

**Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen
eingereicht von Prof. Dr. med. M. A. Nauck**

Aus dem Diabeteszentrum Bad Lauterberg
Bad Lauterberg im Harz

**Führen Leitlinienempfehlungen zur Polypharmazie bei Patienten mit
Typ 1- und Typ 2- Diabetes?**

Eine Quantitätsanalyse von Medikamentenverordnungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Svenja Bauer

aus Steinfurt

Göttingen 2014

Die vorliegende Dissertation ist in der Zeit von November 2011 bis Februar 2014 an der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen im Diabeteszentrum Bad Lauterberg entstanden.

Dekan: Prof. Dr. rer.nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. A. Nauck

II. Berichterstatter/ -in: Prof. Dr. med. W. Himmel

III. Berichterstatter/ -in: Prof. Dr. med. D. Raddatz

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrundidee der Studie.....	1
1.2 Problematik der Polypharmazie.....	1
1.3 Ziele der Studie	3
2. Patienten und Methodik	5
2.1 Datenerfassung und Datenschutz	5
2.2 Patientendaten.....	6
2.3 Überprüfung der Verordnungen.....	7
2.4 Statistische Analyse	7
3. Ergebnisse	8
3.1 Kollektivbeschreibung	8
3.1.1 Alter.....	8
3.1.2 Geschlechterverteilung	8
3.1.3 Body-Mass-Index.....	8
3.1.4 Diabetesdauer	8
3.1.5 HbA _{1c}	9
3.1.6 Folge und Begleiterkrankung	10
3.2 Medikamentöse Therapiekonzepte.....	12
3.2.1 Antihyperglykämische Therapie	12
3.2.2 Antihypertensive Therapie.....	13
3.2.3 Therapie der Lipidstoffwechselstörungen, Depressionen, Schmerzen	13
3.2.4 Gesamte medikamentöse Therapie.....	13
3.3 Anzahl der Verordnungen im Vergleich Typ 1- und Typ 2-Diabetes	15
3.3.1 Anzahl der Wirkstoffe und Dosen/Häufigkeitsverteilungen	15
3.3.2 Anzahl der Tabletten und Injektionen/ Häufigkeitsverteilung	17
3.4 Prädiktoren der Anzahl der verordneten Wirkstoffe	18
3.5 Überprüfung der Verordnungen.....	20
4. Diskussion	22
4.1 Interpretation der Medikamentenverordnungen	22
4.2 Grenzen des Kollektivs.....	23
4.3 Überprüfung der Verordnungen.....	25
4.4 Multimedikation und medikamentöse Risiken.....	26

4.5	Multimedikation und Adhärenz des Patienten.....	30
4.6	Schlussfolgerungen.....	31
5.	Zusammenfassung.....	32
5.1	Ziel der Studie.....	32
5.2	Patienten und Methodik.....	32
5.3	Ergebnisse	32
5.4	Schlussfolgerungen.....	33
6.	Anhang.....	34
7.	Literaturverzeichnis	39

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
Aldosteronantag.	Aldosteronantagonisten
AT ₁ -Blocker	Angiotensin-Blocker
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
Calciumantag.	Calciumantagonisten
CSII	kontinuierliche subkutane Insulininfusion
CT	konventionelle Insulintherapie
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DPP-4-Hemmer	Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	high-density lipoprotein
Herz-Gefäß-Med.	Herz-Gefäß-Medikamente
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	low-density lipoprotein
OAD	orale Antidiabetika
Tab.	Tabelle
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
usw.	und so weiter
Vasodil.	Vasodilatoren
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
α-Glukos.-Inh.	alpha-Glukosidase Inhibitoren
α-Mim.	alpha Mimetika

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der untersuchten Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes.	9
Tabelle 2: Folge- und Begleiterkrankungen der untersuchten Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes.	11
Tabelle 3: Antihyperglykämisches Therapiekonzept der untersuchten Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes.	12
Tabelle 4: Anzahl verschiedener Medikamente und Medikamentendosierungen insgesamt.	14
Tabelle 5: Gegenüberstellung der Verordnungen bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes und die Empfehlungen durch einschlägige Leitlinien.	21

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verschreibungskaskade nach Rochon und Gurwitz.	2
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Anzahl verordneter Wirkstoffe bzw. Medikamentendosen pro Tag bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes.	16
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Anzahl verordneter Tabletten bzw. Injektionen bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes.	17
Abbildung 4: Regressionsanalyse zwischen der individuell diagnostizierten Anzahl von typischen Folge- und Begleiterkrankungen bzw. des Alters und der Anzahl verordneter Wirkstoffe bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes.	19
Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Patienten mit Typ 1- und Typ 2- Diabetes, die die unterschiedlichen Definitionen von Polypharmazie erfüllen.	24
Abbildung 6: Auswirkungen und Risiken von Multimedikation.	29

1. Einleitung

1.1 Hintergrundidee der Studie

Patienten mit Diabetes mellitus benötigen häufig Medikamente, um die durch ihre Krankheit bedingte Hyperglykämie zu kontrollieren (Inzucchi et al. 2012). Neben der antihyperglykämischen Therapie hat die medikamentöse Behandlung der typischen Diabetes- Folge- und Begleiterkrankungen wie zum Beispiel der koronaren Herzkrankheit (Haffner et al. 1998, Schramm et al. 2011) einen großen Stellenwert in der optimalen Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus. Prognose bestimmend sind neben den Akutkomplikationen wie der Hypo- und Hyperglykämie die Langzeitkomplikationen. Vor allem kardiovaskuläre Ereignisse sind verantwortlich für die eingeschränkte Prognose (Roper et al. 2002). Die Hyperglykämie gilt als eigenständiger Hauptrisikofaktor der koronaren Herzkrankheit. So hat beispielsweise ein Patient mit Diabetes ein ungefähr gleich hohes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleben, wie ein Patient ohne Diabetes, der bereits ein kardiovaskuläres Ereignis durchgemacht hat (Haffner et al. 1998). Prognose-verbessernd für Typ 1- und Typ 2-Diabetes-Patienten ist die Minimierung des Risikoprofils, und zwar für das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Zum einen erfolgt dies über einen optimal eingestellten Glukosestoffwechsel (Reichard et al. 1993, Ohkubo et al. 1995, Stratton et al. 2000), zum anderen über die Therapie der typischen Diabetes- assoziierten Folge- und Begleiterkrankungen. Demzufolge ist ein komplexes Therapiemanagement eines Patienten mit Diabetes mellitus mit entsprechend hoher Anzahl an verordneten Medikamenten zu erwarten.

1.2 Problematik der Polypharmazie

Die Verordnung von vielen verschiedenen Arzneimitteln ist aus unterschiedlichen Gründen bedenklich und birgt möglicherweise ein ernstzunehmendes gesundheitliches Risiko. Vor allem der demographische Wandel hat dazu geführt, dass die Thematik der Multimedikation in der heutigen Gesellschaft immer präsenter wird. Die Leitliniengruppe Hessen in Zusammenarbeit mit der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedi-

zin und Familienmedizin) brachte Anfang des Jahres 2013 eine Leitlinie heraus, die sich mit dem Thema der Multimedikation beschäftigt und den Hausärzten Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten geben soll (Leitliniengruppe Hessen Multimedikation 2013). Eine klare Definition, ab wann man von Multimedikation oder Polypharmazie sprechen kann, gibt es derzeit nicht. Jedoch gilt als unumstritten, dass Multimedikation das Risiko für das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, potenzieller Arzneimittelinteraktionen und Medikationsfehlern sowohl auf Seiten des Patienten als auch des behandelnden Arztes erhöht (Hajjar et al. 2007, Steinmann 2007, Agostini et al. 2004). Durch die Einnahme vieler Medikamente gleichzeitig treten häufig unspezifische Beschwerden wie z.B. Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen auf, deren Ursachen oftmals nur schwer zu erkennen sind. Die Nebenwirkungen werden als solche verkannt und in der Folge werden weitere Arzneimittel verschrieben. Hier spricht man auch von der sogenannten Verschreibungskaskade (Rochon und Gurwitz 1997).

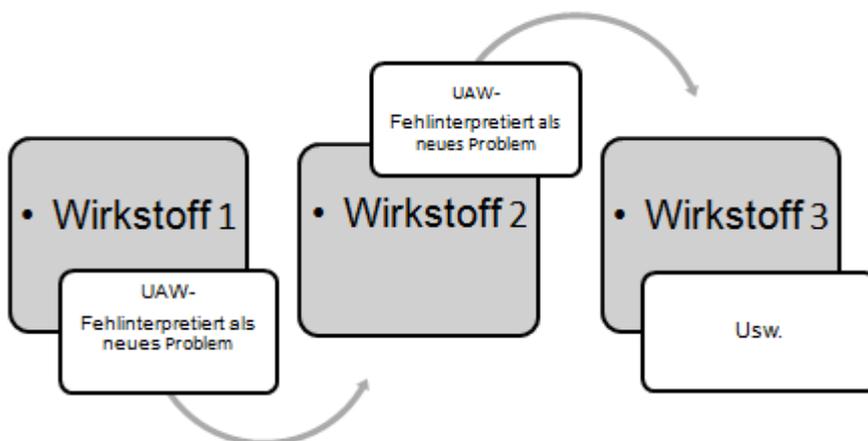


Abbildung 1: Verschreibungskaskade nach Rochon und Gurwitz, modifiziert nach Leitliniengruppe Hessen Multimedikation, erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. Schubert, Leiterin der PMV-Forschungsgruppe

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Problematik der Multimedikation ist das Verhalten der Patienten. Es gibt eindeutige Anhaltspunkte dafür, dass mit steigender Anzahl der verordneten Medikamente und der Komplexität des Therapiekonzeptes die Therapieadhärenz der Patienten sinkt (Osterberg und Blaschke. 2005, Grant et al. 2003, Cramer 2004). Zum einen zweifeln die häufig unzureichend informierten Patienten daran, ob

eine derart große Anzahl an Medikamenten letztendlich hilfreich ist, Diabetes- assoziierte Komplikationen wie beispielsweise Myokardinfarkt oder Apoplex zu vermeiden oder zu verzögern. (Okuno et al. 2001). Ausgehend von dem fehlenden Krankheitsverständnis stellen die Patienten den Nutzen eines umfangreichen Therapiekonzeptes in Frage, besonders weil ein Großteil dieser Medikamente die Therapie von Langzeitfolgeerkrankungen adressiert, die eine jahrelange konsequente und kontinuierliche Verabreichung erfordern. Zum anderen hegen einige der Patienten vielleicht Bedenken gegen eine derart intensive pharmakologische Behandlung, weil sie mögliche Risiken als Konsequenz der Multimedikation sehen. Auch werden die Therapiepläne mit zunehmender Anzahl an Verordnungen immer komplizierter, wodurch sich besonders die älteren Patienten schnell überfordert fühlen könnten mit einer korrekten Einnahme. All die genannten Gründe führen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer eingeschränkten Therapie-Adhärenz, die sich wiederum schlecht auf die Prognose der Patienten auswirken könnte.

1.3 Ziele der Studie

Gründliche literarische Recherchen haben ergeben, dass es bislang keine aktuellen systematischen Erhebungen gibt, wie viele Wirkstoffe, Tabletten, Injektionen, Inhalationen und Medikamenten-Pflaster sowie Medikamenten-Dosen insgesamt pro Tag typischer Weise bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes verordnet werden. Derartige Werte wären interessant, um die individuelle Belastung der Patienten, bedingt durch ihre Therapiepläne, besser einschätzen zu können. (Grant et al. 2003, van Bruggen et al. 2009) Um eine allgemein gültige Aussage über die üblichen Verordnungsvolumina bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes treffen zu können, ist es von besonderem Interesse zu überprüfen, wie viele dieser Medikamenten-Verordnungen in Anlehnung an die entsprechenden, aktuellen Leitlinien bezüglich der Therapie des Typ 1- und Typ 2-Diabetes (Böhm et al. 2012, Matthaai et al. 2009), der arteriellen Hypertonie (Deutsche Hochdruckliga 2008), der Herzinsuffizienz (Leitlinie der chronischen Herzinsuffizienz 2010), der koronaren Herzkrankheit (Leitlinie der chronischen KHK 2006) als unverzichtbar angesehen werden müssen.

Ziel dieser Studie war es, anhand einer sorgfältigen und umfangreichen retrospektiven Erhebung bei einem repräsentativen Patientenkollektiv aus Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes (während ihres Aufenthaltes in einer spezialisierten Diabetes-Klinik)

1. eine genaue qualitative und quantitative Aufschlüsselung über die typischen Medikamentenverordnungen bei Patienten mit Diabetes mellitus zu geben.
2. die Verordnungen auf Übereinstimmung mit den Empfehlungen der entsprechenden Leitlinien zu überprüfen.

Diese quantitative Erfassung typischer Medikamenten-Verordnungen bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes könnte helfen, Referenzzahlen vorzulegen, die Grundlage der fachlichen Diskussion sein könnten, mit wie vielen Medikamenten der typische Diabetes-Patient im Durchschnitt konfrontiert ist und wie viele dieser Verordnungen im Hinblick auf den Therapie-Nutzen, aber auch auf die möglichen Risiken der Multimedikation als angemessen angesehen werden müssen.

2. Patienten und Methodik

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie, die sich mit der Erhebung der Medikation bei einer repräsentativen Kohorte aus Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes beschäftigt. Die Patientendaten stammen aus dem Diabeteszentrum Bad Lauterberg, einer auf die Behandlung von Diabetes mellitus spezialisierten Fachklinik.

2.1 Datenerfassung und Datenschutz

Im Hinblick auf Patientenstudien enthält der Behandlungsvertrag für alle Patienten des Diabeteszentrums Bad Lauterberg die Erhebung des Einverständnisses zur Auswertung erhobener patientenbezogener Daten im Rahmen des Qualitätsmanagements und von wissenschaftlichen Fragen. In dem Behandlungsvertrag, der von jedem Patienten unterschrieben wurde, hat man den Patienten versichert, dass ihre persönlichen Daten in einer Studien-bedingt erstellten Datenbank "pseudonymisiert" erfasst werden, so dass die Einträge in späteren Stadien der Analyse nicht mehr auf die einzelne Person zurückverfolgt werden können. Grundsätzlich ist zwischen dem Diabeteszentrum Bad Lauterberg und der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität abgesprochen, dass im Hinblick auf diesen Behandlungsvertrag und auf eine entsprechende Datenschutzrichtlinie eine Begutachtung von retrospektiven Studien im Einzelfall nicht notwendig ist. Die Krankenakten der jeweils ersten 150 Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes aus dem Jahr 2011 wurden konsekutiv nach der Reihenfolge der Aufnahmedaten im Diabeteszentrum Bad Lauterberg retrospektiv ausgewertet. Die Diagnose Typ 1- bzw. Typ 2-Diabetes wurde dem Entlassungsbrief entnommen. Eine weitere Überprüfung der Diagnose Typ 1- gegenüber dem Typ 2-Diabetes fand im Rahmen dieser Studie nicht statt. Patienten mit anderen Diabetesformen (Diabetes bei chronischer Pankreatitis, erbliche Diabetesformen, Schwangerschaftsdiabetes usw.) fanden im Rahmen der vorliegenden Auswertung keine Berücksichtigung. Das untersuchte Patientenkollektiv steht repräsentativ ungefähr für 750 Patienten mit Typ 1-Diabetes und 1400 Patienten mit Typ 2-Diabetes, die im Jahre 2011 im Diabeteszentrum in Bad Lauterberg stationär behandelt worden sind. Die Patientendaten wurden aus der Entlassungsakte extrahiert und nach ursprünglicher Erhebung in

einen handschriftlich ausgefüllten Dokumentationsbogen in eine Excel-Datei übertragen. Jeder Patient erhielt einen Code, der in diesen Dateien ausschließlich verwendet wurde. Es gab nur eine Zuordnungsliste, die in einem verschlossenen Umschlag aufbewahrt wurde, bis die Datenbank verifiziert (Stichproben) und geschlossen werden konnte.

2.2 Patientendaten

Die extrahierten Angaben umfassten die allgemeinen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Körperlänge, Körpergewicht, Body-Mass-Index, bekannte Diabetes-Dauer, Diabetestyp usw.), das Vorliegen von Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus (arterieller Hypertonus, Störungen des Lipoproteinstoffwechsels, Adipositas, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Nephropathie, Neuropathie) sowie sonstige Erkrankungen. Weiterhin erfasst wurden auserwählte Laborparameter wie HbA_{1c}, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyceride, Kreatinin, eGFR, Hämoglobin, Albuminausscheidung im Urin, Elektrolyte. Die Patientencharakteristika und wichtigsten Patientendaten sind in Tabelle 1 dargestellt worden. Der Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchung war die umfassende Dokumentation der verordneten medikamentösen Behandlung, eingeteilt in die Anzahl der verordneten Wirkstoffe, der Tabletten, der Injektionen (hauptsächlich Insulin), der inhalativ und der transkutan verabreichten Medikamente. Das Medikament, die Anzahl der Dosen pro Tag und die Art der Verabreichung wurden erfasst und zum einen auf bestimmte Indikationen heruntergebrochen (Diabetestherapie, Blutdrucktherapie, Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schmerzmittel, Mittel gegen Depressionen und sonstige Medikamente) zum anderen zur Gesamtanzahl der täglich verordneten Wirkstoffe und Dosen zusammengefasst. Mit Medikamentendosen ist die Summe der Anzahl der täglich verabreichten Tabletten, Injektionen, Inhalationen, Pflaster gemeint. Bei Patienten mit Insulinpumpentherapie wurde ein zwei-täglicher Wechsel der subkutanen Nadel vorausgesetzt und dies mit ½ Injektion pro Tag in die Auswertung genommen.

2.3 Überprüfung der Verordnungen

Es wurde für jede Verordnung geprüft, inwieweit sie sich mit den national gültigen Leitlinien der Therapie des Typ 1- und Typ 2-Diabetes (antihyperglykämische Therapie: Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft) und der Therapie von Diabetes- assoziierten Folge- und Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie: Leitlinie der Deutschen Hochdruckliga, koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz: Leitlinie "chronische KHK" und "Herzinsuffizienz" der BÄK) rechtfertigen lassen. Für jede Verordnung wurde dokumentiert, ob sie den Empfehlungen der gültigen Leitlinien entsprach oder nicht. Diese Daten wurden als prozentuale Übereinstimmung mit den Leitlinienempfehlungen in den einzelnen Medikamentenklassen und für alle verordneten Substanzen pro Tag insgesamt wiedergegeben (Tab.5).

2.4 Statistische Analyse

Unterschiede zwischen Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes wurden mittels Varianzanalyse (für kontinuierliche Variablen) oder Kontingenztafelanalyse (Fisher´s exakter Test; χ^2 -Test) für kategoriale Variablen ermittelt. Eine lineare Regressionsanalyse wurde verwendet, um eine mögliche Beziehung zwischen dem Alter und der Anzahl der verordneten Wirkstoffe und zwischen der Anzahl der individuell diagnostizierten Folge- und Begleiterkrankungen und der Anzahl der verordneten Wirkstoffe zu beschreiben. Die Varianzanalyse erfolgte mit Statistica 5.0, Statsoft, Hamburg, Deutschland. Die Kontingenztafelanalyse erfolgte mit GraphPad Prism 5.0, GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA.

3. Ergebnisse

3.1 Kollektivbeschreibung

3.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme betrug bei den Patienten mit Typ 2-Diabetes 61 Jahre mit einer Standardabweichung von 12 Jahren. Sie waren im Vergleich zu den Patienten mit Typ 1-Diabetes im Schnitt 10 Jahre älter (Tab. 1).

3.1.2 Geschlechterverteilung

Das Geschlechterverhältnis war bei beiden Patientengruppen ungefähr gleichmäßig mit einem leichten Männerüberschuss bei den Patienten mit Typ 2-Diabetes (Tab. 1).

3.1.3 Body-Mass-Index

Der durchschnittliche Body-Mass-Index der Patienten mit Typ 1-Diabetes betrug 27.3 kg/m² mit einer Standardabweichung von 5.3 kg/m² (Tab. 1). Bei den Patienten mit Typ 2-Diabetes lag der Body-Mass-Index über 30 kg/m² (Tab. 1). Somit waren laut Gewichtsklassifikation der WHO bei Erwachsenen die Patienten nahezu alle übergewichtig oder adipös (WHO 2000).

3.1.4 Diabetesdauer

Die Diabetesdauer lag bei den Patienten mit Typ 2-Diabetes durchschnittlich bei 12 Jahren. Bei den Patienten mit Typ 1-Diabetes lag sie erwartungsgemäß etwas höher, bei 18 Jahren (Tab. 1).

3.1.5 HbA_{1c}

Der HbA_{1c}- Wert lag sowohl bei Patienten mit Typ 1-Diabetes als auch bei Patienten mit Typ 2- Diabetes bei 9% (Tab. 1).

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der untersuchten Patienten mit Typ 1- und Typ 2- Diabetes

Anthropometrische Daten der untersuchten Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes			
	Patienten mit		Signifikanz
	Typ 1-Diabetes	Typ 2-Diabetes	p-Wert
Geschlecht [w/m]	78/77	63/91	0.11
Alter [J]	50 ± 16	61 ± 12	< 0.0001
BMI [kg/m ²]	27.3 ± 5.3	33.7 ± 6.2	< 0.0001
Diabetes-Dauer [J]	18 ± 13	12 ± 11	< 0.0001
HbA _{1c} [%]	9.1 ± 2.0	9.0 ± 1.8	0.85
Therapiekonzept [ja/nein (ja in %)]:			

Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw. χ^2 -Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen)

3.1.6 Folge und Begleiterkrankung

Arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Schlaf-Apnoe-Beschwerden waren deutlich häufiger bei den Patienten mit Typ 2-Diabetes (Tab. 2). In Bezug auf die Folgeerkrankungen litten auch hier mehr Patienten mit Typ 2-Diabetes an den makro- und mikroangiopathischen Komplikationen mit Ausnahme der Retinopathie, die bei Patienten mit Typ 1-Diabetes leicht häufiger zu verzeichnen war (Tab. 2). Insgesamt zeigten beide Kohorten die typischen Merkmale einer klassischen Bevölkerung mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes.

Tabelle 2: Folge- und Begleiterkrankungen bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes

Folge- und Begleiterkrankungen bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes			
	Patienten mit		Signifikanz
	Typ 1-Diabetes	Typ 2-Diabetes	p-Wert
Folgeerkrankungen [ja/nein (ja in %)]:			
Koronare Herzkrankheit	9/146 (5.8)	31/123 (20.1)	0.0002
Periphere arterielle Verschl.- Kr.	7/148 (4.5)	18/136 (11.7)	0.023
Zerebro-vaskuläre Insuffizienz	5/150 (3.2)	11/143 (7.1)	0.13
<i>Jegliche Makroangiopathie</i>	15/140 (9.7)	49/105 (31.8)	< 0.0001
Nephropathie	25/130 (16.1)	41/113 (26.6)	0.027
Geschätzte GFR [ml/min]	77.7 ± 7.9	69.5 ± 16.8	<0.0001
Retinopathie	47/108 (30.3)	37/117 (24.0)	0.25
Neuropathie	68/87 (43.9)	108/45 (70.1)	< 0.0001
Fußsyndrom	3/152 (1.9)	7/147 (4.5)	0.22
Diabetische Kardiomyopathie	0/155 (0.0)	5/149 (3.2)	0.030
<i>Jegliche Mikroangiopathie</i>	84/71 (54.2)	116/38 (75.3)	0.0001
Begleiterkrankungen [ja/nein (ja in %)]:			
Arterielle Hypertonie	102/53 (65.8)	146/8 (94.8)	<0.0001
Herzinsuffizienz	8/147 (5.2)	32/122 (20.8)	<0.0001
Lipidstoffwechselstörung	34/121 (21.9)	67/87 (43.5)	<0.0001
LDL-Cholesterin [mg/dl]	121.0 ± 33.4	107.3 ± 31.6	0.0003
Triglyzeride [mg/dl]	136.2 ± 184.9	222.1 ± 204.9	0.0001
HDL-Cholesterin [mg/dl]	53.7 ± 13.9	41.1 ± 12.7	< 0.0001
Depression	21/134 (13.5)	25/129 (16.2)	0.53
Schlafapnoesyndrom	5/150 (3.2)	24/130 (15.6)	0.0002
Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw. χ^2 - Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen)			

3.2 Medikamentöse Therapiekonzepte

3.2.1 Antihyperglykämische Therapie

Tabelle 3: Antihyperglykämisches Therapiekonzept bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes

Antihyperglykämisches Therapiekonzept bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes				
	Patienten mit			Signifikanz
	Typ 1-Diabetes	Typ 2-Diabetes		p-Wert
Therapiekonzept [ja/nein (ja in %)]:				
OAD	7/148 (4.5)	94/60 (61.0)		< 0.0001
Insulintherapie	155/0 (100.0)	132/22 (85.7)		< 0.0001
Kombinationstherapie	0/155 (0.0)	33/99 (25)		< 0.0001
CT (Mischinsuline)	0/155 (0.0)	21/111 (15.9)		< 0.0001
ICT	117/38 (75.5)	78/54 (59.1)		< 0.0035
CSII	38/117 (24.5)	0/154 (0.0)		< 0.0001

Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw. χ^2 -Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen)

Alle Patienten mit Typ 1-Diabetes wurden mit Insulin behandelt. Die Mehrheit der Patienten mit Typ 2-Diabetes wurde ebenfalls mit Insulin therapiert. Wie erwartet, lag die Anzahl an Insulinpräparaten bei Patienten mit Typ 1-Diabetes ungefähr bei 2 (Tab. 4), von denen 3/4 eine intensivierete Insulintherapie erhielten (Tab. 3). Der beträchtliche Anteil der Patienten mit Typ 1-Diabetes, die eine Insulinpumpentherapie bekamen, reduzierte die Anzahl an Insulinpräparaten auf einen Wert von geringfügig unter 2 (Tab. 4). Bei einer Insulinpumpentherapie wird ausschließlich nur ein Insulinpräparat verwendet. Die Patienten mit Typ 2-Diabetes, die eine Kombinationstherapie aus langwirksamen Insulinpräparaten mit oralen Antidiabetika oder eine konventionelle Insulintherapie mit einem starren Injektionsschema erhielten, reduzierten die Anzahl der täglichen Injektionen auf unter 3 Injektionen pro Tag und lagen so signifikant unter der täglichen Injektionsanzahl bei Patienten mit Typ 1-Diabetes (Tab. 4). Im Gegenzug zum Insulinregime wurden bei über 60 % der Patienten mit Typ 2-Diabetes orale Antidiabetika eingesetzt (im Vergleich zu 4,5% bei Patienten mit Typ 1-Diabetes zusätzlich zur Insulintherapie). Insgesamt war die Verordnung von oralen Antidiabetika bei Patienten mit Typ 2-Diabetes in allen Kategorien (Anzahl der pro Tag verordneten Wirkstoffe, Tabletten, Dosen) signifikant höher (Tab. 4). Man kann, was die antihyperglykämische Therapie

betrifft, zusammenfassend sagen, dass Patienten mit Typ 1-Diabetes zwar einer höheren Anzahl an täglichen Injektionen ausgesetzt sind, dafür aber die Anzahl der täglich verordneten Wirkstoffe und Tabletten signifikant unter den Werten von Patienten mit Typ 2-Diabetes liegen. Die Anzahl der pro Tag verordneten Dosen in der Medikamentenklasse der Antidiabetika insgesamt war in beiden Patientengruppen ähnlich und lag bei zirka 4 Medikamentendosen pro Tag.

3.2.2 Antihypertensive Therapie

Arterielle Hypertonie war bedeutend höher ausgeprägt bei Patienten mit Typ 2-Diabetes. In dieser Gruppe waren über 95% von der Krankheit betroffen (Tab. 2). Folglich wurden auch entsprechend mehr antihypertensive Medikamente verordnet. Die Werte der Patienten mit Typ 2-Diabetes übertrafen in der Anzahl der Wirkstoffe pro Tag, der verschriebenen Tabletten pro Tag und in der Anzahl der verordneten Dosen pro Tag deutlich die der Patienten mit Typ 1-Diabetes (Tab. 4).

3.2.3 Therapie der Lipidstoffwechselstörungen, Depressionen, Schmerzen

Der Gebrauch von Lipid-senkenden Medikamenten war geringfügig höher bei Patienten mit Typ 2-Diabetes (Tab. 4). In Bezug auf die Verschreibung von Antidepressiva, anderen Psychopharmaka und Schmerzmitteln zeichneten sich nur geringe, nicht signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ab.

3.2.4 Gesamte medikamentöse Therapie

Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes war die Anzahl aller Verschreibungen von Arzneimitteln insgesamt höher, im Durchschnitt lagen die Werte bei 8.4 ± 3.0 Wirkstoffen pro Tag, 8.6 ± 3.9 Tabletten pro Tag, 2.6 ± 1.6 Injektionen pro Tag und 11.6 ± 4.5 Medikamentendosen pro Tag. Die entsprechenden Werte bei den Patienten mit Typ 1-Diabetes waren 5.5 ± 3.4 (Wirkstoffe), 4.5 ± 4.3 (Tabletten), 3.9 ± 2.2 (Injektionen) und 8.5 ± 5.1 (Medikamentendosen) und damit deutlich niedriger als die entsprechenden Werte bei den Patienten mit Typ 2-Diabetes mit Ausnahme der Injektionen (Tab. 4).

Tabelle 4: Anzahl verschiedener Medikamente und Medikamentendosierungen insgesamt

Anzahl verschiedener Medikamente (Wirkstoffe, Tabletten, Injektionen) und Medikamentendosierungen insgesamt bei den untersuchten Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes.					
Patienten mit	Anteil mit dieser Therapie	Anzahl der pro Tag verordneten			
Typ 1-Diabetes Medikamenten-Gruppe	ja/nein (% ja)	Wirkstoffe	Tabletten	Injektionen	Medikamenten-Dosen
Insulin	155/0 (100.0)	1.8 ± 0.4	-	3.9 ± 2.2	3.9 ± 2.2
OAD	7/148 (4.5)	0.0 ± 0.4	0.1 ± 0.4	-	0.1 ± 0.4
Inkretin-Mimetika	0/155 (0.0)	-	-	-	-
Antidiabetika insgesamt	155/0 (100.0)	1.8 ± 0.5	0.1 ± 0.4	3.9 ± 2.2	4.0 ± 2.3
Antihypertensiva	100/55 (64.5)	1.7 ± 1.7	2.2 ± 2.3	-	2.2 ± 2.3
Lipidsenker	76/72 (51.4)	0.6 ± 0.6	0.6 ± 0.6	-	0.6 ± 0.6
Kardio-vaskulär	31/124 (20.0)	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	-	0.2 ± 0.4
Psychopharmaka	22/133 (14.2)	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.5	-	0.2 ± 0.5
Analgetika	24/131 (15.5)	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.9	-	0.3 ± 0.9
Medikamente insgesamt	155/0 (100.0)	5.5 ± 3.4	4.5 ± 4.3	3.9 ± 2.2	8.5 ± 5.1
Typ 2-Diabetes Medikamenten-Gruppe	ja/nein (% ja)	Wirkstoffe	Tabletten	Injektionen	Dosen
Insulin	132/22 (85.7)*	1.5 ± 0.7*	-	2.6 ± 1.7*	2.6 ± 1.7*
OAD	94/60 (61.0)*	0.7 ± 0.6*	1.3 ± 1.2*	-	1.3 ± 1.2*
Inkretin-Mimetika	6/148 (3.9)*	0.0 ± 0.2	-	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2
Antidiabetika insgesamt	153/1 (99.4)	2.3 ± 0.6*	1.3 ± 1.2*	2.6 ± 1.6*	3.9 ± 1.3
Antihypertensiva	147/7 (95.5)*	3.1 ± 1.7*	4.0 ± 2.6*	-	4.0 ± 2.6*
Lipidsenker	104/50 (67.5)*	0.8 ± 0.6*	0.8 ± 0.6*	-	0.8 ± 0.6
Kardio-vaskulär	51/103 (33.1)*	0.4 ± 0.6*	0.5 ± 0.8*	-	0.5 ± 0.8*
Psychopharmaka	27/127 (17.5)	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.5	-	0.2 ± 0.5
Analgetika	29/125 (18.8)	0.2 ± 0.5	0.4 ± 0.2	-	0.4 ± 0.2
Medikamente insgesamt	154/0 (100.0)	8.4 ± 3.0*	8.6 ± 3.9*	2.6 ± 1.6*	11.6 ± 4.5*

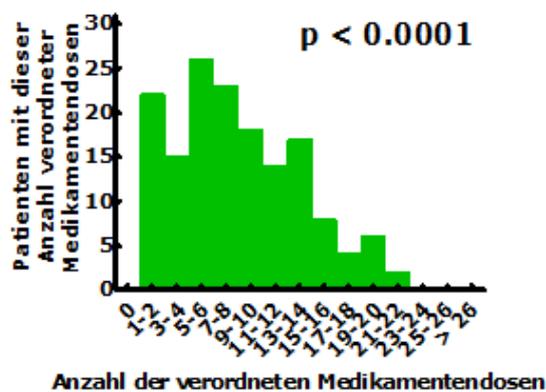
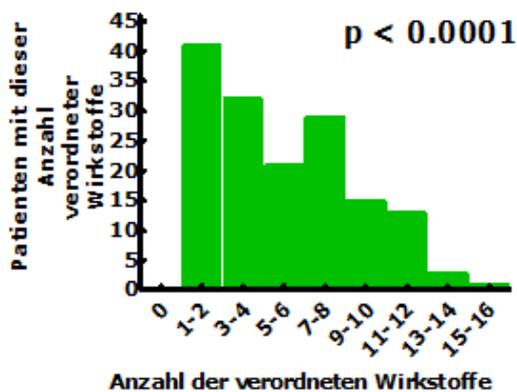
Anzahl (%); Mittelwerte ± Standardabweichung, * Signifikanter Unterschied (Varianzanalyse nach Fisher's exaktem Test)

3.3 Anzahl der Verordnungen im Vergleich Typ 1- und Typ 2-Diabetes

3.3.1 Anzahl der Wirkstoffe und Dosen/Häufigkeitsverteilungen

Die entsprechenden Häufigkeitsverteilungen in Bezug auf die Anzahl der verordneten Wirkstoffe pro Tag und die Anzahl der Medikamentendosen pro Tag werden in der Abbildung 2 dargestellt und jeweils in die beiden Patientengruppen unterteilt. Bei den Patienten mit Typ 1-Diabetes werden am häufigsten 1-2 Wirkstoffe und 5-6 Medikamentendosen pro Tag verschrieben mit einer individuellen Höchstanzahl von 15-16 Wirkstoffen und 21-22 Medikamentendosen pro Tag. Die entsprechenden Zahlen bei den Patienten mit Typ 2-Diabetes lagen bei 7-8 Wirkstoffen und 11-12 Medikamentendosen pro Tag mit einer individuellen Höchstanzahl von 15-16 Wirkstoffen und mehr als 26 Medikamentendosen pro Tag.

Patienten mit Typ 1-Diabetes



Patienten mit Typ 2-Diabetes

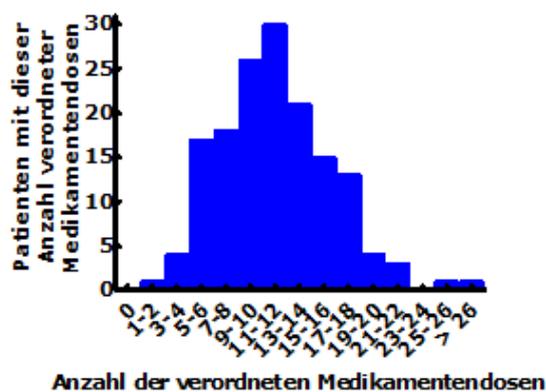
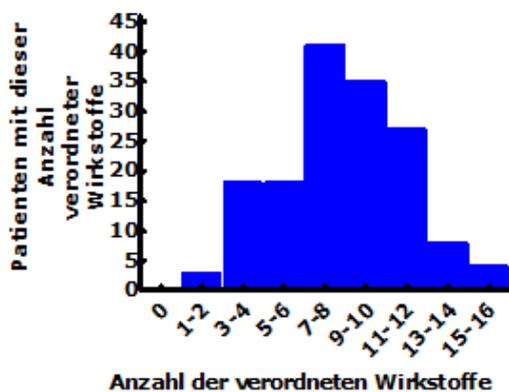
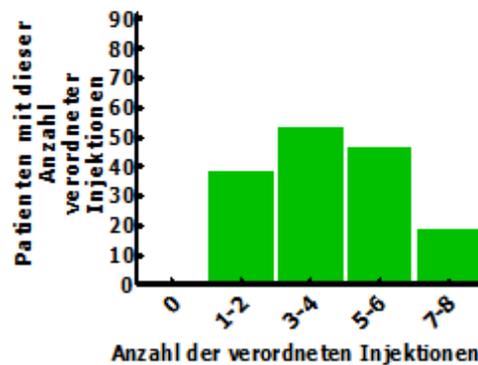
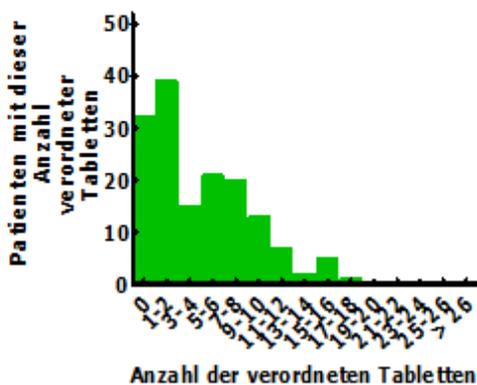


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Anzahl verordneter pharmakologischer Wirkstoffe (links) bzw. Medikamentendosen pro Tag (rechts) bei Patienten mit Typ 1- (oben) und Typ 2-Diabetes (unten). Der p-Wert vergleicht Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes und wurde mittels χ^2 -Test (Mehrfelder-Tafel-Analyse) ermittelt.

3.3.2 Anzahl der Tabletten und Injektionen/ Häufigkeitsverteilung

Die Häufigkeitsverteilung für die Anzahl der verordneten Tabletten und die Anzahl der Injektionen zeigte ein Häufigkeitsmaximum bei Patienten mit Typ 1-Diabetes von 1-2 verordneten Tabletten und 3-4 Injektionen pro Tag und bei Patienten mit Typ 2-Diabetes von 9-10 verordneten Tabletten und 3-4 Injektionen pro Tag. Die individuellen Höchstwerte variierten in beiden Patientengruppen jedoch stark (Abb. 3).

Patienten mit Typ 1-Diabetes



Patienten mit Typ 2-Diabetes

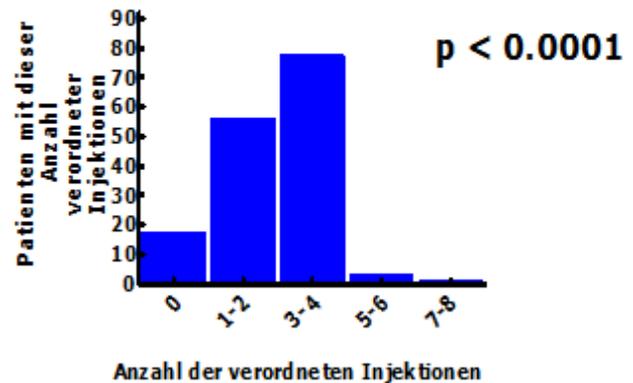
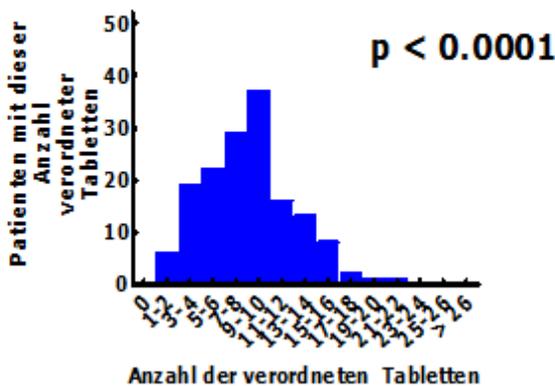
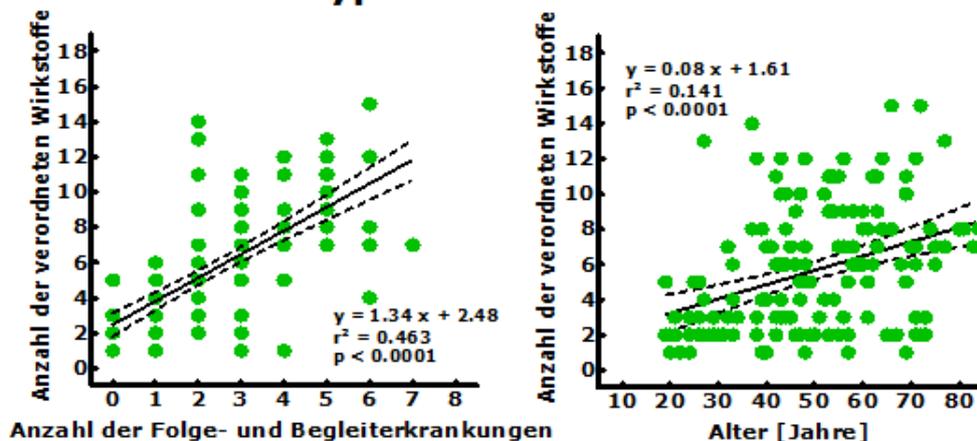


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Anzahl verordneter Tabletten (links) bzw. Injektionen (rechts) bei Patienten mit Typ 1- (oben) und Typ 2-Diabetes (unten). Die p-Werte für den Vergleich zwischen Patienten mit Typ 1- und Typ 2- Diabetes wurden mittels χ^2 -Test (Mehrfelder-Tafel-Analyse) ermittelt.

3.4 Prädiktoren der Anzahl der verordneten Wirkstoffe

Wie die Regressionsanalyse (Abb. 4) darstellt, zeigte sich eine hoch- signifikante Beziehung zwischen den Folge- und Begleiterkrankungen und der Anzahl der verordneten Wirkstoffe sowohl bei Patienten mit Typ 1-Diabetes als auch bei Typ 2-Diabetes. Ebenso konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Alter der Patienten in beiden Patientengruppen auch die Anzahl ihrer verschriebenen Wirkstoffe pro Tag zunahm. Für die Beziehung der Anzahl von Folge- und Begleiterkrankungen und der Anzahl verordneter Wirkstoffe war die Steigung der Regressionsgeraden bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes signifikant unterschiedlich ($p = 0.0010$), nicht aber für die Beziehung zwischen Alter und der Anzahl verordneter Wirkstoffe ($p = 0.33$).

Patienten mit Typ 1-Diabetes



Patienten mit Typ 2-Diabetes

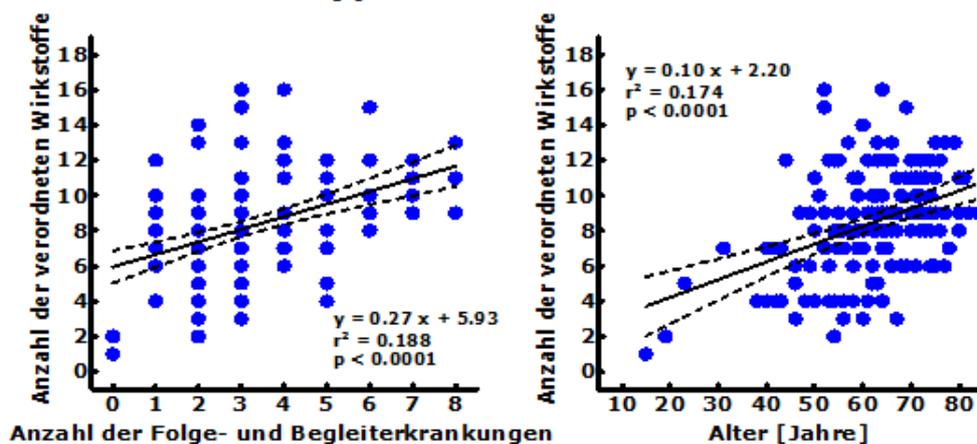


Abbildung 4: Regressionsanalyse zwischen der individuell diagnostizierten Anzahl von typischen Folge- und Begleiterkrankungen (links) bzw. des Alters (rechts) und der Anzahl verordneter pharmakologischer Wirkstoffe bei Patienten mit Typ 1- (oben) und Typ 2-Diabetes (unten). Die Linie zeigt die Regressionsgerade \pm 95 %-Konfidenz-Intervall an. Die Regressionsgleichungen, Korrelationskoeffizienten (zum Quadrat) und die Signifikanz der Beziehung sind angegeben.

3.5 Überprüfung der Verordnungen

Nach einer sorgfältigen Überprüfung jeder einzelnen Verordnung mit den Empfehlungen der aktuell geltenden Leitlinien hat sich eine 100%-ige Übereinstimmung für die antihyperglykämische Therapie sowohl bei Patienten mit Typ 1-Diabetes als auch Patienten mit Typ 2-Diabetes gezeigt. Ähnlich hohe Übereinstimmungsraten wurden auch in den Kategorien der Antihypertensiva, der Lipidsenker und der Herz-Kreislauf-Medikamente gefunden, wobei sie bei den Patienten mit Typ 1-Diabetes geringfügig niedriger waren. Insgesamt für alle verordneten Arzneimittel betrachtet, zeigte sich für Patienten mit Typ 1-Diabetes eine 88,5 %-ige Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinien und eine Übereinstimmung von 97,8% bei Patienten mit Typ 2-Diabetes (Tab. 5).

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Verordnungen bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes und die Empfehlungen durch einschlägige Leitlinien

Gegenüberstellung der Verordnungen bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes und die Empfehlungen durch einschlägige Leitlinien								
	Patienten mit Typ 1-Diabetes				Typ 2-Diabetes			
	Patienten mit dieser Behandlung		Behandlung entsprechend Leitlinien		Patienten mit dieser Behandlung		Behandlung entsprechend Leitlinien	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Insulin	155	100.0	155	100.0	132	85.7	132	100.0
Metformin	7	4.5	7	100.0	86	55.8	86	100.0
Sulfonylharnstoffe	0	0.0	n.z.	n.z.	1	0.6	1	100.0
Meglitinide	0	0.0	n.z.	n.z.	1	0.6	1	100.0
Thiazolidindione	0	0.0	n.z.	n.z.	2	1.3	2	100.0
α -Glukos.-Inh.	0	0.0	n.z.	n.z.	7	4.5	7	100.0
DPP-4-Hemmer	0	0.0	n.z.	n.z.	10	6.5	10	100.0
Inkretin-Mimetika	0	0.0	n.z.	n.z.	6	3.9	6	100.0
<i>Antidiabetika total</i>	<i>162</i>		<i>162</i>	<i>100.0</i>	<i>245</i>		<i>245</i>	<i>100.0</i>
ACE-Hemmer	70	45.2	69*	98.6	102	66.2	102	100.0
AT ₁ -Blocker	25	16.1	25	100.0	39	25.3	39	100.0
Reninantagonisten	1	0.6	1	100.0	5	3.2	5	100.0
Betablocker	50	32.3	50	100.0	94	61.0	94	100.0
Diuretika	65	41.9	65	100.0	114	74.0	114	100.0
Aldosteronantag.	7	4.5	7	100.0	9	6.5	9	100.0
Calciumantag.	42	27.1	42	100.0	61	39.6	61	100.0
Zentrale α -Mim.	10	6.5	10	100.0	33	21.4	33	100.0
α -Blocker	1	0.6	1	100.0	6	3.9	6	100.0
Direkte Vasodil.	0	0	n.z.	n.z.	2	1.3	2	100.0
<i>Antihypert. total</i>	<i>271</i>		<i>270</i>	<i>99.6</i>	<i>465</i>	<i>x</i>	<i>465</i>	<i>100.0</i>
Statine	82	52.9	82	100.0	98	63.6	98	100.0
Fibrate	0	0.0	n.z.	n.z.	8	5.2	8	100.0
Nikotinsäure	1	0.6	1	100.0	3	1.9	3	100.0
Ezetimib	6	3.9	6	100.0	11	7.1	11	100.0
<i>Lipidsenker total</i>	<i>89</i>		<i>89</i>	<i>100.0</i>	<i>120</i>		<i>120</i>	<i>100.0</i>
ASS	29	18.7	27	93.1	48	100.0	48	100.0
Clopidogrel	3	1.9	3	100.0	6	3.9	6	100.0
Herzglykoside	1	0.6	1	100.0	8	5.2	8	100.0
Nitrate	1	0.6	1	100.0	6	3.9	6	100.0
<i>Herz-Gefäß-Med. total</i>	<i>34</i>		<i>32</i>	<i>94.1</i>	<i>68</i>		<i>68</i>	<i>100.0</i>
<i>Psychopharmaka</i>	<i>27</i>	<i>14.8</i>	<i>n.g.</i>	<i>-</i>	<i>22</i>	<i>11.7</i>	<i>n.g.</i>	<i>-</i>
<i>Analgetika</i>	<i>29</i>	<i>16.1</i>	<i>29</i>	<i>100</i>	<i>24</i>	<i>13.6</i>	<i>24</i>	<i>100</i>
<i>Sonstige Medikamente</i>	<i>103</i>	<i>66.9</i>	<i>n.g.</i>	<i>-</i>	<i>67</i>	<i>43.5</i>	<i>n.g.</i>	<i>-</i>
<i>Alle Medikamente</i>	<i>688</i>	<i>-</i>	<i>609</i>	<i>88.5</i>	<i>1011</i>	<i>-</i>	<i>989</i>	<i>97.8</i>

N.g.: Nicht geprüft; *: Indikation nicht erkennbar.

4. Diskussion

4.1 Interpretation der Medikamentenverordnungen

Die vorliegende Studie hat sich mit der detaillierten Aufschlüsselung von medikamentösen Therapieplänen bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes beschäftigt, die nach einer stationären Behandlung in einer Diabetes-Klinik vom verantwortlichen Ärzteteam vor Entlassung erstellt worden sind. Im Durchschnitt wurden Patienten mit Typ 1-Diabetes 5.5 pharmakologische Wirkstoffe, verteilt auf 8.5 täglich einzunehmende Medikamentendosen verordnet, während bei Patienten mit Typ 2-Diabetes die Werte sogar noch höher lagen (Tab. 4). Hier wurden 8.4 Wirkstoffe pro Tag und sogar 11.6 Medikamentendosen pro Tag gezählt (Tab. 4). Die interindividuelle Varianz in den beiden Patientengruppen war erheblich (Abb. 1, 2) mit extremen Höchstwerten bis zu 15-16 verordneten Wirkstoffen und bis zu 22 Medikamentendosen pro Tag bei Patienten mit Typ 1-Diabetes (bei Patienten mit Typ 2-Diabetes sogar über 26 Medikamentendosen pro Tag). Diese Werte deckten sich in etwa mit denen aus einer Studie von Ibrahim et al. publiziert, die sich mit den potentiellen Arzneimittelinteraktionen im Rahmen der Multimedikation bei Patienten mit Diabetes in ambulanter Krankenpflege beschäftigt hat (Ibrahim et al. 2005). Hier wurden im Durchschnitt 8.9 verordnete Medikamente täglich eingenommen. Es ist keine Überraschung, dass Patienten mit Typ 1-Diabetes ein zu erwartendes komplexes Insulin-basiertes Therapiekonzept erhalten mit mehr unterschiedlichen Insulinwirkstoffen und mehr täglichen Injektionen als Patienten mit Typ 2-Diabetes. Die Patienten mit Typ 2-Diabetes waren dagegen mit einer noch höheren Anzahl an Wirkstoffen, verabreicht als Tabletten, sowohl in der Kategorie der antihyperglykämischen Therapie als auch in der Behandlung von Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen belastet. Diese Zahlen könnten hilfreich sein, um Aufschluss über die medikamentöse Langzeitbelastung bei Patienten mit Diabetes zu geben und um Referenzwerte sowohl für Ärzte als auch für Betroffene zu liefern, die sich mit der Frage beschäftigen: Wie viele Medikamente werden denn eigentlich normalerweise bei Patienten mit Diabetes mellitus verschrieben? Dies ist auch eine wichtige Grundlage, um über das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer derartigen Multimedikation/Polypharmazie nachzudenken.

4.2 Grenzen des Kollektivs

Die Tatsache, dass die Patienten des Kollektivs in einer speziellen Fachklinik für Diabetes stationär behandelt worden sind, um eine krankheitsbedingte Hyperglykämie besser "einstellen" zu können und gegebenenfalls diabetische Folge- und Begleiterkrankungen zu therapieren zeigt, dass es sich um eine selektierte Gruppe von Patienten handelt, die hier beschrieben worden ist. Diabetes-Patienten in "nur" ambulanter, hausärztlicher Betreuung werden sich höchstwahrscheinlich überwiegend in einem besseren Krankheitszustand befinden als die, von vielen Folge- und Begleiterkrankungen betroffenen Patienten dieser Studie (Tab. 2). Der HbA_{1c}-Wert lag in beiden Patientengruppen erschreckend hoch bei ungefähr 9 %, vier Fünftel der Patienten mit Typ 2-Diabetes waren auf Insulin angewiesen, die langjährige Diabetesdauer von deutlich über 10 Jahren, der hohe Anteil an mikro- und makroangiopathischen Komplikationen sowie weitere prägnante Fakten, die in den Tabellen 1, 2 und 3 aufgelistet werden, unterstreichen ebenfalls die Tatsache, dass es sich um ein spezielles, selektiertes Patientenkollektiv handelt. Daher sollte man bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse bezüglich der Anzahl der Medikamentenverordnungen auf die Gesamtpopulation von Patienten mit Diabetes mellitus zurückhaltend sein. Hinsichtlich dieser Erkenntnis berichteten beispielsweise Grant et al. von einer geringeren Anzahl an verordneten Arzneimitteln bei Patienten mit Typ 2-Diabetes in allgemeinmedizinischer Betreuung (Grant et al. 2003). Wobei, wie oben bereits beschrieben, Ibrahim et al. auf ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie in einem ambulant versorgten Kollektiv von Patienten mit Diabetes mellitus kommen (Ibrahim et al. 2005). Nichtsdestoweniger kann man sagen, dass in allen drei Studien die meisten Patienten die Kriterien der Multimedikation oder Polypharmazie, erfüllen (Bjerrum et al. 1998, Fialova et al. 2005, Mukhtar 2000, Denneboom et al. 2006, Cannon et al. 2006). Anzumerken ist hierzu, dass es keine eindeutige Definition der Polypharmazie gibt (Hajjar et al. 2007). Sowohl die Anzahl, ab der man von Polypharmazie sprechen kann, variiert stark als auch andere Aspekte, die zur Bewertung wichtig sein können, wie beispielsweise die Einnahmedauer. So sprechen Fialova et al. beispielsweise von Polypharmazie ab einer Medikation von mehr als 6 Verordnungen, wohingegen Bjerrum et al. Polypharmazie unterteilen in Minor (2-4 Verordnungen) und Major (≥ 5 Verordnungen) (Fialova et al. 2005, Bjerrum et al. 1998). Eine Literaturrecherche von Mukhtar aus dem Jahr 2010, die sich mit 36 Studien über Polypharmazie beschäftigt hat, hat ergeben, dass die

meisten Studien Polypharmazie als eine gleichzeitige Einnahme von 5 oder mehr unterschiedlichen Arzneimitteln in einem festgelegten Zeitraum von mindestens 3 Monaten definieren (Mukhtar 2000). Betrachtet man die einzelnen Festlegungen von Polypharmazie gesondert und überträgt diese auf das untersuchte Patientenkollektiv, so zeigt sich insgesamt ein hoher prozentualer Anteil an Patienten, die von Polypharmazie betroffen sind (Abb. 5). In Hinblick auf die Problematik der Polypharmazie könnte es in der Zukunft daher von Interesse sein, eine umfassendere Studie zu den Arzneimittelverordnungen mit einer repräsentativeren Stichprobe von Patienten mit Typ 1- und Typ 2 -Diabetes zu erstellen.

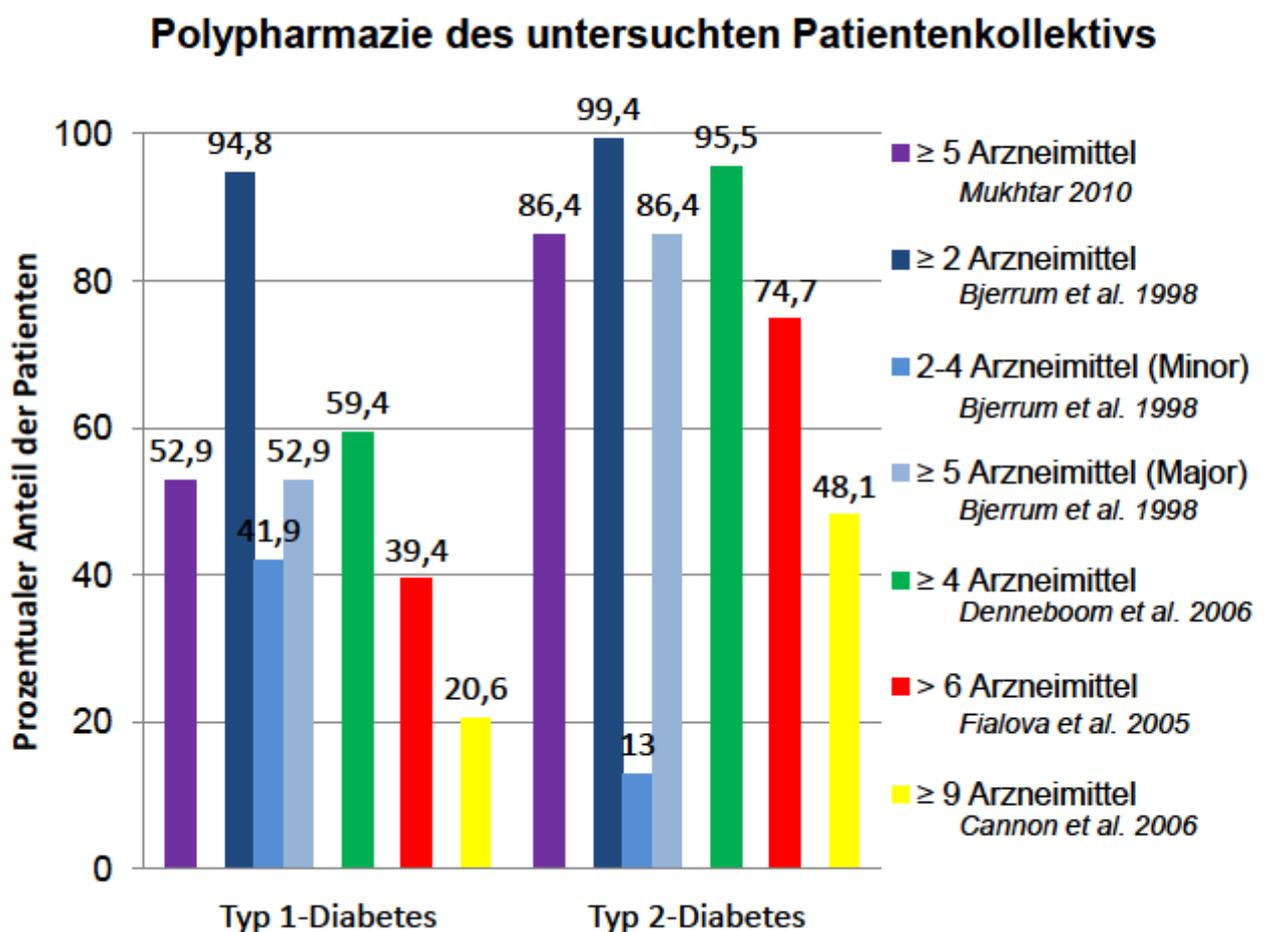


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Patienten mit Typ 1- und Typ 2- Diabetes, die die unterschiedlichen Definitionen von Polypharmazie erfüllen

4.3 Überprüfung der Verordnungen

Während die durchschnittliche Anzahl der verordneten Arzneimittel bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes entgegen intuitiven Erwartungen sehr hoch erscheint, so zeigte jedoch ein Vergleich der einzelnen Verordnungen mit den entsprechenden Evidenz-basierten Leitlinien, dass die Mehrzahl der Verordnungen sehr gut mit den allgemein anerkannten Empfehlungen der Leitlinien überstimmt (Tab. 5) (Böhm et al. 2012, Matthaei et al 2009, Deutsche Hochdruckliga 2008, Leitlinie der chronischen KHK 2010, Leitlinie der chronischen Herzinsuffizienz 2010). Unter der Voraussetzung, dass die Empfehlungen der Leitlinien beachtet werden sollten, führte die Auswertung der Therapiepläne der untersuchten Patientenkollektiven zu entsprechend hohen Zahlen. Zur kritischen Bewertung der Medikamentenverordnungen wurden in dieser Studie nur deutsche Leitlinien herangezogen, weil diese für die Anwendung an dem Patientenkollektiv, das am Diabeteszentrum in Bad Lauterberg behandelt worden ist, am ehesten Gültigkeit besitzen. Auch wenn internationale Leitlinienlinienempfehlungen die ethnischen Unterschiede des jeweiligen Landes berücksichtigen und sich leicht unterscheiden (Manna et al. 2003), so konnte man dennoch nach orientierender Prüfung mit anerkannten Leitlinienempfehlungen der USA und Europas (American Diabetes Association 2013, Inzucchi et al. 2012, Chobanian et al. 2003) erkennen, dass es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Empfehlungen gibt. Schlussfolgernd kann man sagen, dass bei der untersuchten Patientengruppe die Medikamente, die verordnet und entsprechend bewertet worden sind, als angemessen betrachtet werden können. Jedoch lässt sich anhand der überprüften Verordnungen keine Aussage über die Qualität des gesamten Therapieregimes treffen, da die Studie nicht untersucht hat, ob es vielleicht auch eine Unterversorgung relevanter Diabetes-assoziiierter Folge- und Begleiterkrankungen gegeben hat. Grob gesagt wurden die Medikamente überprüft, die verordnet worden sind, aber nicht die Medikamente, die nicht verordnet worden sind, aber laut Leitlinien empfohlen worden wären. Kuijpers et al. haben in diesem Zusammenhang gezeigt, dass es paradoxerweise auch bei Polypharmazie häufig auch zu einer Unterversorgung der Patienten mit indizierten Medikamenten kommt (Kuijpers et al.2007). Daher sollte man bei der Bewertung von Multimedikation vorsichtig sein und unabhängig von der Anzahl der verschriebenen Medikamente das Augenmerk vor allem auf eine adäquate und für den einzelnen Patienten adaptierte, langfristig gewinnbringende Therapie legen (Boyd et al. 2005, Tinetti et al. 2004).

4.4 Multimedikation und medikamentöse Risiken

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass mit zunehmendem Alter auch die Anzahl der medikamentösen Verordnungen stieg. Interessanterweise gibt es dazu Meinungen von veröffentlichten Studien, die argumentieren, dass im höheren Lebensalter die Anzahl der verordneten Substanzen begrenzt werden sollte (Hajjar et al. 2007, Steinman 2007). Multimedikation hat in vieler Hinsicht Auswirkungen auf den Patienten und das Gesundheitssystem (Abb. 6). Vor allem aber stellt es ein potentiell Risiko für den Patienten dar. Mit steigender Anzahl der verordneten Medikamente erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen (Fick et al. 2003). Viktil et al. zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2006 einen linearen Zusammenhang zwischen der Anzahl der verabreichten Medikamente und dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen (Viktil et al. 2006). Besonders risikogefährdet sind ältere Menschen, die häufig im Rahmen des Alterungsprozesses eine veränderte Pharmakokinetik und -dynamik aufweisen. Eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate, abnehmender hepatischer Blutfluss, verminderte Enzymaktivität und Veränderungen der Verteilungsvolumina im Körper sind die Hauptfaktoren, die zu einer Akkumulation der Wirkstoffe im Körper führen können (Fick et al. 2003, Turnheim 2004). Die therapeutischen Konzentrationen des Wirkstoffs werden überschritten und unerwünschte Nebenwirkungen bis hin zu schwerwiegenden Organschäden können die Folge sein. Ebenso sind bei Patienten in höherem Lebensalter mögliche Nebenwirkungen bis hin zu Komplikationen durch den Einfluss der Medikamente auf bereits vorgeschädigte Organe im Rahmen einer vorliegenden Multimorbidität zu bedenken (Page und Henry 2000). Die Tatsache, dass mit steigendem Alter die Anzahl der Erkrankungen steigt und somit die Anzahl der verordneten Wirkstoffe, führt zwangsläufig auch zu einem erhöhten Potential an schwer kalkulierbaren Arzneimittelinteraktionen (Cannon et al. 2006, Juurlink et al. 2003). Mit jedem zusätzlichen Medikament werden die Therapiepläne der Patienten unübersichtlicher und es kommt schneller zu Medikationsfehlern auf Seiten der Patienten und auch der Ärzte. Unterbehandlungen, Überdosierungen durch veränderte Pharmakokinetik, Parallelverschreibungen durch mangelhafte Kommunikation unter den behandelnden Ärzten und mit den Patienten sowie die bereits erwähnten Verschreibungskaskaden zählen den zu den hauptsächlichen Gründen für Fehlmedikationen (Denneboom et al. 2006, Kuijpers et al. 2007, Bergman et al. 2007). Zusätzlich erhöhen die Patienten häufig eigenständig die Anzahl der Medikamente durch den Kauf von so genannten OTC-

("Over the Counter") Präparaten aus der Apotheke. Diese entziehen sich dem Kenntnisstand des behandelnden Arztes und augmentieren ebenfalls das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen. Ein weiterer Punkt der Multimedikation sind die damit verbundenen steigenden Kosten für das Gesundheitssystem vor allem durch die Therapie der unerwünschten Nebenwirkungen (Schneeweiss et al. 2002). Das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen während eines Krankenhausaufenthaltes ist bei älteren Menschen einer der häufigsten Gründe für eine verlängerte Liegedauer oder die zeitige Wiedereinlieferung nach Entlassung (Franchi et al. 2012, Nobili et al. 2011). All die genannten Aspekte der Multimedikation beeinflussen die Risiko-Nutzen-Balance für den Patienten. Womöglich könnten sogar bei einer Leitlinien-gesteuerten Therapie von bestimmten Patientengruppen, wie beispielsweise von multimorbiden Patienten mit Diabetes, die Risiken der Pharmakotherapie den Therapie-Nutzen für den einzelnen Patienten übersteigen, wohingegen der Therapie-Benefit bei einer jüngeren und gesünderen Population gegeben wäre. Es wurde gezeigt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Polypharmazie und Mortalität gibt. (Espino et al. 2006). Das Problem bei der Therapie von multimorbiden Patienten unter Zuhilfenahme von einschlägigen Empfehlungen der Leitlinien besteht darin, dass die Leitlinien spezifisch auf einzelne Erkrankungen zugeschnitten sind und nicht das individuelle Gesamtbild des Patienten betrachten. Für einen multimorbiden Patienten könnten aber ernsthafte Komplikationen auftreten, sollten alle Erkrankungen einzeln anhand der Leitlinien, ohne Berücksichtigung des Gesamtbildes (v.a. Alter, Multimorbidität) behandelt werden (Boyd et al. 2005, Tinetti et al. 2004). Die vorliegende Studie hat sich nicht unmittelbar mit der Problematik der Risiko-Nutzen-Abschätzung beschäftigt und lässt daher keine valide Aussage zu dieser Thematik zu. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen dieser Art könnten helfen, Licht auf diese Fragen zu werfen. Bei alledem ist es interessant zu sehen, dass sich in verschiedenen Längsschnittstudien über mehrere Jahrzehnte im Bevölkerungsanteil mit Diabetes mellitus ein sich in den letzten Jahren entwickelnder Trend zur Verbesserung des klinischen Endpunktes zeigen ließ, besonders in Bezug auf diabetische Folgeerkrankungen (diabetische Nephropathie (Bojesting et al. 1994)) und die kardiovaskuläre Mortalität (Preis et al. 2009). Dabei ist anzunehmen, dass sich die Pharmakotherapie über die Jahrzehnte hinweg weiter entwickelt hat mit einer Tendenz der Zunahme des Gebrauchs an therapielevanten Wirkstoffen. Daher kann man schließen, dass angemessene, moderne Pharmakotherapie einen entscheidenden

Beitrag zu dieser Verbesserung geleistet hat und dass solch ein Behandlungsansatz dem Patienten mehr Nutzen als Risiko trotz Multimedikation/Polypharmazie verschaffen kann. Dabei handelt es sich um eine zentrale Frage der Pharmakotherapie des Diabetes mellitus im Einzelnen und chronischer Erkrankungen im Allgemeinen. Es gilt zu klären, ob ein Medikamenteneinsatz im beschriebenen Umfang netto einen Nutzen bringt oder Schaden verursacht.

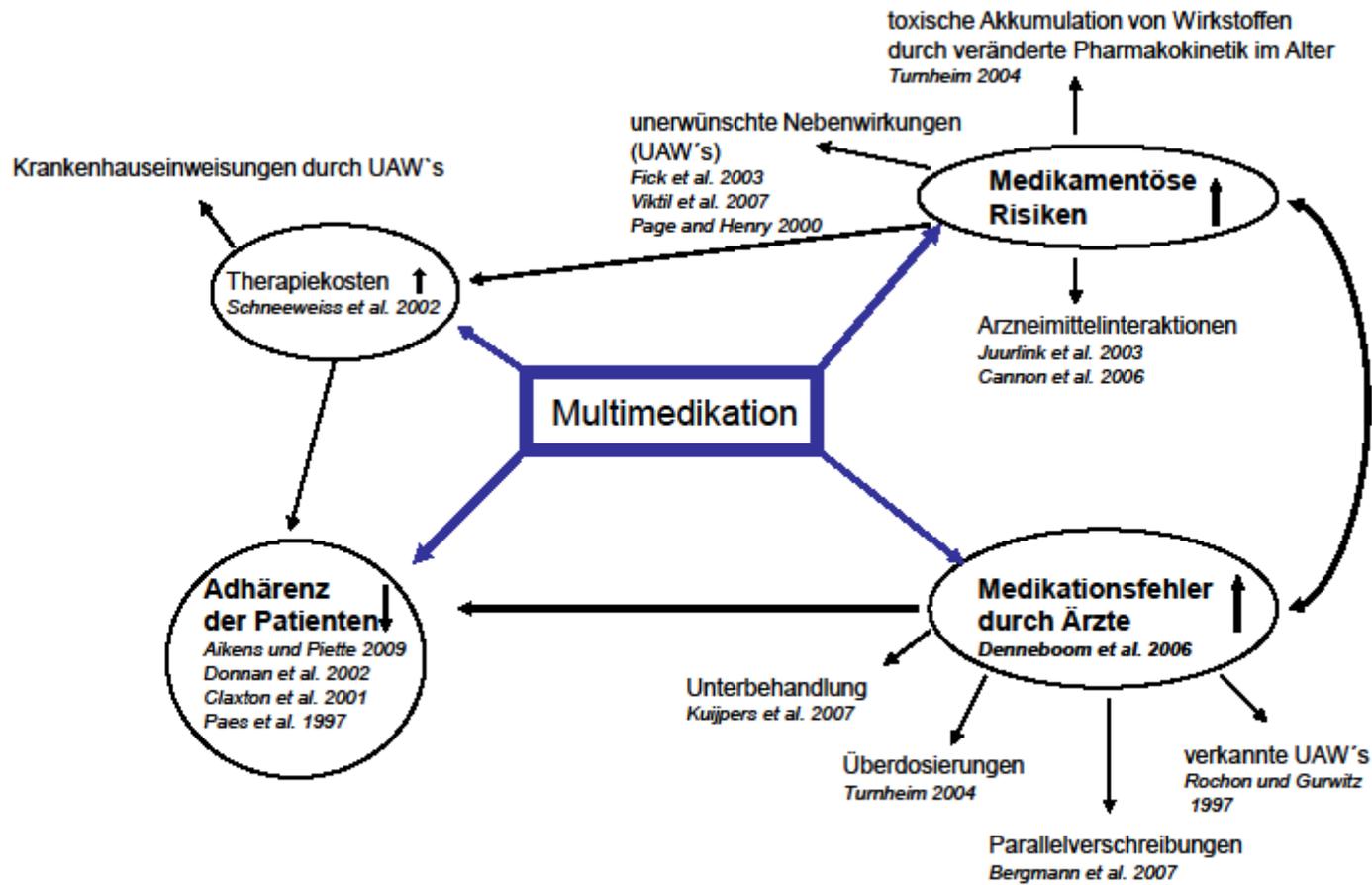


Abbildung 6: Auswirkungen und Risiken von Multimedikation

4.5 Multimedikation und Adhärenz des Patienten

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass eine hohe Tablettenlast die Therapie-Adhärenz der Patienten gefährdet (Donnan et al. 2002, Claxton et al. 2001, Paes et al. 1997, Aikens und Piette 2009). Es gibt zwei Arten von Non-Adhärenz: Die beabsichtigte und die unbeabsichtigte Non-Adhärenz (Nunes et al. 2009, Leitliniengruppe Hessen Multimedikation 2013). Bei der unbeabsichtigten Adhärenz hat der Patient entweder kein Therapieverständnis oder er ist kognitiv oder körperlich nicht in der Lage, die Einnahmeverordnungen korrekt zu befolgen. Für die beabsichtigte Non-Adhärenz gibt es viele Gründe. Zum einen könnte sie praktischer oder finanzieller Natur sein, zum anderen könnten die Patienten aber auch aus fester Überzeugung heraus sich der exakten Einhaltung der Therapiepläne entziehen. Sie befürchten, dass eine derart hohe Medikamentenanzahl ihrer Gesundheit mehr Schaden zufügt als alles andere (Gentili et al. 2001, Mann et al. 2009). Diese Einstellung wird zwar mehr von Laien als von Menschen, die im Gesundheitswesen tätig sind, getragen, aber es ist auch der "einfache" Patient, der überzeugt werden muss, dass er von der medikamentösen Therapie profitieren wird, auch wenn einige dieser Arzneimittel Jahrzehnte- bis Lebenslang eingenommen werden müssen, um eine gesundheitsfördernde Wirkung zu erzielen. Unabhängig davon, ob eine hohe Anzahl an Medikamentenverordnungen medizinisch gerechtfertigt ist oder nicht, haben einige Studie gezeigt, dass eine Reduzierung der Medikamentenanzahl zu einer besseren Therapie-Adhärenz führen kann (Donnan et al. 2002, Claxton et al. 2001). Eine gute Adhärenz des Patienten ist enorm wichtig, da sich gezeigt hat, dass Patienten, die sich gewissenhaft an die vom Arzt erstellten Therapiepläne halten, auch davon profitieren sowohl in Bezug auf diagnostische Parameter wie HbA_{1c} (Rozenfeld et al. 2008, Pladevall et al. 2004, Asche et al. 2011) als auch auf das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität (Simpson et al. 2006). Die Kombination von mehreren Wirkstoffen in einer Tablette (Feher et al. 2010, Hutchins et al. 2011, Schernthaner 2010, Sherrill et al. 2011) könnte ein möglicher Lösungsansatz sein, um die Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel zu reduzieren.

4.6 Schlussfolgerungen

Bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes wird gegenwärtig eine beträchtliche Anzahl an Medikamenten verschrieben, unabhängig davon, ob die Anzahl der verordneten Medikamentendosen oder die Anzahl der täglichen Tabletten und Injektionen gemeint ist. Nach Überprüfung mit den entsprechenden Empfehlungen der Leitlinien schienen die Verordnungen jedoch gerechtfertigt zu sein mit dem gemeinsamen Ziel, dem Auftreten von Diabetes- assoziierten Folge- und Begleiterkrankungen vorzubeugen oder bei etwaigem Vorhandensein diese zu therapieren. Nichtsdestotrotz stoßen Leitlinien in der Therapie von multimorbiden Patienten an ihre Grenzen, da sie sich nur auf die einzelnen Erkrankungen und nicht auf das Gesamtbild des Patienten beziehen. So kann ein unflexibler Umgang mit den Leitlinienempfehlungen bei Nichtberücksichtigung aller Aspekte zu einer risikobehafteten Multimedikation führen. Daher ist es wichtig, dass eine gesunde Balance zwischen unangemessener und risikoreicher Multimedikation auf der einen Seite und einer Unterversorgung hinsichtlich eindeutig vorteilbringender Therapie auf der anderen Seite gefunden wird. Entscheidend ist eine individuelle Abwägung der Risiko-Nutzen-Beziehung.

Da sich in einigen Studien gezeigt hat, dass zwar Patienten deutlich von der Einhaltung ihrer Therapiepläne profitieren (Rozenfeld et al. 2008, Pladevall et al. 2004, Asche et al. 2011), dass aber wiederum bei einer hohen Anzahl an Verordnungen die Therapie-Adhärenz der Patienten erheblich sinken kann (Gentili et al. 2001, Mann et al. 2009), sind Lösungsstrategien erforderlich, die bei den Patienten mit Diabetes mellitus die Akzeptanz für die häufig umfangreichen und komplexen Therapiepläne erhöhen und deren Umgang erleichtern. Abschließend ist zu sagen, dass sich die Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus, die häufig auch von anderen Erkrankungen betroffen sind, durch den ständigen Konflikt zwischen Therapieempfehlungen durch Leitlinien und Gefahr und Risiken der Polypharmazie nicht einfach gestaltet und, dass für diese Problematik ein Bewusstsein bei Ärzten und Patienten geschaffen werden muss, um den bestmöglichen Therapieeffekt zu erzielen. Diese Arbeit soll helfen, diesem Ziel etwas näher zu kommen.

5. Zusammenfassung

5.1 Ziel der Studie

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Erhebung bei einer repräsentativen Anzahl von Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes die Anzahl der auf Dauer verordneten Medikamenten-Wirkstoffklassen und die Anzahl der pro Tag verordneten Wirkstoffe, Tabletten, Injektionen und anderer Darreichungsformen sowie Medikamentendosen festzustellen und die Verordnungen auf die Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinien der jeweils zuständigen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften zu vergleichen.

5.2 Patienten und Methodik

Die Daten aus 155 Patienten mit Typ 1-Diabetes und 154 Patienten mit Typ 2-Diabetes wurden erhoben und analysiert. Die medikamentösen Verordnungen wurden nach Indikationen geordnet in die entsprechenden Medikamentenklassen gruppiert und die Anzahl der täglichen Wirkstoffe, der Tabletten, der Injektionen und der anderen Darreichungsformen gezählt. Unterschiede zwischen Typ 1- und Typ 2-Diabetes-Patienten wurden mittels ANOVA und Mehrfeldertafel-Analyse statistisch verglichen.

5.3 Ergebnisse

Patienten mit Typ 2- Diabetes wurden 8.4 ± 3.0 Wirkstoffe pro Tag (Maximum 16), 8.6 ± 3.9 Tabletten pro Tag (Maximum 22), 2.6 ± 1.6 Injektionen pro Tag (Maximum 7) und 11.6 ± 4.5 Medikamentendosen insgesamt (Maximum, 27) verordnet. Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes lagen die Zahlen bei 5.5 ± 3.4 Wirkstoffen pro Tag (Maximum 15), 4.5 ± 4.3 Tabletten pro Tag (Maximum 18), 3.9 ± 2.2 Injektionen pro Tag (Maximum 8) und 8.5 ± 5.1 Medikamentendosen insgesamt pro Tag (Maximum 22). Über 97% der Verordnungen waren durch die Empfehlungen der gültigen Leitlinien gerechtfertigt.

5.4 Schlussfolgerungen

Die Anzahl der Medikamentenverordnungen bei Patienten mit Diabetes ist in beiden Diabetestypen hoch, jedoch höher bei Patienten mit Typ 2-Diabetes. Die Übereinstimmungen mit den Empfehlungen der Leitlinien legen jedoch nahe, dass die hohe Anzahl an Arzneimittelverordnungen aus medizinischer Sicht im Bezug auf den klinischen Benefit der Patienten durchaus als sinnvoll und richtig zu bewerten ist. Bei der bestehenden Problematik der Multimedikation und der eingeschränkten Gültigkeit der Leitlinien bei multimorbiden Patienten ist jedoch eine Risiko-Nutzen-Analyse bei jedem einzelnen Patienten notwendig.

6. Anhang

Dokumentationsbogen

Die richtige Einstellung.



Diabeteszentrum
Bad Lauterberg

DOKUMENTATIONSBOGEN FÜR DAS STUDIENPROJEKT „LEITLINIENGERECHTE THERAPIE BEI TYP1/TYP2 DIABETIKERN“

Code (laufend-Nr. entsprechend dem Entschlüsselungsdokument):

Geschlecht: Mann Frau

Alter [J]: _____

Größe [cm]: _____ Gewicht [kg]: _____ BMI [kg/m²]: _____

Diabetes: Typ 1 Typ2 Diabetsedauer [J.]: _____

Diabetische Folgeerkrankungen:

Makroangiopathie: KHK
pAVK
CVI

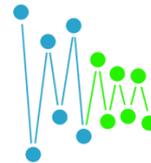
Mikroangiopathie: Nephropathie
Retinopathie
Neuropathie
Fußsyndrom neuropathisch vaskulär
Kardiomyopathie

Begleiterkrankungen

Art. Hypertonie RR_{systolisch} [mmHg]: _____
RR_{diastolisch} [mmHg]: _____
KHK Z.n. Infarkt Z.n. ACVB Z.n. PTCA/Stent
Herzinsuffizienz NYHA Stadium 1-4: _____
Lipidstoffwechselstörung Hypercholesterinämie Hypertriglyzeridämie
Depression
Sonstige:

Laborparameter: HbA_{1c} [%]: _____
Glucose nüchtern (nach Aufnahme) [mg/dl]: _____
Kreatinin [mg/dl]: _____
Geschätzte Kreatininclearance [ml/min]: _____
Na⁺ [mmol/l]: _____
Ca⁺⁺ [mmol/l]: _____
K⁺ [mmol/l]: _____

LDL-Cholesterin [mg/dl]:
 Triglyzeride [mg/dl]:
 HDL-Cholesterin [mg/dl]:
 Hämoglobin [g/dl]:
 Albuminurie [mg/g Kreatinin]:



Diabeteszentrum
 Bad Lauterberg

Die richtige Einstellung.

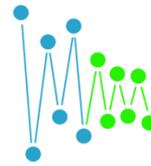
MEDIKAMENTENEMPFEHLUNG (NACH STATIONÄREM AUFENTHALT):

Insulintherapie (Therapiekonzept):

- Kombinationstherapie (Basalinsulin und orale Antidiabetika)
- Konventionelle Insulintherapie (Mischinsuline)
- Intensivierte konventionelle Insulintherapie
- Insulinpumpentherapie

		Morgens [I.E.]	Mittags [I.E.]	Abends [I.E.]	Spät [I.E.]
Basalinsulin	NPH-Insulin Insulin <i>glargin</i> Insulin <i>detemir</i>				
Schnellw. Insulin Schnellw. Insulinanaloge	Normalinsulin Insulin lispro Insulin aspart Insulin glulisine				
Mischinsulin:					

Orale Antidiabetika <input type="checkbox"/>	Tagesdosis [mg]:	Anzahl Gaben pro Tag
Metformin <input type="checkbox"/>
Sulfonylharnstoff		
Glibenclamid <input type="checkbox"/>
Glimepirid <input type="checkbox"/>
Meglitinide		
Repaglinid <input type="checkbox"/>
Nateglinid <input type="checkbox"/>
Thiazolidindione		
Pioglitazon <input type="checkbox"/>
Rosiglitazon <input type="checkbox"/>
α -Glukosidase-Hemmer		
Acarbose <input type="checkbox"/>
Miglitol <input type="checkbox"/>
DPP-4-Hemmer		
Sitagliptin <input type="checkbox"/>
Vildagliptin <input type="checkbox"/>
Saxagliptin <input type="checkbox"/>



Hypertonie-Medikamente

ACE-Hemmer

- Ramipril
- Enalapril
- Lisinopril
- Sonstige

AT1-Blocker

- Losartan
- Irbesartan
- Candesartan
- Olmesartan
- Sonstige

Renin-Antagonisten

- Aliskiren

Betablocker

- Metoprolol
- Bisoprolol
- Propranolol
- Sonstige

Diuretika

- Hydrochlorothiazid
- Xipamid
- Piretanid
- Furosemid
- Torasemid
- Sonstige

Aldosteronantagonist

- Spironolacton
- Eplerenon

Calciumantagonisten

- Amlodipin
- Lercanidipin
- Verapamil
- Nifedipin
- Sonstige

Zentrale α -Mimetika

- Clonidin
- Moxonidin

Andere:



Lipidsenker

Statine

- Simvastatin
- Atorvastatin
- Pravastatin
- Rosuvastatin
- Sonstige

Fibrate

- Fenofibrat
- Bezafibrat
- Sonstige

Herz-Gefäß-Medikamente

- ASS
- Herzglykoside
 - Digoxin
 - Digitoxin
- Nitrate (akut)
- Langzeit-Nitrate
 - Isosorbidmononitrat
 - Isosorbidnitrat
 - Sonstige
- Molsidomin

Psychopharmaka

Antidepressiva

- Amitryptilin
- Doxepin
- Trimipramin
- Opipramol
- Mirtazapin
- Escitalopram
- Citalopram
- Fluoxetin
- Paroxetin
- Sertralin
- Venlafaxin
- Sonstige:

Neuroleptika

- Details:



Analgetika

Antiepileptika

- Carbamazepin
- Gabapentin
- Pregabalin
- Sonstige:

Opioide

- Morphinsulfat
- Oxycodon-HCl
- Hydromorphon-HCl
- Piritramid
- Buprenorphin-HCl
- Tramadol-HCl
- Sonstige:

- Fentanyl-Pflaster

NSAR

- Diclofenac
- Ibuprofen
- Naproxen
- Sonstige:

Andere

- Acetylsalicylsäure
- Paracetamol
- Metamizol
- Sonstige:

Bemerkungen:

.....

Unterschrift

.....

Ort/Datum

7. Literaturverzeichnis

Agostini JV, Han L, Tinetti ME (2004): The relationship between number of medications and weight loss or impaired balance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 52, 1719-1723

Aikens JE, Piette JD (2009): Diabetic patients' medication underuse, illness outcomes, and beliefs about antihyperglycemic and antihypertensive treatments. *Diabetes Care* 32, 19-24

American Diabetes Association (2013): Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* 36(1), S11-S66

Asche C, LaFleur J, Conner C (2011): A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther* 33, 74-109

Bergman Å, Olsson J, Carlsten A, Waern M, Fastbom J (2007): Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes: A computerized pharmacy register analysis. *Scand J Prim Health Care* 25, 9-14

Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J (1998): Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J ournal of Clin Pharmacol* 54, 197-202

Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Gölz S, Martin S (2012): Therapie des Typ 1-Diabetes. *Diabetol Stoffw* 7, 33-83

Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J (1994): Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 330, 15-18

Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW (2005): Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 294, 716–724

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK –Kurzfassung, 2. Auflage. Version 1. 2013. Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>;[cited:15.07.2014]; DOI: 10.6101/AZQ/000153

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Herzinsuffizienz–Kurzfassung, 1. Auflage. Version 7.2009, zuletzt geändert: August 2013. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz> [cited: 15.07.2014]; DOI: 10.6101/AZQ/000167

Cannon KT, Choi MM, Zuniga MA (2006): Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care: a retrospective data analysis. *Am J Geriatr Pharmacother* 4(2), 134-143

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccellab EJ (2003): Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 289, 2560-2570

Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001): A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 23, 1296-1310

Cramer JA (2004): A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes care* 27, 1218-1224

Denneboom W, Dautzenberg MG, Grol R, De Smet PA (2006): Analysis of polypharmacy in older patients in primary care using a multidisciplinary expert panel., *Brit J Gen Prat* 56(528), 504-510

Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2008): Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. In. Deutsche Hochdruck-Liga, Deutsche Hochdruck-Gesellschaft

Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD (2002): Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 19, 279-284

Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, Mouton CP, Parchman ML, Miles TP; Markides K (2006): Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol* 61A(2), 170-175

Feher MD, Munro N, Watters K (2010): Fixed-dose combinations in diabetes--do they improve medication adherence? *Diabet Med* 27, 735-736

Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H; Jónsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Wergeland Sorbye L, Wagner C (2005): Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 293, 1348-1358

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH (2003): Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 163(22), 2716-2724

Franchi C, Nobili A, Mari D, Tettamanti M, Djade CD, Pasina L, Salerno F, Corrao S, Maregoni A, Iorio A (2012): Risk factors for hospital readmission of elderly patients. *Eur Journal Intern. Med* 24, 45-51

Gentili P, Maldonato A, Grieco R, Santini A (2001): Influence of patients' representations and beliefs about diabetes and its treatment on their adherence to therapy. *Diabetes Nutr Metab* 14, 140-152

Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB (2003): Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 26, 1408-1412

Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M (1998):Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 339, 229-234

Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT (2007):Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 5, 345-351

Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J (2011):A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Cur Med Res Opin* 27, 1157-1168

Ibrahim IA, Kang E, Dansky KH (2005):Polypharmacy and possible drug-drug interactions among diabetic patients receiving home health care services. *Home Health Care Serv Q* 24, 87-99

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR (2012):Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care* 35, 1364-1379

Juurink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA (2003): Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity *JAMA*. 289(13), 1652-1658.

Kuijpers MA, Van Marum RJ, Egberts AC, Jansen, PA (2007): Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol* 65(1), 130-133

Leitlinien chronische KHK und Herzinsuffizienz siehe Bundesärztekammer

Leitliniengruppe Hessen/DEGAM (2013): Hausärztliche Leitlinie Multimedikation. Empfehlung zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten. Version 1.00 vom 16.01.2013

Mann DM, Ponieman D, Leventhal H, Halm EA (2009): Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. *J Behav Med* 32, 278-284

Manna DR, Bruijnzeels MA, Mokkink HGA, Berg M (2003): Ethnic specific recommendations in clinical practice guidelines: a first exploratory comparison between guidelines from the USA, Canada, the UK, and the Netherlands. *Qual Saf Health Care* 12, 353-358

Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M et al. (2009): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenz-basierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie* 4, 32-64

Mukhtar AM (2012): Methodische Aspekte zu Polypharmazie, Beitrag bei der Fachtagung Polypharmazie und Priscus-Liste; 18.11.2010 [www.ziberlin.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Mukhtar.pdf]. Berlin

Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, Vittorio L, Marengoni A, Corrao S, Iorio S et al. (2011): Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 67, 507-519

Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, Benson J, Blair J, Bowser A, Clyne W (2009): Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. (1995): Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28, 103-117

Okuno J, Yanagi H, Tomura S (2001): Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol* 57, 589-594

Osterberg L, Blaschke T (2005): Adherence to medication. *N Engl J Med* 353, 487-497

Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ (1997): Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes care* 20, 1512-1517

Page J, Henry D (2000): Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 160, 777-784.

Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE (2004): Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes care* 27, 2800-2805

Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pecina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ, Levy D, Fox CS (2009): Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 119, 1728-1735

Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U (1993): The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329, 304-309

Rochon PA, Gurwitz JH (1997): Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 315, 1096-1099

Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM (2002): Cause-Specific Mortality in a Population with Diabetes. *Diabetes care* 25, 43-48

Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS (2008): Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 14, 71-75

Scherthaner G (2010): Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med* 27, 739-743

Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J (2002): Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 58, 285-291

Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL; Køber L, Norgaard ML, Madsen M et al. (2011): Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 32, 1900-1908

Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S (2011): Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens* 13, 898-909

Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA (2006): A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 333,15

Steinmann MA (2007): Polypharmacy and the balance of medication benefits and risks. *Am J Geriatric Pharmacol* 5, 314-316

Stewart RB, Cooper JW (1994): Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs & aging* 4, 449-461

Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR (2000): Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321, 405-412

Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV (2004): Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 351, 2870–2874

Turnheim K. (2004): Drug therapy in the elderly. *Exp Geront* 39, 1731-1738

van Bruggen R, Gorter K, Stolk RP, Zuithoff P, Klungel OH, Rutten GE (2009): Refill adherence and polypharmacy among patients with type 2 diabetes in general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18, 983-991

Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A (2006): Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Brit J Clin Pharmacol* 63(2), 187-195

WHO (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO Consultation 894

Danksagung

Mein ganz herzlicher Dank für die Bereitstellung des Themas, hervorragende Betreuung und Förderung sowie nicht zuletzt für die Korrektur der Arbeit gilt Herrn Professor Dr. med. Michael A. Nauck, Leitender Arzt des Diabeteszentrum Bad Lauterberg im Harz. Weiterhin möchte ich mich bei den Sekretärinnen von Professor Nauck, Frau Männel und Frau Masekowitz bedanken, die mir stets bei organisatorischen Problemen zur Seite standen.

Lebenslauf

Am 7. Dezember des Jahres 1985 bin ich als Tochter der Veterinärmediziner Dr. Stefanus Bauer und Dr. Gabriele Gleichauf-Bauer im Marienhospital in Borghorst geboren worden. Ich besuchte ab dem Jahr 1992 die Werner-Rolevinck Grundschule in Laer. Anschließend besuchte ich bis zur elften Klasse das Gymnasium in Borghorst, absolvierte dann den ersten Teil der elften Klasse am Lycée François Premier in Le Havre, Frankreich. Mein Abitur schloss ich dann im Jahre 2005 mit den Leistungskursen Mathematik und Französisch ab. Im Anschluss ging ich dann für ein halbes Jahr nach Australien. Mit dem Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen begann ich im Sommersemester 2006. Der erste Abschnitt der ärztlichen Prüfung erfolgte zwei Jahre später. Studienbegleitend von 2008-2012 arbeitete ich als studentische Aushilfskraft auf der internistischen und chirurgischen Intensivstation des evangelischen Krankenhauses Weende. Im November 2011 begann ich mit dem Promotionsvorhaben mit dem Thema: Wie viele Medikamenten werden typischerweise bei Typ 1- und Typ 2- Diabetes verordnet? unter der Leitung von meinem Doktorvater, Professor Nauck, am Diabeteszentrum Bad Lauterberg. Im selben Jahr nahm ich an einem europäischen Austauschstipendium teil und studierte ein Semester Humanmedizin an der Universität de Valencia in Valencia in Spanien. Ab Februar 2011 begann mein praktisches Jahr, wovon ich zwei Monate des Chirurgie-Tertials am Hospital Regional Honorio Delgado in Arequipa in Peru und das Innere Tertial am Pius-Hospital in Oldenburg verbracht habe. Im November 2012 erfolgte der Zweite Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Seit August 2012 arbeite ich im Honorarärztlichen Dienst an der St. Ansgar Klinik Twistringen, in der Klinik für Psychiatrie. Seit März 2014 arbeite ich als Assistenzärztin in der Anästhesiologie im Evangelischen Krankenhaus Mülheim an der Ruhr.