered? *New Engl J Med* 1992; 326 (4): 251-25.
- Furberg CD, Patsy BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *The Lancet* 1999; 353: 617-622.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. For the HOT study group: Effects of intensive blood pressure lowering and acetylsalicylic acid in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
- Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118:129-138.
- Lam KSL, Cheng IKP, Janus ED, Pang RWC: Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995; 38:604-609.
- Marshall SM: Blood pressure control, microalbuminuria and cardiovascular risk in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 358-372.
- Mogensen CE: Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42 (3): 263-285.
- Parving HH, Anderson AR, Smidt UM, Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; I:1175-1178.
- Parving HH: Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 1998; 41 (7): 745-759.
- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-25.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.
- Sawicki PT, Bender R, Didjurgeit U, Heinemann L, Mühlhauser I, Berger M: Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 126-131.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. (for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators): Morbidity and Mortality in the European trial on isolated systolic hypertension in the elderly. A randomized double-blind comparison of placebo and antihypertensive treatment starting with the calcium channel blocker nitrendipine. *The Lancet* 1997; 350: 757-764.
- Tatto P, Pahor M, Byington RP et al.: Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine cardiovascular events randomized (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.

Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger W, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sartori C, Fagard R, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *New Engl J Med* 1999; 340: 677-84.

UKPDS Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998; 854-865.

UKPDS Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Brit Med J* 1998; 317: 713-720.

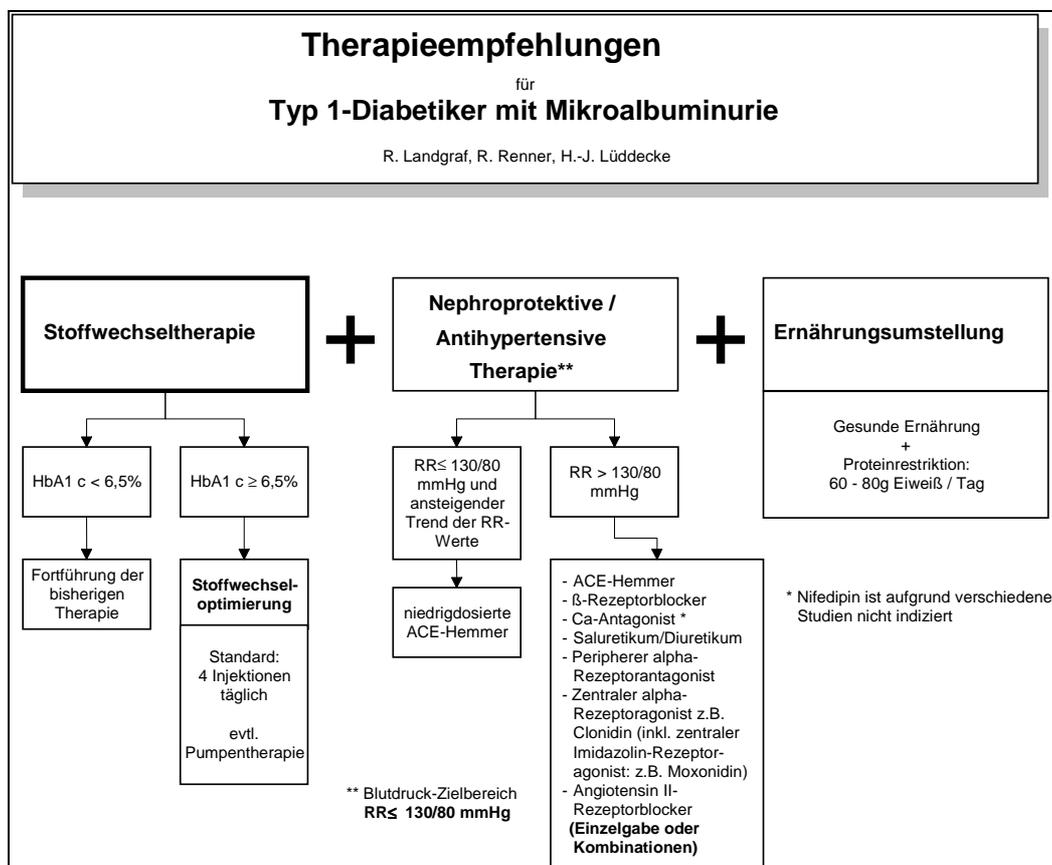
UKPDS Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 837-853.

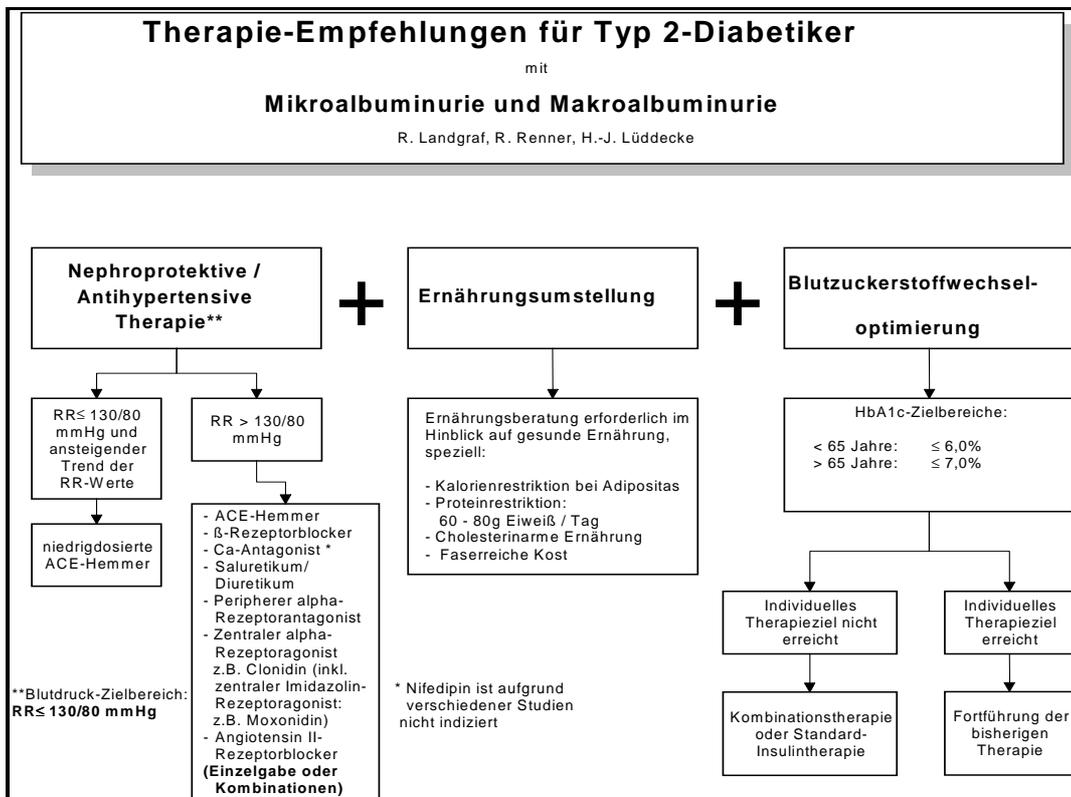
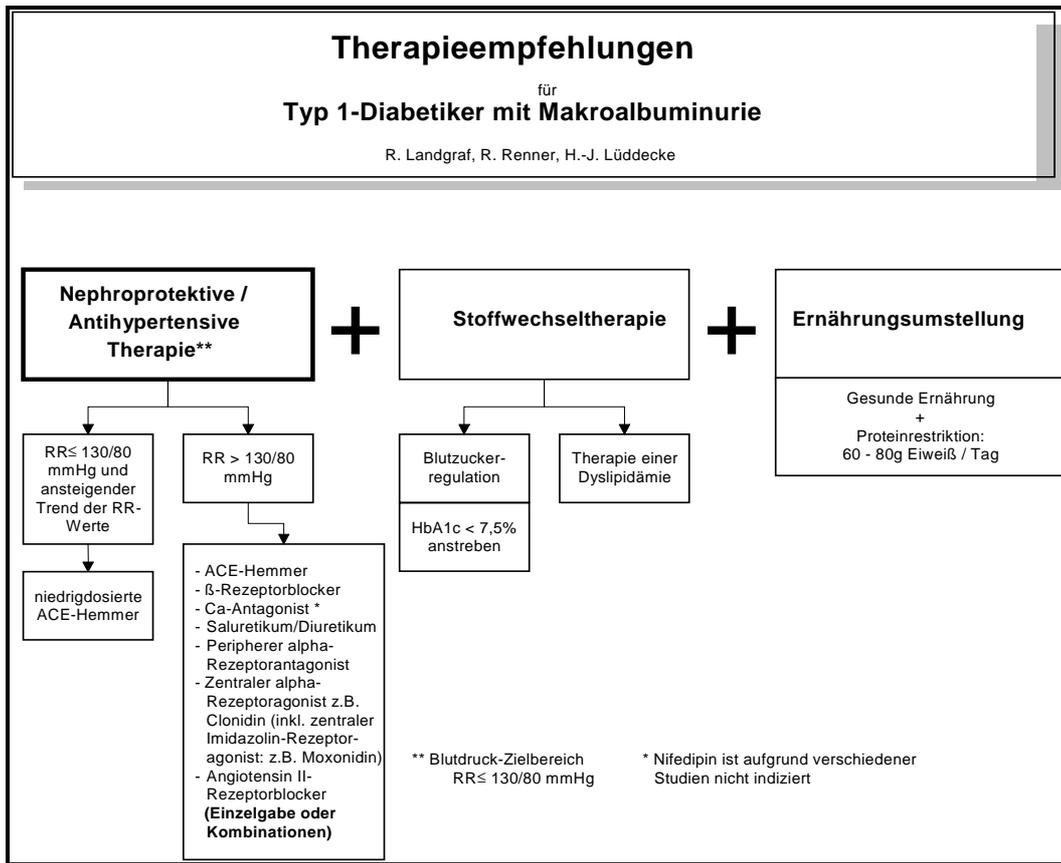
UKPDS Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 1998; 317: 703-713.

Whelton PK: Epidemiology of hypertension. *The Lancet* 1994; 344: 101-106.

Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1991; 324: 78-83.

Therapieschemata





Anhang 4: Therapieverlaufsbogen

PROSIT®-Therapieverlaufsbogen

Datum: Tag

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

 Monat

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

 Jahr 200

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

Bitte alles ausfüllen!
 Bitte mit **Bleistift** so markieren:

Patienten-Identifikation

Geburtsmonat:

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

Geburtsjahr: 19

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

 Jahrzehnt

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

 Jahr

Jahresuntersuchung ja
 (nach jeweils 12 Monaten nein
 Interventionsdauer)

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

Medikamentöse Therapie

(Verordnung ab diesem Arztbesuch bzw. fortgesetzte Therapie)

Vom Arzt auszufüllen!

Diabetestherapie

Nur Diät ja nein
 Insulinsekretionsförderer
 Sulfonylharnstoffe ja nein
 Meglitinide (z.B. Novonorm®, Starlix®)
 Sonstige
 Insulinsensitizer (z.B. Avandia®, Actos®)
 Biguanide
 Glucosidase-Inhibitor (z.B. Glucobay®, Diastabol®)
 Sonstiges OAD
 Insulin-Injektionen/Tag 1 2 3 4 5 und mehr
 Insulinpumpe ja nein

Nephroprotektive / antihypertensive Therapie

ACE-Hemmer ja nein
 Ca-Antagonist
 peripherer alpha-Rezeptorantagonist
 zentraler alpha-Rezeptoragonist:
 z.B. Clonidin (inkl. Imidazoln-Rezeptoragonisten z.B. Moxonidin)
 Diuretikum ja nein
 β-Blocker
 Angiotensin II-Rezeptorblocker
 Sonstiges blutdrucksenkendes Medikament
 Thrombozytenaggregationshemmer ja nein
 Lipidsenker
 Statin ja nein
 Fibrat
 Therapie mit aktivem Vit. D-Metaboliten
 Erythropoetin-Substitution

Klinisch-chemische Untersuchungen

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

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

 Blutentnahme nüchtern? ja nein

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

Albuminurie

Albuminkonzentration (mg/l)

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

Meßmethode quantitativ semiquantitativ

Barcode diesen Platz nicht ausfüllen!

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

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

Urinstatus

Blut pos. neg.

Keton

Glucose

Eiweiß

Nitrit

Leukos

Klinisch-chemische Untersuchungen

Hämoglobin (g/dl)

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

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

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

Anhang 5: Care Cards

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

PROSIT [®] Care Card - Patientenausgabe				Auswertung Juni 2003	
Arzt 999 Dr. med. Manfred Mustermann 99999 Musterhausen		Patient 001 männlich, Alter 65 Jahre, Typ 2-Diabetes, Diabetesdauer 9 Jahre, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Nicht-Raucher			
Datum	2.8.2002	27.11.2002	10.3.2003	28.5.2003	79 Tage seit letzter Untersuchung.
Gesamtbewertung der Risikofaktoren		(0 Risikopunkte: eher niedriges Risiko, 15 Punkte: eher hohes Risiko für Gefäßerkrankungen)			
Risikopunkte	5	6	8	5	Abnahme der Risikopunkte.
Basismaßnahmen		Ziele: Gesunde Ernährung, Gewichtsnormalisierung (Body Mass Index ≤ 25 kg/m ²), körperliche Bewegung, Nichtrauchen, Patienten-Schulung			
Körpergewicht (kg)	79	79	80	80	Es wird die Teilnahme an einer strukturierten Diabetes-Schulung empfohlen. Bitte nehmen Sie die jährliche Augenarzt-Kontrolle wahr, sofern nicht bereits erfolgt.
Body Mass Index (kg/m ²)	23.6	23.6	23.9	23.9	
Stoffwechsel		Ziele: HbA1c: $< 7\%$; Gesamtcholesterin < 180 mg/dl; LDL < 100 mg/dl; HDL > 45 mg/dl; Triglyzeride < 150 mg/dl			
HbA1c (%)	6.3	6.3	6.7	6	Erfreulicherweise erneut im Zielbereich.
Diabetestherapie *	SENS, BIG	SENS, BIG	SENS, BIG	SENS, BIG	
Gesamtcholesterin (mg/dl)	172	187	195	171	Erfreulicherweise jetzt im Zielbereich.
LDL-Cholesterin (mg/dl)	81	128	119	106	Seit mindestens 2 Quartalen außerhalb des Zielbereiches.
HDL-Cholesterin (mg/dl)	54	28	47	45	An der Grenze des Zielbereiches.
Triglyzeride (mg/dl)	157	288	193	158	Seit mindestens 2 Quartalen außerhalb des Zielbereiches.
Lipidsenker *	FIBR	FIBR	FIBR	FIBR	
* Abkürzungen für die verschiedenen Medikamentengruppen: SULF=Sulfonylharnstoff; MEG=Meglitinid; SEKR=Sonstiger Insulinsekretionsförderer; SENS=Insulinsensitizer; BIG=Biguanid; GLUK=Glukosidase-Hemmer; Ins=Insulinjektion; PUMPE=Insulinpumpe; STAT=Statin; FIBR=Fibrat					
Die Kommentare stellen Empfehlungen dar und ersetzen nicht die Therapieentscheidung Ihres Arztes!					
PROSIT [®] -Projektzentrale München: Prof. Dr. R. Landgraf, Dr. R. Renner, Dr. W. Pielmeier, PD Dr. A. König Tel 089-5160-2103, Fax 089-5160-2968, E-mail: prosit@prosit.de, URL: http://www.prosit.de					

Anhang 6: Risiko Score

HbA1c	≤ 6,5 %	0 Punkte (P)
	6,5 – 7,5 %	1 P
	7,5 – 8,5 %	2 P
	> 8,5 %	3 P
RR systolisch	≤ 130 mmHg	0 P
	130 –140 mmHg	1 P
	> 140 mmHg	2 P
RR diastolisch	≤ 80 mmHg	0 P
	80 – 90 mmHg	1 P
	> 90 mmHg	2 P
Cholesterin	≤ 185 mg/dl	0 P
	185 –230 mg/dl	1 P
	> 230 mg/dl	2 P
Triglyzeride	≤ 150 mg/dl	0 P
	150 - 200 mg/dl	1 P
	> 200 mg/dl	2 P
Nephropathie	Normalbuminurie	0 P
	Mikroalbuminurie	1 P
	Makroalbuminurie	2 P
	Niereninsuffizienz	3 P
Rauchen	Nein	0 P
	Ja	1 P
Body Mass Index	≤ 30 kg/m ²	0 P
	> 30 kg/m ²	1 P
Gesamtpunktzahl	 P

Anhang 7: Verlauf des systolischen Blutdrucks: Mittelwerte, Standardabweichung, Range in mmHg**Kohorte 1:**

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
MW	147,2	141,6	141,6	143,3	143	142,4	141,2	142,1
StDev	19,7	17,3	15,5	16,8	17,9	18,3	16	16,4
Range	100-228	100-215	105-226	105-218	105-220	86-238	98-213	105-204

Kohorte 2:

Quartal	1	2	3	4
MW	143,9	143,9	141,7	140,6
StDev	18,4	18,9	18,4	17,7
Range	100-230	109-220	110-235	90-240

Anhang 8: Verlauf des diastolischen Blutdrucks: Mittelwerte, Standardabweichung, Range in mmHg**Kohorte 1:**

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
MW	84,7	81,4	80,9	81,2	80,4	80,7	79,5	79,9
StDev	11,3	8,4	8,2	8,9	9,1	10,7	8,6	8,4
Range	60-190	56-110	60-120	60-120	60-116	50-150	60-115	60-120

Kohorte 2:

Quartal	1	2	3	4
MW	83,0	81,9	79,8	78,9
StDev	10	11,3	7,8	8,5
Range	58-120	51-175	59-105	50-110

Anhang 9: Verlauf des systolischen Blutdrucks bei Patienten im Zielbereich: Mittelwerte, Standardabweichung, Range in mmHg**Kohorte 1:**

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
MW	123,8	130,4	133,0	133,1	131,0	135,3	134,4	133,2
StDev	6,8	12,7	12,9	13,9	14,6	15,1	13,0	13,1
Range	100-130	100-170	105-175	105-160	105-180	110-190	98-160	105-180

Kohorte 2:

Quartal	1	2	3	4
MW	122,8	136,3	134,6	136,0
StDev	7,0	15,8	14,8	24,0
Range	100-130	110-175	110-170	90-240

**Anhang 10: Verlauf des diastolischen Blutdrucks bei Patienten im Zielbereich: Mittelwerte,
Standardabweichung, Range in mmHg**

Kohorte 1:

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
MW	77,1	78,1	80,0	79,2	79,5	78,3	78,3	77,1
StDev	5,0	6,6	8,5	8,2	9,1	7,7	7,6	8,8
Range	60-80	60-90	60-100	60-110	60-110	50-95	60-95	60-100

Kohorte 2:

Quartal	1	2	3	4
MW	75	80,7	77,2	77,7
StDev	5,7	17,7	7,5	9,2
Range	60-130	51-175	60-90	50-92

**Anhang 11: Verlauf des systolischen Blutdrucks bei Patienten im Mittelbereich: Mittelwerte,
Standardabweichung, Range in mmHg**

Kohorte 1:

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
MW	146,7	142,1	141,8	143,9	144,3	141,6	140,8	141,8
StDev	8,2	14,5	12,8	14,8	15,4	17,3	15,0	14,4
Range	130-160	110-200	110-180	110-195	110-205	86-230	105-195	110-190

Kohorte 2:

Quartal	1	2	3	4
MW	144,9	142,6	142,4	140,8
StDev	8,9	16,7	19,2	13,6
Range	120-160	109-220	115-235	115-190

Anhang 12: Verlauf des diastolischen Blutdrucks bei Patienten im Mittelbereich: Mittelwerte, Standardabweichung, Range in mmHg

Kohorte 1:

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
MW	83,6	81,5	80,6	81,3	80,5	81,1	79,5	80,2
StDev	5,5	7,9	7,7	8,7	8,4	10,4	8,7	8,1
Range	70-95	56-100	60-120	60-120	60-115	55-150	60-115	60-120

Kohorte 2:

Quartal	1	2	3	4
MW	82,5	80,4	79,9	78,5
StDev	6,7	7,0	7,4	8,0
Range	58-95	60-100	59-99	60-110

Anhang 13: Verlauf des systolischen Blutdrucks bei Patienten im Risikobereich: Mittelwerte, Standardabweichung, Range in mmHg

Kohorte 1:

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
MW	178,2	154,1	151,6	154,0	153,5	154,5	151,3	154,2
StDev	16,9	21,8	20,4	19,5	21,3	20,0	17,9	19,3
Range	136-228	120-215	120-226	125-218	120-220	130-238	120-213	130-204

Kohorte 2:

Quartal	1	2	3	4
MW	170,7	159,7	149,3	146,3
StDev	18,4	21,6	16,6	18,9
Range	140-230	120-200	120-182	110-190

Anhang 14: Verlauf des diastolischen Blutdrucks bei Patienten im Risikobereich: Mittelwerte, Standardabweichung, Range in mmHg

Kohorte 1:

Quartal	1	2	3	4	5	6	7	8
MW	98,1	84,9	82,8	83,3	81,4	82,3	81,0	82,5
StDev	18,6	10,7	9,4	9,7	11,3	14,4	9,6	8,2
Range	76-190	65-110	60-115	65-108	60-116	60-128	60-110	65-104

Kohorte 2:

Quartal	1	2	3	4
MW	96,3	88,7	83	81,6
StDev	11,4	10,1	8,5	8,7
Range	70-120	72-110	70-105	65-105

8 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Rüdiger Landgraf möchte ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas, seine Anregungen und die Korrektur der Arbeit danken.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Wolfgang Piehlmeier für sein großes Engagement und seine hervorragende Betreuung. Er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite. Bei der Einarbeitung in die Auswertungsmethoden und der Formulierung der Fragestellungen war er mir eine sehr große Hilfe.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. med. August König für seine Unterstützung hinsichtlich Fragen zur statistischen Auswertung.

9 Lebenslauf

Name:	Knogler Manuela
Geburtsdatum:	15. April 1979 in Trostberg
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig
Eltern:	Knogler Franz, selbständiger Handelsvertreter Knogler Rosina, geb. Perschl, kaufmänn. Angestellte
Geschwister:	Knogler Monika, Studentin (Wirtschaftsgeographie)
Ausbildung:	
1985 – 1989	Grundschule Taching am See
1989 – 1998	Annette-Kolb-Gymnasium in Traunstein
ab Nov. 1998	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
August 2000	Physikum
August 2001	1. Staatsexamen
August 2003	2. Staatsexamen
Oktober 2003 – September 2004	Praktisches Jahr in den Fächern Chirurgie (Klinikum Innenstadt München), Innere Medizin (Klinikum Traunstein), Neurologie (KH München-Harlaching)
Oktober 2004	3. Staatsexamen