

## PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

## Prävalenz, medikamentöse Behandlung und Einstellung des Diabetes mellitus in der Hausarztpraxis\*

David Pittrow<sup>1,2</sup>, Günther Karl Stalla<sup>3</sup>, Andreas M. Zeiher<sup>4</sup>, Sigmund Silber<sup>5</sup>, Winfried März<sup>6</sup>, Lars Pieper<sup>2</sup>, Jens Klotsche<sup>2</sup>, Heide Glaesmer<sup>2</sup>, Günther Ruf<sup>7</sup>, Harald Jörn Schneider<sup>3</sup>, Hendrik Lehnert<sup>8</sup>, Steffen Böhler<sup>1</sup>, Uwe Koch<sup>9</sup>, Hans-Ulrich Wittchen<sup>2,3</sup>

## ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund und Ziel:** Der hausärztliche Bereich ist von zentraler Bedeutung für die Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus. Die Autoren untersuchten a) die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, b) die Art und Häufigkeit von nichtmedikamentösen und medikamentösen Behandlungen und deren Zusammenhang mit dem Vorliegen von diabetestypischen Komplikationen sowie c) die Qualität der Stoffwechseleinstellung anhand des HbA<sub>1c</sub>.

□ **Methodik:** Auf der Grundlage einer bundesweiten Zufallsstichprobe von 3 188 Arztpraxen („response rate“ [RR] 50,6%) wurden 55 518 Patienten (RR 93,5%) im September 2003 in einer prospektiven Querschnittsstudie standardisiert mit Fragebögen, Arztgespräch und Labormessungen untersucht. Neben Diabetes mellitus wurden 28 weitere Erkrankungen explizit erfasst, darunter auch die typischen makrovaskulären (koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und mikrovaskulären Komplikationen (Neuropathie, Nephropathie, Retinopathie, diabetischer Fuß).

□ **Ergebnisse:** Es wurde eine Prävalenz des Diabetes mellitus von 0,5% (Typ 1) bzw. 14,7% (Typ 2) dokumentiert. 49,5% (Typ 1) bzw. 50,2% (Typ 2) der Patienten hatten bereits mikro- oder makrovaskuläre Folge- bzw. Begleiterkrankungen. 6,8% der Patienten erhielten keine Therapie, 13,5% wurden nur mit Diät/Bewegung behandelt, und 75,3% erhielten orale Antidiabetika und/oder Insulin, davon 26,6% eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Antidiabetika. Die Behandlungsintensität war im Vergleich zu Diabetikern ohne Komplikationen bei Patienten mit mikrovaskulären Kom-

Nach wie vor wird die Mortalitätsstatistik der Bundesrepublik Deutschland – wie auch die anderer Industrienationen – von kardiovaskulären Erkrankungen angeführt [1]. Ein wesentlicher Risikofaktor für diese Krankheiten ist der Diabetes mellitus, der zwischenzeitlich zu einem vorrangigen Gesundheitsproblem geworden ist [2]. Während früher vielfach der Fokus der Diagnostik und der Therapie auf den mikrovaskulären Komplikationen der betroffenen Patienten lag, ist nun deutlicher, dass sie ganz überwiegend durch makrovaskuläre Komplikationen gefährdet sind: Diese verursachen nahezu 80% aller Todesfälle [3].

In Hinblick auf diese Erkenntnisse ist es von großem Interesse, aktuelle und repräsentative Zahlen zur Prävalenz und zur Versorgungssituation des Diabetes mellitus zu erheben. Die bislang vorliegenden Daten sind überwiegend veraltet oder auf bestimmte Patientenpopulationen regional begrenzt und somit nicht bundesrepräsentativ [4–7]. Ausnahmen stellen die mehrstufige HYDRA-Studie dar, die im Jahr 2001 bei 45 125 Patienten in der Hausarztpraxis umfassende Daten zur Prävalenz von Diabetes, Hypertonie und weiteren Erkrankungen erfasste [8, 9], sowie das DUTY-Register, das zwischen 2001 und 2003 das Risikofaktorenprofil sowie die Behandlungssituation von 59 035 Diabetikern ebenfalls im hausärztlichen Bereich dokumentierte [10].

Die Erhebung von Versorgungsdaten zum Diabetes im hausärztlichen Sektor generiert wertvolle Einsichten. Der Hausarzt hat zweifellos auch in Deutschland eine Schlüsselfunktion bei der Früherkennung und Therapie nahezu aller chronischen Krankheiten. Diese Rolle wurde durch neuere gesundheitspolitische Entwicklungen sowie durch die Einführung der Disease-Management-Programme wie jenes für Diabetes mellitus Typ 2 noch

\* DETECT (Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment) ist eine deutschlandweite klinisch-epidemiologische Querschnitts- und prospektive Längsschnittstudie. Studienleitung: Prof. Dr. H.-U. Wittchen; Mitarbeiter: Dipl.-Psych. L. Pieper, Dipl.-Math. J. Klotsche, Dr. H. Glaesmer, E. Katze, Dipl.-Psych. A. Bayer, Dipl.-Psych. A. Neumann. Steering Board: Prof. Dr. H. Lehnert (Magdeburg), Prof. Dr. G.K. Stalla (München), Prof. Dr. M.A. Zeiher (Frankfurt/Main). Advisory Board: Prof. Dr. W. März (Graz, Österreich), Prof. Dr. S. Silber (München), Prof. Dr. Dr. U. Koch (Hamburg), Priv.-Doz. Dr. D. Pittrow (München/Dresden). Die Studie wird durch ein „unrestricted educational grant“ der Firma Pfizer GmbH, Karlsruhe, gefördert.

<sup>1</sup> Institut für Klinische Pharmakologie, Forschungsverbund Public Health, Technische Universität Dresden,

<sup>2</sup> Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden,

<sup>3</sup> Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Klinische Psychologie und Epidemiologie, München,

<sup>4</sup> Medizinische Klinik IV, Schwerpunkt Kardiologie/Nephrologie, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main,

<sup>5</sup> Kardiologische Praxis und Praxisambulanz, München,

<sup>6</sup> Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Karl-Franzens-Universität Graz, Österreich,

<sup>7</sup> Medizinische Abteilung, Pfizer, Karlsruhe,

<sup>8</sup> Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,

<sup>9</sup> Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

## PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

gestärkt und erweitert [11]. Das Aufgabenspektrum umfasst nicht nur die Diagnostik und Therapie manifester Erkrankungen, sondern verstärkt auch deren Prävention bzw. gezielte Frühintervention, um das Auftreten von Komplikationen zu verhindern. Das Ziel- und Aufgabenspektrum des Hausarztes erfordert gesicherte epidemiologische Daten zur Häufigkeit und Versorgung von Krankheitsbildern, damit Mängel z.B. in Hinblick auf Unter-, Fehl-, Mangel- und Überversorgung erkannt und beseitigt werden können [12].

Eine geeignete Datenbasis für die Analyse der Versorgungslage beim Diabetes mellitus stellt das bundesweite primärärztliche Studienprogramm DETECT (Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment) dar. Wir untersuchten in unserer Arbeit die folgenden Fragen:

1. Wie häufig kommt der Diabetes mellitus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte in der Hausarztpraxis vor (Punktprävalenz)?
2. Wie wird der Diabetes mellitus mittels nichtmedikamentöser bzw. medikamentöser Maßnahmen behandelt? Gibt es Unterschiede in der Behandlung von Patienten ohne Komplikationen und solchen mit mikro- oder makrovaskulären Komplikationen?
3. Wie ist die durchschnittliche Einstellung der Patienten mit Diabetes mellitus, gemessen am HbA<sub>1c</sub>?

Die Daten aus DETECT wurden mit den Ergebnissen aus Studien mit ähnlicher Methodik abgeglichen.

### Methodik

#### Design und Stichprobe

DETECT ist eine mehrstufige bundesweite klinisch-epidemiologische Querschnitts- (Stichtags-) und Längsschnittstudie. Neben Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie liegt der Schwerpunkt auf der koronaren Herzkrankheit (KHK). Abbildung 1 verdeutlicht das Design und den Ablauf der Studie. Wir berichten im Folgenden die Ergebnisse aus dem Querschnittsteil.

DETECT beruht auf einer Zufallsauswahl von n = 3 188 Ärzten des

plikationen deutlich höher (Odds-Ratio [OR] 3,02) als bei denen mit makrovaskulären Komplikationen (OR 0,98). Ein HbA<sub>1c</sub>-Wert  $\geq 7,0\%$  fand sich bei 39,6% der Patienten.

**Schlussfolgerung:** Im Vergleich zu früheren Untersuchungen im hausärztlichen Bereich hat die Rate der medikamentös behandelten Diabetiker zugenommen. Eine Kombinationstherapie wird häufiger eingesetzt. Die Qualität der Einstellung scheint sich ebenfalls verbessert zu haben.

**Schlüsselwörter:** Epidemiologie · Diabetes mellitus · Komplikationen · Kardiovaskuläres Risiko · HbA<sub>1c</sub> · Hausarztpraxis

Med Klin 2006;101:635–44.  
DOI 10.1007/s00063-006-1093-x

### ABSTRACT

#### Prevalence, Drug Treatment and Metabolic Control of Diabetes Mellitus in Primary Care

**Background and Purpose:** The primary care sector is of key importance for the management of patients with diabetes mellitus. The authors investigated (a) the prevalence of diabetes mellitus type 1 and type 2, (b) the type and frequency of non-drug and drug treatment and its association with the presence of diabetic complications, and (c) the quality of metabolic control by HbA<sub>1c</sub>.

**Methods:** Using a nationwide probability sample of 3,188 general practices (response rate [RR] 50.6%), a total of 55,518 (RR 93.5%) patients were assessed in a prospective cross-sectional study by their physicians in September 2003 in a standardized manner using questionnaires, physician interview, and laboratory assessments. In addition to diabetes mellitus, 28 diseases were explicitly screened for, among them typical macrovascular (coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease) and microvascular disease (neuropathy, nephropathy, retinopathy, diabetic foot) complications.

**Results:** The prevalence of diabetes mellitus was 0.5% (type 1) and 14.7% (type 2), respectively. 49.5% (type 1) and 50.2% (type 2) of patients had micro- or macrovascular complications. 6.8% did not receive any treatment, 13.5% received non-drug treatment, and 75.3% received oral antidiabetic drugs and/or insulin (26.6% a combination of two or more). Compared to diabetics without any complications, treatment intensity was significantly higher in patients with microvascular complications (odds ratio [OR] 3.02), but not in those with macrovascular complications only (OR 0.98). An HbA<sub>1c</sub> value  $\geq 7.0\%$  was recorded in 39.6% of patients.

**Conclusion:** Compared to previous studies in this setting, the proportion of diabetics with drug treatment has increased. More patients receive antidiabetic drug combinations. Quality of blood sugar control appears to have improved as well.

**KeyWords:** Epidemiology · Diabetes mellitus · Complications · Cardiovascular risk · HbA<sub>1c</sub> · Primary care

Med Klin 2006;101:635–44.  
DOI 10.1007/s00063-006-1093-x

primärärztlichen Bereichs (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten, „response rate“ [RR] 50,6%) [13–15]. Diese schlossen – jeweils an 2 Halbtagen (16. und 18. September

2003) – konsekutiv alle Patienten ab 18 Jahren ein, die die Praxis an diesem Tag aufsuchten. Alle Patienten gaben nach Aufklärung ihr mündliches Einverständnis zur Studie. Ausgeschlossen

wurden lediglich Patienten mit massiven kognitiven Beeinträchtigungen, akuten Schmerzen, visuellen Einschränkungen oder Verständigungsproble-

men. In fast allen Fällen war der Arzt der Primärbehandler der Patienten. Insgesamt wurden 55 518 Patienten in die Studie eingeschlossen; dies ent-

spricht 93,5% der anvisierten Zielpopulation. Alle Patienten durchliefen ein standardisiertes Untersuchungsprogramm, das neben einem sechsstufigen Selbstbeurteilungsfragebogen für die Patienten ein strukturiertes klinisch-ärztliches Interview sowie eine Arztuntersuchung (ggf. mit Labortests) einschloss. Darüber hinaus wurden ausgewählte Laborwerte aus der Krankenakte dokumentiert.

Die vorliegende Arbeit basiert auf den klinischen Diagnosen der Ärzte am Studientag, den Angaben zur Diabetesmedikation und den Ergebnissen der laborchemischen Untersuchung ( $HbA_{1c}$ ). Es wurden keine weiteren Kriterien zur Diagnosestellung, z.B. aus Leitlinien, vorgegeben, um die Diagnose- und Behandlungssituation nicht zu verfälschen. Diabetes mellitus wurde definiert über die klinische Diagnose sowie über die Angaben zur antidiabetischen Medikation (keine Gefahr der Fehlzurordnung bei oralen Antidiabetika bzw. Insulin). Die Einordnung als Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes erfolgte durch die behandelnden Ärzte. Bei fehlenden Angaben zum Diabetestyp wurden diese bei den Patienten, die auch an der Nachuntersuchung teilnahmen, mit Angaben aus den späteren Fragebogen ergänzt. Des Weiteren wurden Patienten, die Insulin erhielten und < 35 Jahre alt waren oder vor ihrem 35. Lebensjahr Insulin erhielten, dem Typ 1 zugeordnet. Alle übrigen Patienten mit Diabetesmedikation, aber ohne ärztliche Diagnose wurden dem Typ 2 zugeordnet. Abschließend wurden geprüft, ob die Zuordnung der Patienten zu Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes entsprechend den vorliegenden Daten (Krankheitsdauer, Medikation, Body-Mass-Index) plausibel war.

Neben Diabetes mellitus wurde das Vorliegen von 28 weiteren Erkrankungen explizit erfasst, darunter auch die typischen makrovaskulären (KHK, zerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und mikrovaskulären Komplikationen (Neuropathie, Nephropathie, Retinopathie, diabetischer Fuß etc.) des Diabetes mellitus.

Eine detaillierte Beschreibung weiterer Untersuchungen findet sich bei Wittchen et al. bzw. Böhler et al. [13, 14]. Alle eingesetzten Studienmateria-

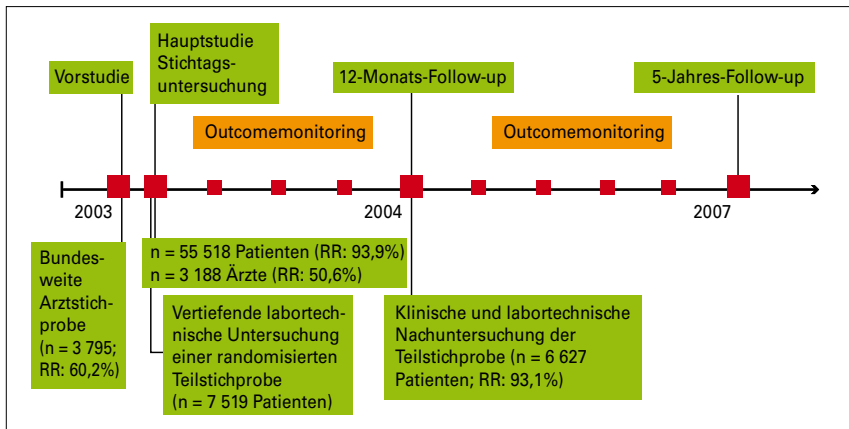
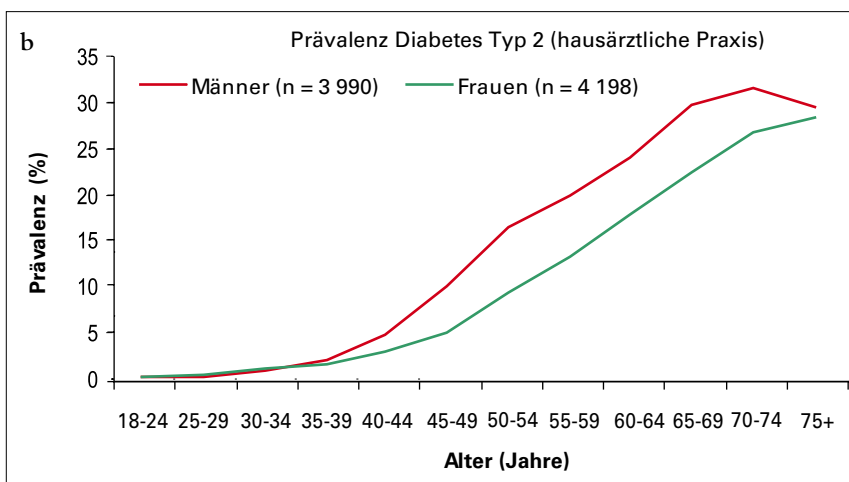
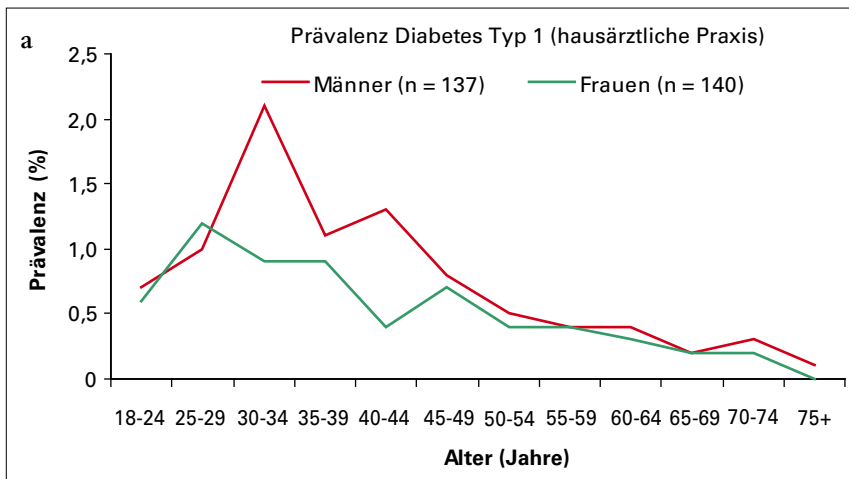


Abbildung 1. Design und Ablauf der DETECT-Studie.



Abbildungen 2a und 2b. Prävalenz des Typ-1-Diabetes (a) bzw. Typ-2-Diabetes (b) nach Altersgruppen bzw. Geschlecht in der hausärztlichen Praxis.

## PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

lien sind unter <http://www.detect-studie.de> abrufbar.

### Statistische Analysen

Die Verteilung der Variablen innerhalb der Kategorien wurde mit deskriptiven Statistiken analysiert. Zur Bestimmung von Unterschieden in der Häufigkeit verschiedener Patientenkategorien z.B. bei Begleiterkrankungen bzw. den Arzneimittelverschreibungen der Ärzte wurden Odds-Ratios (ORs) mittels logistischer Regression berechnet [16] und nach Alter, Geschlecht und Alter \* Geschlechtsinteraktion adjustiert. Mögliche Clustereffekte innerhalb der Zentren wurden durch Verwendung

der Huber-White-Matrix berücksichtigt [17]. Alle Analysen wurden mit Stata 8 (Stata Corp., College Station, TX, USA) durchgeführt [18].

### Ergebnisse

#### Prävalenz und Charakteristika der Stichprobe

Aus der Gesamtstichprobe (n = 55 518) wurden 277 (0,5%) Patienten mit einem Typ-1-Diabetes und 8 188 (14,7%) mit einem Typ-2-Diabetes identifiziert. Das mittlere Alter lag bei 43,2 Jahren (Typ 1) bzw. 66,3 Jahren (Typ 2). Erwartungsgemäß fand sich ein Häufigkeitsgipfel für Typ-1-Diabetes bei jün-

geren und für Typ-2-Diabetes bei älteren Patienten (Abbildung 2).

Die Geschlechterverteilung war bei beiden Typen nahezu symmetrisch (Männer/Frauen Typ 1: 49,5%/50,5%; Typ 2: 48,7%/51,3%). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die demographischen und klinischen Charakteristika beider Gruppen.

Etwa die Hälfte der Patienten (Typ 1: 49,5%; Typ 2: 50,2%) hatte bereits mikro- oder makrovaskuläre Folge- bzw. Begleiterkrankungen (Abbildung 3). Beispielsweise wurde bei einem Viertel der Typ-1-Diabetiker (27,2%) und einem Fünftel der Typ-2-Diabetiker (19,9%) eine Mikroalbuminurie berichtet.

Tabelle 1. Demographische und klinische Charakteristika der Typ-1- und Typ-2-Diabetiker. BMI: Body-Mass-Index; Hb: Hämoglobin; HDL: High-Density-Lipoprotein; LDL: Low-Density-Lipoprotein; MW: Mittelwert; PAVK: diabetisches Fußsyndrom; SD: Standardabweichung; WHR: Waist-Hip-Ratio.

	Gesamtstichprobe (n = 55 518)			Typ-2-Diabetes n = 8 188 (14,7%)		
	Typ-1-Diabetes n = 277 (0,5%)		MW (SD)	n	%	MW (SD)
	n	%				
Jahre seit Erstdiagnose, n = 7 944			20,84 (13,2)			7,8 (6,8)
BMI, n = 8 316			27,24 (5,6)			29,9 (5,6)
Untergewicht (%)	8	3,0		20	0,3	
Normalgewicht (%)	90	33,5		1 347	16,7	
Übergewicht (%)	97	36,1		3 170	39,4	
Fettleibigkeit (%)	74	27,5		3 510	43,6	
Hüftumfang, n = 7 519			104,5 (14,2)			111,1 (13,3)
WHR, n = 7 501			0,9 (0,1)			0,9 (0,1)
HbA <sub>1c</sub> (%), n = 7 111			7,4 (1,4)			6,9 (1,2)
LDL-Cholesterin (mg/dl), n = 5 663			119,3 (36,2)			129,2 (39,5)
HDL-Cholesterin (mg/dl), n = 5 631			61,7 (26,7)			55,0 (38,1)
Gesamtcholesterin (mg/dl), n = 7 249			201,0 (46,5)			213,6 (45,1)
Triglyzeride (mg/dl), n = 6 479			131,0 (96,5)			195,0 (125,7)
Systolischer Blutdruck (mmHg), n = 8 194			129,6 (18,3)			140,6 (18,3)
Diastolischer Blutdruck (mmHg), n = 8 194			78,8 (9,8)			81,3 (9,9)
Mikroalbuminurie (%), n = 6 370	53	27,2		1 228	19,9	
<b>Anzahl der diabetischen Folgeerkrankungen<sup>a</sup></b>						
• Keine	137	49,5		4 112	50,2	
• Eine	54	19,5		2 053	25,1	
• Zwei	34	12,3		963	11,8	
• Drei	21	7,6		540	6,6	
• Vier	12	4,3		266	3,3	
• Fünf oder mehr	19	6,9		254	3,1	

Gesamtstichprobe n = 55 518

<sup>a</sup> Folgende Diagnosen wurden als diabetische Folgeerkrankungen gezählt: Hypoglykämie, Retinopathie, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Mikroalbuminurie, Nierenerkrankung (Nephropathie), Neuropathie

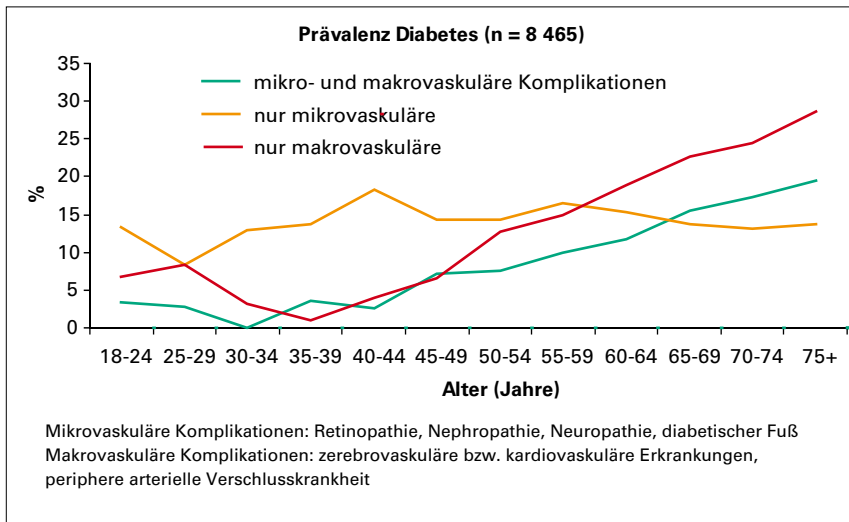


Abbildung 3. Prävalenz von mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus nach Alter (Arztangaben).

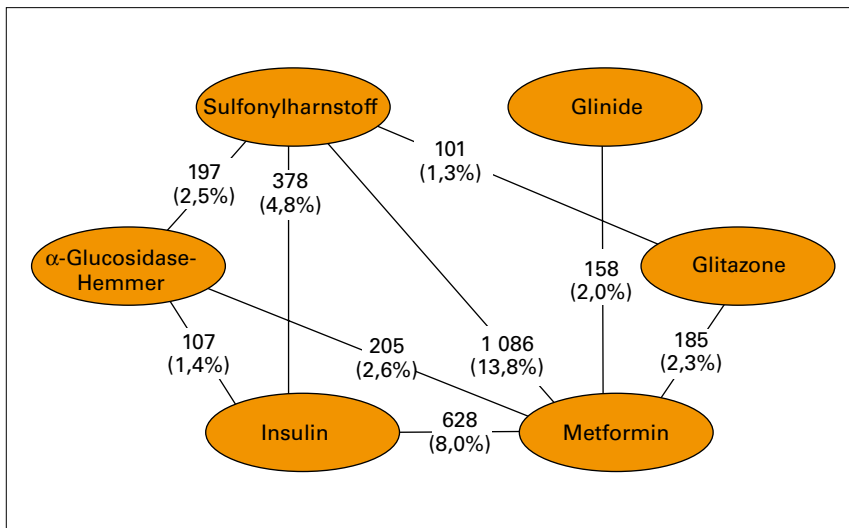


Abbildung 4. Häufige Zweierkombinationen bei der Verordnung von Antidiabetika ohne Berücksichtigung weiterer Verordnungen von drei oder mehr Antidiabetika (Typ-2-Diabetiker).

### Medikamentöse Therapie

Insgesamt erhielten 6,8% der Patienten keinerlei antidiabetische Behandlung, und 13,5% wurden ausschließlich mit nichtmedikamentösen Verfahren (Diät und Bewegungstherapie) behandelt. 6 143 Typ-1- und Typ-2-Diabetiker (75,3%) wurden medikamentös behandelt. Tabelle 2 beschreibt die Details der Therapie (orale Antidiabetika bzw. Insulintherapie) nach Diabetestyp. Auffallend ist, dass auch einige als Typ-1-Diabetiker klassifizierte Patienten mit oralen Antidiabetika behandelt wurden. Die medikamentös behandel-

ten Diabetiker erhielten am häufigsten Sulfonylharnstoffe (27,3% aller Diabetiker), Insulin (28,8%), Metformin (38,4%),  $\alpha$ -Glucosidase-Hemmer (6,9%), Glinide (3,9%) und Glitazone (3,6%).

2 420 Patienten (28,6%) erhielten eine Kombinationstherapie (mit und ohne Insulin). Hiervon erhielten 2 051 (25,1%) eine Zweierkombination, 342 (4,2%) eine Dreierkombination und 23 (0,3%) eine Viererkombination (vier Patienten erhielten Fünfer- oder Sechserkombinationen). Die Zweierkombinationen, die häufiger als in 1% eingesetzt wurden, sind in Abbildung

4 dargestellt. Bei den Dreierkombinationen wurde die Kombination aus Metformin + Sulfonylharnstoff +  $\alpha$ -Glucosidase-Hemmer bei 77 Patienten (0,9%), aus Sulfonylharnstoff + Insulin + Metformin bei 150 Patienten (1,8%) sowie aus Sulfonylharnstoff + Metformin + Glitazonen bei 57 Patienten (0,7%) eingesetzt. Alle anderen Kombinationen lagen unter 0,5%.

### Medikamentöse Therapie in Abhängigkeit von mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen

In Ergänzung zum Überblick in Tabelle 2 zeigt Tabelle 3, dass Patienten ohne mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen in 29,8% der Fälle keine medikamentöse Behandlung erhielten. Patienten, die ausschließlich mikrovaskuläre Komplikationen aufwiesen, waren seltener (12,6%) medikamentös unbehandelt als Patienten mit ausschließlich makrovaskulären Komplikationen (31,6%). Die höchste Behandlungintensität wurde Patienten zuteil, die beide Komplikationsformen aufwiesen (unbehandelt nur 9,2%).

Im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen wurde Insulin sowohl bei mikro- (Odds-Ratio [OR] 4,1) als auch makrovaskulären Komplikationen (OR 1,3, also mit deutlich geringerer Häufigkeit) sowie bei deren Kombination (OR 6,4) deutlich häufiger eingesetzt. Für alle anderen Antidiabetika fand sich bei Patienten mit Komplikationen keine erhöhte Verschreibungshäufigkeit. Die neuen Präparategruppen Glinide und Glitazone wurden bei Vorliegen von makrovaskulären Komplikationen (allein bzw. im Kombination mit mikrovaskulären Kombinationen) tendenziell weniger häufig eingesetzt.

### Einstellung

Der mittlere  $HbA_{1c}$ -Wert lag bei 7,4 (95%-Konfidenzintervall 7,3–7,6) bei Typ-1-Diabetikern bzw. 6,9 (6,86–6,92) bei Typ-2-Diabetikern. Zwischen Männern und Frauen fanden sich im Mittel nur marginale Unterschiede. Bei kategorialer Betrachtung unterschritten 60,4% der Patienten den  $HbA_{1c}$ -Wert < 7,0% (und 40,2% unterschritten den Zielwert < 6,5%). Jeder sechste Patient hatte allerdings eine

## PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

Tabelle 2. Therapie des Diabetes mellitus nach Diabetestyp bzw. nach Vorliegen von Komplikationen. MAC: makrovaskuläre Komplikationen; MIC: mikrovaskuläre Komplikationen (Details s. Legende zu Tabelle 3); OAD: orale Antidiabetika.

	Diabetiker gesamt (n = 8 465)		Typ-1-Diabetiker (n = 277)		Typ-2-Diabetiker (n = 8 188)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Diabetiker gesamt<sup>a</sup></b>	8 162		263		7 899	
OAD (kein Insulin)	3 709	45,4	9	3,4	3 700	46,8
Kombination von OAD	1 451	17,8	3	1,1	1 448	18,3
Kombination OAD + Insulin	969	11,9	27	10,3	942	11,9
Insulin inkl. intensivierter Therapie (keine OAD)	1 465	18,0	205	78,0	1 260	16,0
Intensivierte Insulintherapie (keine OAD)	497	6,1	99	37,6	398	5,0
<b>Diabetiker ohne MIC und ohne MAC</b>	4 135		135		4 000	
OAD (kein Insulin)	2 044	49,4	7	5,2	2 037	50,9
Kombination von OAD	786	19,0	3	2,2	783	19,6
Kombination OAD + Insulin	317	7,7	9	6,7	308	7,7
Insulin inkl. intensivierter Therapie (keine OAD)	541	13,1	106	78,5	435	10,9
Intensivierte Insulintherapie (keine OAD)	177	4,3	47	34,8	130	3,3
<b>Diabetiker mit ausschließlich MIC</b>	1 188		71		1 117	
OAD (kein Insulin)	464	39,1	1	1,4	463	41,5
Kombination von OAD	214	18,0	0	0,0	214	19,2
Kombination OAD + Insulin	236	19,9	8	11,3	228	20,4
Insulin inkl. intensivierter Therapie (keine OAD)	338	28,5	60	84,5	278	24,9
Intensivierte Insulintherapie (keine OAD)	130	10,9	33	46,5	97	8,7
<b>Diabetiker mit ausschließlich MAC</b>	1 675		17		1 658	
OAD (kein Insulin)	794	47,4	0	0,0	794	47,9
Kombination von OAD	247	14,8	0	0,0	247	14,9
Kombination OAD + Insulin	147	8,8	2	11,8	145	8,8
Insulin inkl. intensivierter Therapie (keine OAD)	205	12,2	9	52,9	196	11,8
Intensivierte Insulintherapie (keine OAD)	48	2,9	3	17,7	45	2,7
<b>Diabetiker mit MIC und MAC</b>	1 164		40		1 124	
OAD (kein Insulin)	407	35,0	1	2,5	406	36,1
Kombination von OAD	204	17,5	0	0,0	204	18,2
Kombination OAD + Insulin	269	23,1	8	20,0	261	23,2
Insulin inkl. intensivierter Therapie (keine OAD)	381	32,7	30	75,0	351	31,2
Intensivierte Insulintherapie (keine OAD)	142	12,2	16	40,0	126	11,2

<sup>a</sup> Grundgesamtheit sind Diabetiker mit valider Diabetesmedikationsangabe im Arztbogen (keine Medikation, Glucosidasehemmer, Sulfonylharnstoffe, Metformin, Glinide, Glitazone, Insulin, intensivierte Insulintherapie).

sehr schlechte Einstellung ( $HbA_{1c}$  8,0–8,9: 9,0%;  $HbA_{1c}$  9,0–9,9: 3,6%;  $HbA_{1c} \geq 10,0$ : 2,6%). Der Anteil der Patienten, die die Zielwerte von 7,0% bzw. 6,5% überschritten, wird in Abbildungen 5a und 5b – jeweils differenziert nach Alter und Geschlecht – veranschaulicht. Dabei wird deutlich, dass vor allem die jungen (Typ-1-)

Diabetiker von erhöhten  $HbA_{1c}$ -Werten betroffen waren, sich aber auch ein weiterer Gipfel bei Männern und Frauen im mittleren Alter darstellte. Dagegen war die Einstellung im höheren Alter (ab 60 Jahren) deutlich besser. Mit zunehmender Diabetesdauer wurden in allen Altersgruppen höhere  $HbA_{1c}$ -Werte bestimmt.

## DISKUSSION

In Übereinstimmung mit früheren Hausarztstudien, wie z.B. der HYDRA-Studie [8, 9], bestätigt sich in der DETECT-Studie die hohe Prävalenz des Diabetes mellitus in der primärärztlichen Versorgung. So wurde im Jahr 2001 bei Verwendung sehr ähnlicher

Tabelle 3. Verschreibungsläufigkeit der verschiedenen Antidiabetika nach Vorliegen von mikro- (MIC) oder makrovaskulären Komplikationen (MAC) bei Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetikern. CI: Konfidenzintervall; OR: Odds-Ratio.

	Alle Diabetiker (n = 8 465) %	Keine MIC oder MAC <sup>a</sup> (n = 4 319) %	Nur MIC (n = 1 209) %	Nur MAC (n = 1 747) %	MIC + MAC (n = 1 190) %
			vs. Referenz OR [95%-CI]	vs. Referenz OR [95%-CI]	vs. Referenz OR [95%-CI]
Antidiabetika gesamt	75,3	70,2	3,02 [2,51 ; 3,63]	0,98 [0,86 ; 1,11]	4,49 [3,63 ; 5,54]
Glucosidasehemmer	6,9	6,6	1,1 [0,86 ; 1,41]	0,95 [0,75 ; 1,2]	1,08 [0,84 ; 1,4]
Sulfonylharnstoffe	27,3	25,9	1 [0,86 ; 1,15]	0,89 [0,78 ; 1,02]	1,16 [1,01 ; 1,34]
Insulin (auch intensivier- te Therapie)	28,8	19,9	4,06 [3,54 ; 4,67]	1,3 [1,13 ; 1,51]	6,38 [5,52 ; 7,38]
Metformin	38,4	39,4	1,05 [0,92 ; 1,2]	0,85 [0,75 ; 0,96]	0,98 [0,86 ; 1,13]
Glinide	3,9	3,9	1,27 [0,94 ; 1,73]	0,83 [0,61 ; 1,13]	0,81 [0,57 ; 1,15]
Glitazone	3,6	3,8	1,23 [0,9 ; 1,69]	0,69 [0,48 ; 0,98]	0,92 [0,64 ; 1,32]
<b>Zahl der verschiedenen Antidiabetika</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>vs. keine Antidiabetika OR [95%-CI]</b>	<b>vs. keine Antidiabetika OR [95%-CI]</b>	<b>vs. keine Antidiabetika OR [95%-CI]</b>
Keines <sup>a</sup>	24,7	29,8	12,6	31,6	9,2
Eines	45,6	43,5	2,78 [2,29 ; 3,37]	44,9	50,2
Zwei	25,1	23,5	3,19 [2,59 ; 3,93]	19,8	32,0
Drei	4,2	2,9	4,95 [3,52 ; 6,96]	3,6	7,9
Vier oder mehr	0,3	0,3	6,07 [2,27 ; 16,22]	0,1	0,7

<sup>a</sup> Referenz (OR = 1,0)

Mikrovaskuläre Komplikationen: Vorliegen einer oder mehrerer der folgenden Arzt Diagnosen: Retinopathie, Neuropathie, diabetischer Fuß, Nephropathie

Makrovaskuläre Komplikationen: Vorliegen einer oder mehrerer der folgenden Arzt Diagnosen: zerebrovaskuläre bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen, periphere Verschlusskrankheit

Odds-Ratios aus logistischer Regression (kontrolliert nach Alter und Geschlecht) zeigen die Assoziationsstärke zwischen dem jeweiligen Komplikationsstatus und der Verschreibungshäufigkeit der einzelnen Antidiabetikaklassen (obere Hälfte) bzw. der Anzahl der verschriebenen Antidiabetikaklassen (untere Hälfte)

Erhebungsinstrumente eine Prävalenz des Diabetes von 15,6% dokumentiert [9].

Noch vor wenigen Jahren erhielt etwa ein Drittel der Diabetiker keinerlei bzw. nur nichtmedikamentöse Therapie (Bundesgesundheitsurvey 1998: keine Behandlung 17%, nur Diät: 13% [6]; Hausarztstudie Marbach/Neckar: 32% [19]; HYDRA: 32,4% [9]). Im Vergleich dazu wurde in DETECT eine deutliche Steigerung der Behandlungs-raten dokumentiert (keine oder nichtmedikamentöse Therapie in nur 20,3% der Fälle). Nicht nur die Rate der behandelten Patienten, sondern auch die Behandlungsintensität nahm zu. So wurde ein höherer Anteil an Kombinationstherapie dokumentiert (Zweierkombinationen 25,1% in DETECT vs. 16,8% in HYDRA) [9]. Während der Anteil der Sulfonylharnstoffe gleich blieb (27,3% vs. 27,0% in HYDRA), wurden sowohl Metformin (38,4% vs. 20,3%) als auch Insulin (28,8% vs. 23,4%) deutlich häufiger eingesetzt [9]. Die Daten können dahingehend interpretiert werden, dass die Notwendigkeit eines frühzeitigen Insulineinsatzes bzw. einer verstärkten antidiabetischen Behandlung durch Kombination zweier Wirkprinzipien verstärkt gesehen wird [20]. Auch die seit 2002 gültigen Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) betonen die Sinnhaftigkeit einer frühzeitigen Kombination von oralen Antidiabetika bzw. von Insulin und Metformin zum Erreichen des HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts [21]. Interessanterweise nahm auch die Kombination von Sulfonylharnstoffen und Metformin zu (13,8% vs. 8,6% in HYDRA), was nicht unkritisch ist: In der UKPDS-Studie verbesserte

PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

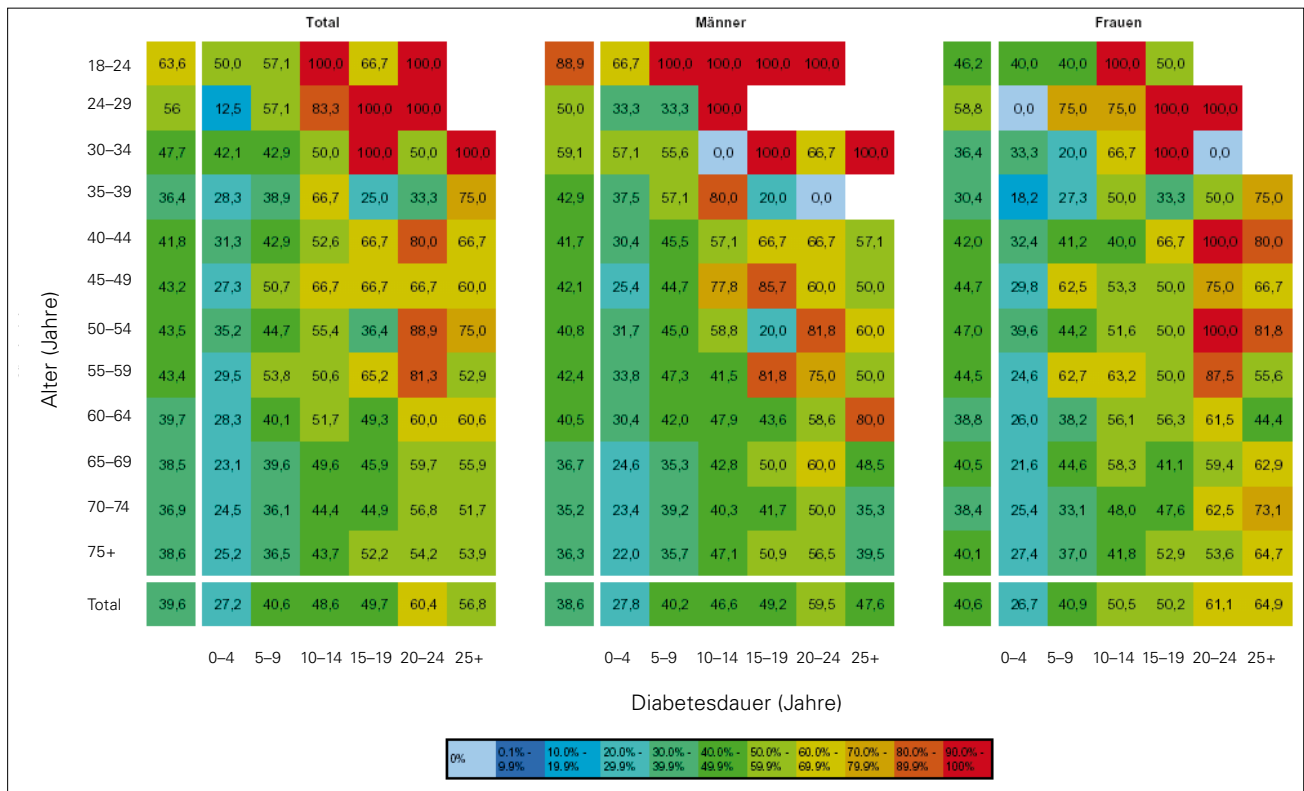


Abbildung 5a. Häufigkeit eines  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  nach Alter, Geschlecht und Diabetesdauer ( $n = 6\ 804$ ).

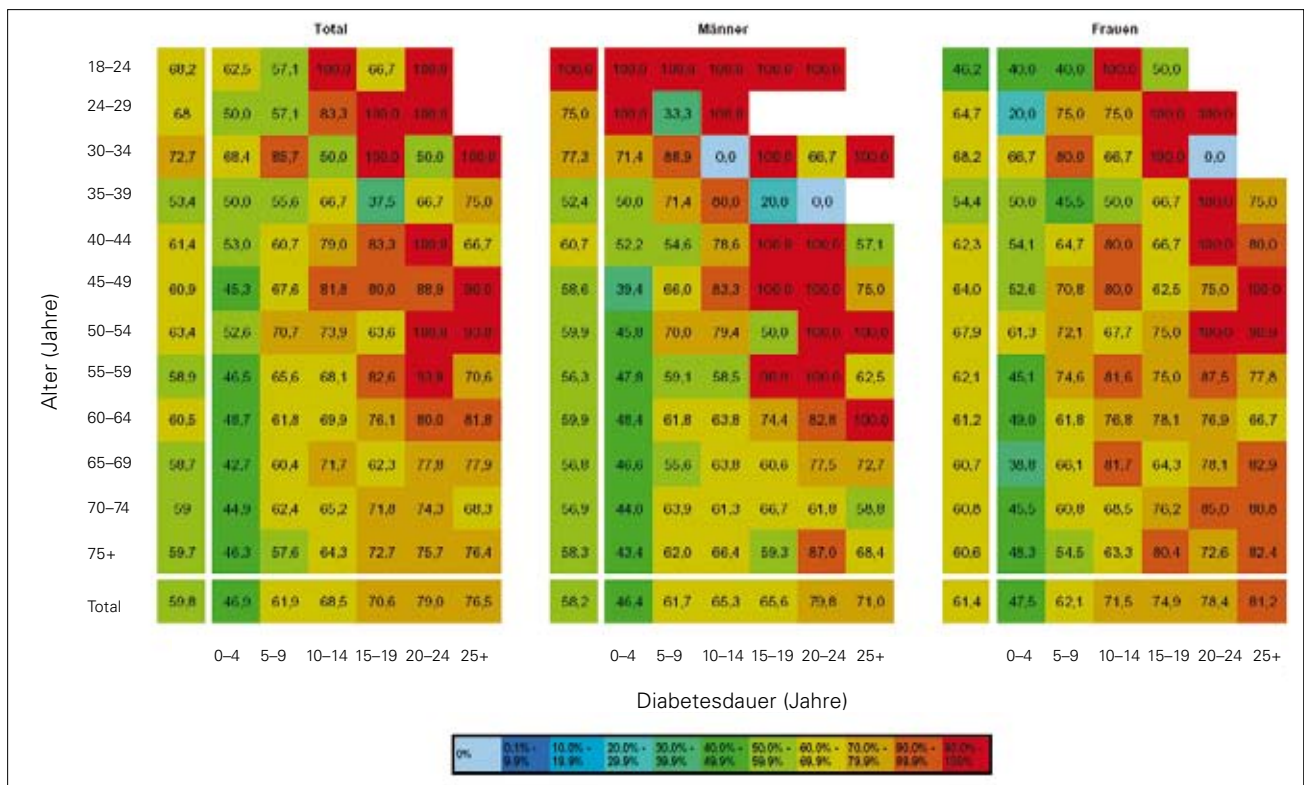


Abbildung 5b. Häufigkeit eines  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  nach Alter, Geschlecht und Diabetesdauer ( $n = 6\ 804$ ).



die Kombination von Glibenclamid und Metformin zwar die Einstellung, war aber mit einer Verdoppelung diabetesassoziierter Todesfälle belastet [22]. Auch spätere Studien berichteten über negative Endpunktdaten der Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin [23, 24]. Die Kombination von Insulin mit Sulfonylharnstoffen wurde in der vorliegenden Studie wie auch in HYDRA selten genannt (4,8% vs. 3,2% in HYDRA). Dies ist überraschend, da sie sich in einer Reihe von Studien in den vergangenen 2 Dekaden bewährt hatte [25] und als einfache, patientengerechte „Einstiegstherapie“ in die Insulinbehandlung bei Sulfonylharnstoffversagen gilt. In einer Auswertung der UKPDS-Studie wurde gezeigt, dass in der Langzeittherapie unter der Kombination von Sulfonylharnstoffen (Chlorpropamid bzw. Glipizid) mit Insulin ein signifikant niedrigerer HbA<sub>1c</sub>-Wert als unter Insulinmonotherapie erreicht wurde [26]. Dreifachkombinationen wurden nach unserer Erhebung nur selten verwendet, obwohl mittlerweile auch Zulassungen für eine solche Therapie vorliegen, z.B. für die orale Dreifachkombination von Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoffen.

Im Vergleich zu früheren Erhebungen [9] nahm die Behandlungsintensität bei mikrovaskulären Komplikationen im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen zu, bei solchen mit makrovaskulären Komplikationen (wenn allein vorliegend) jedoch nicht. Auch dies ist als Verbesserung zu werten, jedenfalls im Hinblick auf die verfügbaren Endpunktstudien: Bei guter Einstellung des Blutzuckers ließ sich sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern die Rate der mikrovaskulären Komplikationen signifikant senken, nicht aber die Rate der makrovaskulären Komplikationen [27, 28]. Die jüngst berichtete Reduktion von Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt bei Typ-2-Diabetikern mit vorbestehenden makrovaskulären Erkrankungen ist nur durch einen a posteriori definierten, sekundären Endpunkt belegt und bedarf einer weiteren Bestätigung [29].

Hinsichtlich der Diabeteseinstellung lässt sich als zentraler, wenn auch nicht alleiniger Marker das glykosylierte

Hämoglobin heranziehen. Als Zielwert (bei Überschreiten Intervention erforderlich) wird in den Praxisleitlinien der DDG wie auch den aktuellen Empfehlungen der American Diabetes Association ein HbA<sub>1c</sub> < 7,0% genannt [2, 21]. In der HYDRA-Studie überschritten 65,6% [30] und in der Eingangsstudie des DUTY-Registers [10] 55,5% der Diabetiker mit einer aktuellen Laboruntersuchung diesen Wert. Ähnlich hohe Zahlen wurden jüngst aus den USA berichtet, wonach 63% der Diabetiker einen HbA<sub>1c</sub>-Wert  $\geq$  7,0% hatten [31]. Dass in unserer Studie insgesamt nur 39,6% diesen Zielwert übertrafen, kann als Hinweis auf eine Verbesserung der Situation in Deutschland gesehen werden, dies möglicherweise durch die oben beschriebene intensivere Pharmakotherapie.

#### SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend ergeben sich aus der DETECT-Studie Hinweise, dass sich in den letzten Jahren die Behandlungssituation von Patienten mit Diabetes mellitus verbessert hat. Weniger Patienten bleiben unbehandelt oder erhalten nur diätetische Maßnahmen, und die medikamentöse Therapie scheint im Vergleich zu früher intensiviert zu werden. Die verbesserte durchschnittliche Einstellung des Blutzuckers in diesem umfangreichen Kollektiv gibt zu vorsichtigem Optimismus Anlass. Die vorliegende Querschnitterhebung erlaubt derzeit noch keine Aussagen zur Kausalität bzw. zu Verläufen, wird aber in Kürze durch Langzeituntersuchungen in diesem Kollektiv ergänzt werden.

#### Literatur

1. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen im Jahr 2004. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2005 <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php>, Zugriff am 6. 3. 2006).
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2005;28:4–36.
3. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. Diabetes Metab Rev 1987;3:463–524.
4. Michaelis D, Jutzi E. Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1960–1987. Z Klin Med 1991;46:59–64.
5. Hauner H. Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr 1998;123: 777–82.
6. Thefeld W. Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Gesundheitswesen 1999;61:85–9.
7. Palitzsch K, Nusser J, Arndt H, et al. Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt – eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA<sub>1c</sub>-Analyse. Diabetes Stoffw 1999;8:189–200.
8. Wittchen H-U, Krause P, Höfler M, et al. Ziel, Design und Methodik der „Hypertension and Diabetes Risk Screening and Awareness“- (HYDRA)-Studie. Fortschr Med 2003;121:2–11.
9. Lehnert H, Wittchen HU, Pittrow D, et al. Prävalenz und Pharmakoepidemiologie des Diabetes mellitus in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr 2005;130:323–8.
10. Krone W, Böhm M, Wöhrmann A, et al. Erhebung und Verbesserung der Behandlungssituation von Patienten mit Diabetes mellitus. Das DUTY-Register. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2004;47:540–6.
11. Clade H. Diabetes mellitus: Erhebliche Fortschritte bei der Versorgung. Dtsch Ärztebl 2005;102: A-2526.
12. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Gutachten 2005: Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. Bonn: Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, 2006 (<http://www.svr-gesundheit.de/Startseite/Startseite.htm>).
13. Wittchen H-U, Glaesmer H, März W, et al. Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates – the DETECT program. Curr Med Res Opin 2005;21:619–29.
14. Böhler S, Schamagel H, Freisinger F, et al. Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany. Atherosclerosis 2006;in press (Epub 2006 Mar 20).
15. Pieper L, Wittchen H, Glaesmer H, et al. Kardiovaskuläre Hochrisikokonstellationen in der primärärztlichen Versorgung. DETECT-Studie 2003. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2005;48:1374–82.
16. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models, 2nd edn. London: Chapman & Hall, 1989.
17. Royall R. Model robust confidence intervals using maximum likelihood estimators. Int Stat Rev 1986;54:221–6.
18. Stata Corp. Stata statistical software: release 8.0. College Station: Stata, 2003.
19. Rothenbacher D, Ruter G, Saam S, et al. Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Ergebnisse aus 12 Hausarztpraxen. Dtsch Med Wochenschr 2002;127:1183–7.
20. Mudaliar S, Henry RR. Combination therapy for type 2 diabetes. Endocr Pract 1999;5:208–19.
21. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diabetes Stoffw 2002;11:1–39.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352: 854–65.
23. Fisman EZ, Tenenbaum A, Boyko V, et al. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined glyburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. Clin Cardiol 2001;24:151–8.
24. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, et al. Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. Diabetologia 2000;43:558–60.
25. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. Arch Intern Med 1996;156: 259–64.
26. Wright A, Burden AC, Paisley RB, et al. Sulphonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K.

## PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

- Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). Diabetes Care 2002;25:330–6.
27. 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;329:977–86.
28. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703–13.
29. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279–89.
30. Pittrow D. Medikamente gegen Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Pharmakoepidemiologische Aspekte bei der Verordnung von Antihypertensiva und Antidiabetika in der primärärztlichen Versorgung in Deutschland. Aachen: Shaker; 2005.
31. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 2004;291:335–42.

**Korrespondenzanschrift***Priv.-Doz. Dr. med. David Pittrow**Institut für Klinische Pharmakologie**Medizinische Fakultät**TU Dresden**Fiedlerstraße 27**01307 Dresden**Telefon (+49/351) 458-2815**Fax -4341**E-Mail: david.pittrow@**mailbox.tu-dresden.de*