

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,
Sozialpädiatrie)

**Untersuchung der Stoffwechseleinstellung von Menschen
mit Typ 1 Diabetes und deren medizinischen Weiterbetreuung
nach dem Transfer in die Erwachsenen-Diabetologie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Hayn, Clara

2021

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. R. Schweizer
2. Berichterstatter:	Professor Dr. A. Birkenfeld
Tag der Disputation:	06.08.2021

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
Diagrammverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis	12
1. Einleitung.....	14
1.1. Diabetes mellitus Typ 1	14
1.1.1. <i>Definition, Ätiologie und Epidemiologie</i>	14
1.1.2. <i>Komplikationen und Folgeerkrankungen (FEs)</i>	15
1.1.3. <i>Verlaufsdiagnostik</i>	17
1.1.4. <i>Therapie</i>	18
1.2. Der Transitions-Prozess.....	20
1.2.1. <i>Definition von Transition und Transfer</i>	21
1.2.2. <i>Problematik der Transition</i>	22
1.2.3. <i>Aktuelle Forschung zum Thema Transition</i>	23
1.2.4. <i>Transferprozedere der Diabetes-Ambulanz des Universitäts-</i> <i>klinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen</i>	24
1.3. Fragestellungen der Arbeit.....	25
2. Methoden	27
2.1. Datenerhebung	27
2.2. Datenumfang	28
2.3. Erstellung von Subgruppen.....	31
2.3.1. <i>Subgruppe 0</i>	32
2.3.2. <i>Subgruppen A und B</i>	33
2.4. Statistische Methoden und Vorgehensweise	35
2.4.1. <i>Datenaufbereitung</i>	35
2.4.2. <i>Verwendete statistische Testverfahren</i>	35
2.4.3. <i>Verwendete statistische Lagemaße und grafische</i> <i>Darstellungsform (Boxplot)</i>	37
2.4.4. <i>Software und statistische Ressourcen</i>	38
2.5. Eigenständige Methodenentwicklung.....	39
2.5.1. <i>Erstellung eines Parameters zur Beurteilung der Langzeit-SWE</i>	39
2.5.2. <i>Entwurf von Gemischten Linearen Modellen (LMEMs) für die</i> <i>Studienauswertung</i>	40
2.5.2.1. <i>Hintergrund und Problematik</i>	40

2.5.2.2. Wahrscheinlichkeitsverteilung des jährlichen HbA1c	41
2.5.2.3. Aufbau, Modell-Varianten und -Anwendung.....	43
2.5.2.4. (Parameter-)schätzer.....	44
3. Ergebnisse	45
3.1. Charakterisierung des Grundkollektivs und der Subgruppe 0	45
3.1.1. <i>Das Grundkollektiv</i>	45
3.1.2. <i>Charakterisierung der Subgruppe 0</i>	46
3.2. Charakterisierung der Subgruppen A und B	47
3.3. Gegenüberstellung wichtiger Charakteristika der Grundkohorte und der Subgruppen	49
3.4. Zusammenhang von HbA1c MW und SD	50
3.5. Analysen zu diabetesbedingten Folgeerkrankungen.....	51
3.5.1. <i>Deskriptive Analyse diabetesbedingter FEs</i>	51
3.5.2. <i>Induktive Analyse der SWE vor und nach Transfer in Abhängigkeit von der Entwicklung diabetesbedingter FEs</i>	52
3.5.2.1. Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer und Entwicklung einer diabetesbedingten FE nach Transfer.....	52
3.5.2.2. Zusammenhang zwischen SWE nach Transfer und Entwicklung einer diabetesbedingten FE nach Transfer.....	53
3.6. Einfluss von HbA1c-MW und -SD vor Transfer auf HbA1c-MW und -SD nach Transfer	55
3.7. Zusammenhang von Alter und Diabetesdauer z. Zt. des Transfers und der SWE bzw. dem HbA1c vor sowie nach Transfer	56
3.8. Zusammenhang zwischen Therapieschema bei und Anlass für den Transfer und dem HbA1c nach Transfer.....	57
3.9. Untersuchungen zur mittleren, wahrgenommenen Sprechstunden- anzahl nach Transfer	58
3.9.1. <i>Zusammenhang zwischen dem Anlass für den Transfer und der mittleren, wahrgenommenen Sprechstundenanzahl nach Transfer</i>	58
3.9.2. <i>Zusammenhang zwischen der SWE vor Transfer und der mittleren, wahrgenommenen Sprechstundenanzahl nach Transfer</i>	59
3.9.3. <i>Zusammenhang zwischen den Jahren nach Transfer und der mittleren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden</i>	60
3.10. Einfluss der Summe der Änderungen des Therapiemanagements und der Praxiswechsel nach Transfer auf die SWE nach Transfer....	61

3.11. Deskriptive Analyse der Häufigkeit an Praxiswechseln, je nach Jahr nach Transfer	62
3.12. Zusammenhang zwischen der über die Gesamtdauer der Nachverfolgung mittleren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden und der SWE nach Transfer	63
3.13. Zusammenhang zwischen der nach Transfer wahrgenommenen stationären Aufenthalten zu Schulungszwecken und der SWE nach Transfer	63
3.14. Zusammenhang zwischen notfallbedingten stationären Aufenthalten nach Transfer und der SWE vor sowie nach Transfer	63
3.15. Weiterführende Analysen zum Einfluss des Anlasses für den Transfer auf die Ergebnisse des Transferprozesses	66
3.15.1. <i>Vergleich des Alters bei Transfer je nach Anlass für den Transfer</i>	66
3.15.2. <i>Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter bei Transfer und Mittlerer Anzahl an Sprechstunden nach Transfer</i>	66
3.15.3. <i>Zusammenhang zwischen der mittleren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden und der SWE über die Gesamtdauer nach Transfer, bei Transfer auf eigenen Wunsch</i>	66
3.16. Veränderungen des HbA1c über die Jahre nach Transfer	67
3.16.1. <i>Subgruppenanalyse zum Einfluss der Zeit auf den HbA1c nach Transfer</i>	67
3.16.2. <i>Deskriptive Analyse des Einflusses der Zeit auf den HbA1c nach Transfer</i>	70
3.16.3. <i>LMEM Zur Untersuchung des Einflusses der Zeit auf den HbA1c nach Transfer</i>	71
3.17. Charakterisierung von Therapieschema und Änderung des Therapiemanagements je nach Jahr nach Transfer	72
3.17.1. <i>Verteilung und Art der Änderung des Therapiemanagements über die Jahre nach Transfer</i>	73
3.17.2. <i>Verteilung der Therapieschemata über die Jahre nach Transfer</i>	73
3.18. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem nach Transfer durchgeführten Therapieschema und dem HbA1c nach Transfer	75
3.18.1. <i>Fragestellung und Methodik für Kapitel 3.18.</i>	75

3.18.2. Deskriptive Analyse des Therapieschemas	76
3.18.2.1. Patientenverteilung je nach Therapieschema	76
3.18.2.2. Je nach Therapieschema im Mittel erreichter HbA1c	76
3.18.3. Induktive Analyse des Zusammenhangs zwischen HbA1c und Therapieschema nach Transfer	78
3.18.3.1. Teststatistisch	78
3.18.3.2. LMEM	79
3.19. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der nach Transfer gewählten Art der Betreuung und dem HbA1c nach Transfer	80
3.19.1. Fragestellung & Methodik für Kapitel 3.19.	80
3.19.2. Deskriptive Analyse der Art der Betreuung	81
3.19.2.1. Patientenverteilung je nach Art der Betreuung	81
3.19.2.2. Je nach Art der Betreuung im Mittel erreichter HbA1c	83
3.19.3. Induktive Analyse des Zusammenhangs zwischen HbA1c und der Art der Betreuung nach Transfer	86
3.19.3.1. Teststatistisch	86
3.19.3.2. LMEM	88
3.20. Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer mit gewählter Art der Betreuung im Jahr 2 nach Transfer	88
3.21. Charakterisierung der Art der Betreuung	90
3.21.1. Rekapitulation relevanter Ergebnisse aus vorherigen Kapiteln	90
3.21.2. Fragestellung & Methodik für Kapitel 3.21.	90
3.21.3. Ergebnisse	90
3.21.3.1. Anzahl und Verteilung der untersuchten medizinischen Versorgungseinrichtungen	90
3.21.3.2. Wahrgenommene Sprechstundenanzahl	90
3.21.3.3. Wahrgenommene stationäre Aufenthalte zu Schulungs- zwecken	91
3.21.3.4. Anzahl durchgeführter Änderungen des Therapie- managements	91
3.21.3.5. Art der durchgeführten Änderungen des Therapie- managements	91
3.21.3.6. Praktiziertes Therapieschema	92
4. Diskussion	94
4.1. Methodik	94
4.2. Ergebnisse	96
4.2.0. Gegenüberstellung wichtiger Charakteristika der Grundkohorte und der Subgruppen	96

4.2.1. Untersuchung des Zusammenhangs von HbA1c MW und SD.....	96
4.2.2. Analysen zu diabetesbedingten Folgeerkrankungen	97
4.2.3. Einfluss von HbA1c-MW und -SD vor Transfer auf HbA1c-MW und -SD nach Transfer.....	98
4.2.4. Zusammenhang von Alter und Diabetesdauer z. Zt. des Transfers und der SWE bzw. dem HbA1c vor sowie nach Transfer	99
4.2.5. Zusammenhang zwischen Therapieschema bei und Anlass für den Transfer und dem HbA1c nach Transfer.....	101
4.2.6. Zusammenhang zwischen der SWE vor Transfer sowie dem Anlass für den Transfer und der mittleren, wahrgenommenen Sprechstundenanzahl nach Transfer.....	102
4.2.7. Zusammenhang zwischen den Jahren nach Transfer und der mittleren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden je nach Jahr nach Transfer.....	103
4.2.8. Einfluss der Summe der Änderungen des Therapiemanagements und der Praxiswechsel nach Transfer auf die SWE nach Transfer.....	105
4.2.9. Deskriptive Analyse der Häufigkeit an Praxiswechseln, je nach Jahr nach Transfer.....	106
4.2.10. Zusammenhang zwischen der über die Gesamtdauer der Nachverfolgung mittleren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden und der SWE nach Transfer.....	107
4.2.11. Zusammenhang zwischen der nach Transfer wahrgenommenen Anzahl stationärer Aufenthalte zu Schulungszwecken und der SWE nach Transfer.....	107
4.2.12. Zusammenhang zwischen notfallbedingten stationären Aufent- halten nach Transfer und der SWE vor sowie nach Transfer.....	108
4.2.13. Weiterführende Analysen zum Einfluss des Anlasses für den Transfer auf Ergebnisse des Transferprozesses	108
4.2.14. Veränderungen des HbA1c über die Jahre nach Transfer	110
4.2.15. Charakterisierung von Therapieschema und -umstellungen nach Jahr nach Transfer	114
4.2.16. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem nach Transfer durchgeführten Therapieschema und dem HbA1c nach Transfer.....	115
4.2.17. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der nach Transfer gewählten Art der Betreuung und dem HbA1c nach Transfer.....	115

4.2.18. Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer mit gewählter Art der Betreuung im Jahr 2 nach Transfer	117
4.2.19. Charakterisierung der Art der Betreuung	119
4.2.20. Qualität der medizinischen Erwachsenenbetreuung	122
4.2.21. Psychische und soziale Faktoren und Transition	124
4.3. Schlussfolgerungen.....	125
4.4. Weiterführende Gedanken und Ausblick.....	126
5. Zusammenfassung.....	129
6. Literaturverzeichnis	131
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	136
Danksagung	138
Anlagen.....	139

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Organigramm über den Datenumfang	29
Diagramm 2: Anzahl der zu jedem Jahr nach Transfer vorhandenen Jahresbögen.....	31
Diagramm 3: Aufbau Boxplot, © Springer Fachmedien Wiesbaden,	38
Diagramm 4: Histogramm & Boxplot der ursprl., jährlichen HbA1c-Werte (%)	42
Diagramm 5: Histogramm, Boxplot und Q-Q-Diagramm der angepassten HbA1c-Werte.....	42
Diagramm 6: Korrelation von HbA1c MW und SD der letzten 6 Monate vor Transfer.....	50
Diagramm 7: Korrelation von HbA1c MW und SD über die Gesamtdauer nach Transfer	51
Diagramm 8: Zusammenhang zwischen der SWE vor sowie nach Transfer und der Rate an Neuentwicklungen diabetesbedingter Folgeerkrankungen	54
Diagramm 9: Zusammenhang von Alter z. Zt. des Transfers und der SWE der letzten 6 Monate vor Transfer	56
Diagramm 10: Mittlere Anzahl (MW) an wahrgenommenen Sprechstunden je nach Jahr nach Transfer.....	60
Diagramm 11: Anteil der Praxiswechsel je Jahr nach Transfer (%).....	62
Diagramm 12: Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer und der Art der nach dem Transfer durchgeführten stationären Aufenthalte	64
Diagramm 13: Zusammenhang zwischen SWE nach dem Transfer und der Art der nach dem Transfer durchgeführten stationären Aufenthalte.....	65
Diagramm 14: Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 3 bis 5 Jahre nach Transfer (Subgruppe A)	67
Diagramm 15: Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 10 bis 14 Jahre nach Transfer (Subgruppe B)	68
Diagramm 16: Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 3 bis 5 sowie 10 bis 14 Jahre nach Transfer.....	69
Diagramm 17: Median und IQR der HbA1c-Werte je nach Jahr nach Transfer.....	70
Diagramm 18: Interquartilsabstände der HbA1c-Werte je nach Jahr nach Transfer.....	70
Diagramm 19: Verteilung der Therapieschemata über die Jahre nach Transfer.....	74

Diagramm 20: Mittlerer HbA1c (MD) je nach Therapieschema im entsprechenden Jahr nach Transfer.....	77
Diagramm 21: Je nach Therapieschema erzielter HbA1c (%) im Jahr 4 (links) und Jahr 12 (rechts) nach Transfer.....	79
Diagramm 22: Patientenverteilung je nach Art der Betreuung	82
Diagramm 23: Je nach Art der Betreuung im Mittel erreichter HbA1c.....	84
Diagramm 24: HbA1c (%) je nach Art der Betreuung im Jahr 2 nach Transfer.....	87
Diagramm 25: HbA1c (%) je nach Art der Betreuung im Jahr 10 nach Transfer.....	87
Diagramm 26: Zusammenhang zwischen der SWE vor Transfer und der im Jahr 2 nach Transfer gewählten Art der Betreuung	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der in Subgruppe 0 durchgeführten der Analysen	32
Tabelle 2: Übersicht der Zusammensetzung von Subgruppe A und B	34
Tabelle 3: Übersicht der in den Subgruppe A und B durchgeführten Analysen.....	34
Tabelle 4: Entscheidungsbaum zur Auswahl der statistischen Testverfahren; erstellt m.H. der Ressourcen aus Kapitel 2.4.4.	36
Tabelle 5: Übersicht der m.H. des LMEM durchgeführten Analysen	43
Tabelle 6: Übersicht der Charakteristika der Grundkohorte und der Subgruppen.....	49
Tabelle 7: Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer und der Entwicklung einer diabetesbedingten Folgeerkrankung nach Transfer	53
Tabelle 8: Zusammenhang zwischen SWE nach Transfer und der Entwicklung einer diabetesbedingten Folgeerkrankung nach Transfer	54
Tabelle 9: Ergebnisse der Korrelationen zwischen HbA1c-MW und -SD vor und nach Transfer	55
Tabelle 10: Teststatistiken zu den Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen Therapieschema sowie Anlass bei Transfer und SWE nach Transfer.....	57
Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Anlass für den Transfer sowie Therapieschema bei Transfer und dem HbA1c zu 2 untersch. Zeitpunkten nach Transfer	58

Tabelle 12: Mittlere Sprechstundenanzahl pro Jahr über die Gesamtdauer der Nachverfolgung	59
Tabelle 13: Daten zu Diagramm 10; „Mittlere Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden je nach Jahr nach Transfer“	61
Tabelle 14: Daten zu Diagramm 12; „Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer und der Art der nach dem Transfer durchgeführten stationären Aufenthalte“	64
Tabelle 15: Daten zu Diagramm 13; „Zusammenhang zwischen SWE nach dem Transfer und der Art der nach dem Transfer durchgeführten stationären Aufenthalte“	65
Tabelle 16: Daten zu Diagramm 14; „Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 3 bis 5 Jahre nach Transfer“	67
Tabelle 17: Daten zu Diagramm 15; „Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 10 bis 14 Jahre nach Transfer“ ..	68
Tabelle 18: Daten zu Diagramm 16; „Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 3 bis 5 sowie 10 bis 14 Jahre nach Transfer“	69
Tabelle 19: Daten zu den Diagrammen 17; „Median und IQR der HbA1c-Werte je nach Jahr nach Transfer“ und 18; „Interquartilsabstände der HbA1c-Werte je nach Jahr nach Transfer“	71
Tabelle 20: Ergebnisse des LMEMs zur Untersuchung des Einflusses der Zeit auf den HbA1c nach Transfer.....	72
Tabelle 21: Daten zu Diagramm 19; „Verteilung der Therapieschemata über die Jahre nach Transfer“	75
Tabelle 22: Daten zu Diagramm 20; „HbA1c Median und IQR je nach Therapieschema im entsprechenden Jahr nach Transfer“	77
Tabelle 23: Ergebnisse des LMEMs zur Untersuchung des Einflusses des gewählten Therapieschemas auf den HbA1c nach Transfer	80
Tabelle 24: Daten zu Diagramm 22; „Patientenverteilung je nach Art der Betreuung“	82
Tabelle 25: Daten zu Diagramm 23; „Je nach Art der Betreuung im Mittel erreichter HbA1c	86
Tabelle 26: Ergebnisse des LMEMs zur Untersuchung des Einflusses der gewählten Art der Betreuung auf den HbA1c nach Transfer	88
Tabelle 27: Daten zu Diagramm 26; „Zusammenhang zwischen der SWE vor Transfer und der im Jahr 2 nach Transfer gewählten Art der Betreuung“ ..	89
Tabelle 28: Charakterisierung der Art der Betreuung, Übersicht	119

Abkürzungsverzeichnis

AA	Augenhintergrund
ANOVA	analysis of variance (dt. Varianzanalyse)
BB	Basisbogen
BZ	Blutzucker
bzgl.	bezüglich
CGM	Continuous Glucose Monitoring (dt. kontinuierliche Glukosemessung)
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (dt. kontinuierliche, subkutane Insulin-Infusion), auch Insulinpumpentherapie
CT	konventionelle (Insulin) Therapie
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
diab. SP	diabetologische Schwerpunktpraxis
d.h.	das heißt
DM	Diabetes mellitus
DNP	diabetische Nephropathie
DNU	diabetische Neuropathie
DR	diabetische Retinopathie
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
entspr.	entsprechend(em)
FE(s)	Folgeerkrankung(en)
h	Stunde
HA	Hausarztpraxis
HbA1c	am N-terminalen Valin der β -Untereinheit mit Glucose glykiertes Hämoglobin
ICT	intensivierte konventionelle (Insulin) Therapie
ID	Identifikation
I.d.R.	in der Regel
int. FP	internistische Facharztpraxis
IQR	Interquartilsabstand
JB	Jahresbogen
KaD	Klinik-assoziierte Diabetesambulanz

KHK	Koronare Herzkrankheit
LMEM	Linear Mixed Effects Model (dt. gemischtes lineares Model)
MA	Mikroalbuminurie
max.	maximal
mind.	mindestens
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
MD	Median
m.H.	mit Hilfe
MW(s)	Mittelwert(e)
N	Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Werte
NV	Normalverteilung
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
QQ-Diagr.	Quantil-Quantil-Diagramm
S.	Seite
SD(s)	Standardabweichung(en)
stat.	stationär(en)
Std.	Standard
SUP	Sensorunterstütztes Pumpensystem
SW	Stoffwechsel

SWE	Stoffwechseleinstellung
-----	-------------------------

In dieser Dissertationsschrift wird der Begriff Stoffwechseleinstellung (SWE) als Einstellung des Blutzuckers (BZ) verstanden. Je nach Kontext, entspricht die BZ-Einstellung dem HbA1c-Wert (siehe Kapitel 1.1.3.) oder/und der BZ-Stabilität (vgl. HbA1c MW+SD, Kapitel 2.5.1.).

T.	Transfer
TIR	Time in Range
ursprl.	ursprünglich
vgl./Vgl.	vergleiche/Vergleich
VH	Varianzhomogenität
vs.	versus
ZF	Zystische Fibrose
z.Zt.	zurzeit
25-75 P	Intervall zwischen der 25%- und der 75%-Perzentile
5-95 P	Intervall zwischen der 5%- und der 95%-Perzentile

1. Einleitung

1.1. Diabetes mellitus Typ 1

1.1.1. Definition, Ätiologie und Epidemiologie

Typ 1 Diabetes mellitus (DM 1) ist eine durch absoluten Insulinmangel bedingte Glukosestoffwechselstörung, in deren Folge es, unbehandelt, zu chronischer Hyperglykämie kommt [60]. Es handelt sich um eine chronische Erkrankung, die mittels lebenslanger Insulinsubstitution behandelt werden muss. Initialsymptome sind Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit und Gewichtsreduktion [60]. Bei Manifestation liegt im Mittel in 26.3 % der Fälle eine Ketoazidose vor [53]. Diese tritt bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen [17].

Komplikationen eines unbehandelten oder schlecht behandelten DM Typ 1 sind mikro- und makrovaskulären Folgeschäden, vorwiegend der Niere, der Retina, des Gefäß- und des autonomen sowie somatischen Nervensystems [3, 17, 60]. Die Pathogenese des DM Typ 1 ist nicht abschließend geklärt und wird aktuell intensiv erforscht. Bekannt und gesichert ist Nachfolgendes: Der dem DM Typ 1 zugrunde liegende absolute Insulinmangel geht aus einer Zerstörung der Insulinproduzierenden β -Zellen der Pankreas hervor [17]. Bezüglich der Ursache wird zwischen Typ 1A (70-90 %) und Typ 1B (restl. %) unterschieden [3]. Bei Typ 1A ist die β -Zell-Zerstörung durch eine zellulär mediierte Autoimmun-Reaktion bedingt. Bei diesen Patienten sind in 70-90 % der Fälle Auto-Antikörper gegen Strukturen der Insulinproduktion und -sekretion sowie gegen Insulin selbst nachweisbar [3, 17]. Bei Typ B, welcher vorwiegend in den asiatischen Ländern auftritt, sind die Ursachen bislang unbekannt [17].

Zudem wird für die Entwicklung eines Typ 1 DM eine multifaktorielle, genetische Prädisposition vermutet. In 20 % der Fälle liegt eine positive Familienanamnese vor. Mehr als 90 % der Patienten weisen die hoch-Risiko HLA-Merkmale DR3 und DR4 auf [34]. Überdies wurden zahlreiche weitere, nicht-HLA assoziierte, genetische Risikofaktoren identifiziert [19].

DM Typ 1 manifestiert sich meist im Kindes- und Jugendalter. 50-60 % der Patienten sind bei Manifestation jünger als 16-18 Jahre [17]. Dabei manifestiert sich die Krankheit meist um die Zeit der Pubertät (12-15 Jahre) [19].

Die Inzidenzrate von Typ 1 DM variiert je nach geografischer Region stark. Dabei liegen die höchsten Inzidenzraten in den skandinavischen Ländern (Bsp.: Finnland 48-49/100 000 per annum) und die niedrigste in China (0.57/100 000 per annum) [17]. Zudem wurde in den letzten Jahren ein Anstieg der weltweiten Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren von 2.5 % - 3.6 % pro Jahr konstatiert [19, 54].

Im Gegensatz zu vielen anderen Autoimmunerkrankungen, liegt die Inzidenz des DM Typ 1 bis zum 35 Lebensjahr bei Jungen höher als bei Mädchen [19].

1.1.2. Komplikationen und Folgeerkrankungen (FEs)

Die Langzeit-Komplikationen aller Formen des DMs, in Folge schlechter Stoffwechseleinstellung, kann man in zwei Gruppen einteilen: Mikroangiopathien und Makroangiopathien [17].

Zu den Makroangiopathien gehören die Koronare Herzkrankheit (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und die arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien [34].

In der Literatur wird das Risiko von Patienten mit Typ 1 DM eine KHK zu entwickeln, als 2-4 mal [60] bis 10 mal höher [17] als bei Menschen ohne Typ 1 Diabetes angegeben. Durch die Entwicklung einer KHK ist die Mortalität der Menschen mit Typ 1 Diabetes gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Piper et al. (2013b) gibt dazu an, dass ca. 35 % der Menschen mit Typ 1 Diabetes an einer KHK versterben [60].

Die Lebenszeitprävalenz eines Menschen mit Typ 1 Diabetes an einer PAVK zu erkranken beträgt ca. 6.6 %. Eine PAVK geht mit Einschränkung der Gehfähigkeit bis hin zum akuten Arterienverschluss im Extremitätenbereich und dessen Komplikationen einher [35].

Die Lebenszeitprävalenz für eine arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien liegt zwischen 2-3 % [60]. Komplikationen dieses Ereignisses sind leichte bis schwere neurologische Ausfälle, psychologische Störungen und Tod [35].

Zur Gruppe der Mikroangiopathien zählen die diabetische Nephropathie (DNP), die diabetische Retinopathie (DR) und die diabetische Neuropathie (DNU) [34]. Nach 10 Jahren haben ca. 25 % der Menschen mit Typ 1 Diabetes eine DNP entwickelt [34, 59]. Frühsymptom dieser ist eine manifeste (d.h. durch wiederholte Messungen bestätigte) Mikroalbuminurie von 30-300mg/24h Urin [34]. Liegt eine Mikroalbuminurie vor, schreitet diese in 50-75 % der Fälle voran [17]. Das Risiko einer DNP ist eine Progression in eine terminale Niereninsuffizienz, welche mit einer stark erhöhten Mortalität einhergeht. Innerhalb von 20 Jahren nach Manifestation einer DNP, entwickeln 75 % der Menschen mit Typ 1 Diabetes eine terminale Niereninsuffizienz [34].

Durch DM Typ 1 bedingte Veränderungen der Retina treten bei 8 % der Patienten 5 Jahre nach Manifestation und bei 87-98 % der Patienten \geq 30 Jahre nach Manifestation auf [60]. Bei diesen diabetesbedingten Retinaveränderungen unterscheidet man in nicht-proliferative und proliferative Retinopathie und diabetische Makulopathie [34]. 30 % der diabet. Retinopathien \geq 30 Jahre nach Manifestation sind proliferative Retinopathien [60]. Wichtigste Komplikation der retinalen Veränderungen ist die Einschränkung und der Verlust des Sehvermögens.

Bei ca. 25 % der Menschen mit Typ 1 Diabetes manifestiert sich im Verlauf der Erkrankung eine diabetische Neuropathie (DNU) von demyelinisierendem Charakter [60]. Die DNUs werden je nach Ort und Art des betroffenen Nervensystems klassifiziert. Am häufigsten ist das somatische (80 % der manifesten DNUs aller DM-Formen), am zweithäufigsten das autonome Nervensystem betroffen [17, 34]. Je nach Form gehen die DNUs mit verminderter oder pathologisch erhöhter Sensibilität einher. Erstere Form birgt das Risiko von unbemerkten Verletzungen und konsekutiver Wundinfektionen bis hin zur Sepsis. Autonome DNUs äußern sich mit subtilen, unspezifischen Symptomen, die in Summe die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können. Zudem können auch autonome DNUs Symptome von viszeralen Verletzungen (Bsp.: Myokardinfarkt) oder Entgleisungen (Bsp.: Hypoglykämie) verschleiern, was, aufgrund verspäteter oder fehlender klinischer Intervention, beträchtliche Folgen haben kann [34].

Wichtig bei der Betrachtung der Prävalenzen und Inzidenten der diabetesbedingten Folgeerkrankungen ist, dass diese von der Langzeit-Stoffwechseleinstellung (SWE) des jeweiligen Patienten abhängig sind. Zur genauen Erläuterung des Begriffes SWE, siehe Abkürzungsverzeichnis.

Die von den 1980er bis 1990er Jahren durchgeführte prospektive, multizentrische Langzeitstudie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) offenbarte den Zusammenhang zwischen einer schlechteren SWE und einem erhöhten Risiko, mikro- und kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln [41, 46, 51]. Die Stoffwechseleinstellung wurde in dieser Studie durch den HbA1c bemessen [41, 51]. Folglich gibt es einen starken Zusammenhang, zwischen einem erhöhten HbA1c und dem Auftreten diabetischer Folgeerkrankungen [47]. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit einer guten Stoffwechseleinstellung über die Gesamtdauer der Erkrankung, d.h. vom Zeitpunkt der Manifestation bis zum Tod. Durch die im Anschluss an die DCCT durchgeführte Nachfolgestudie EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) wurde zudem gezeigt, dass die zu einem bestimmten Zeitpunkt erzielte SWE, auch noch Jahre später das Risiko für Folgeerkrankungen beeinflusst. Dieses Phänomen wird als ‚metabolic memory‘ bezeichnet und unterstreicht ebenfalls, die Wichtigkeit einer guten SWE zu *jedem* Zeitpunkt der Erkrankung, um das Risiko für diabetesbedingte Folgeschäden zu minimieren [38, 51].

1.1.3. Verlaufsdiagnostik

Um die SWE der Patienten zu kontrollieren und Folgeerkrankungen möglichst früh zu erkennen, sollte sich der Patient alle 2-3 Monate in diabetologische, ärztliche Betreuung begeben. Dabei sollte der HbA1c erhoben und der Zustand der Füße untersucht werden. Des Weiteren sollte mindestens 1 mal pro Jahr der Urinstatus (Test auf Mikroalbuminurie, vgl. Kapitel 1.1.2.) erhoben, die Sensibilität an den Füßen überprüft und der Augenhintergrund von einem Ophthalmologen untersucht werden [34].

HbA1c (%)

Der HbA1c gibt die Menge von, mit Glucose glykosyliertem, Hämoglobin im Blut an. Er gilt als Maß für den Grad der Glykämie, d.h. des Zuckergehaltes des Blutes, der vorangegangenen 2-3 Monate und ermöglicht damit eine

Einschätzung der SWE des Patienten über diesen Zeitraum. Je höher der HbA1c, desto höher war der Zuckergehalt des Blutes und damit umso schlechter die SWE des Patienten in den vergangenen Monaten.

Der Referenzwert für den HbA1c eines Gesunden ist $< 5.7\%$. Menschen mit Typ 1 Diabetes sollten, aufgrund des Risikos einer Hypoglykämie, auf einen HbA1c zwischen 6.5% und 7.5% eingestellt werden [21, 34].

Es ist zu beachten, dass der HbA1c zwar ein Maß für die mittlere Blutzucker (BZ)-Einstellung des Patienten gibt, jedoch keine Aussage über die BZ-Schwankungen der letzten 2-3 Monate zulässt. Ein Patient kann einen guten HbA1c aufweisen und erziele diesen mit einer sehr geringen Standardabweichung der Einzel-BZ-Werte vom Mittelwert. Er kann aber ebenso einen guten HbA1c aufweisen, hat diesen jedoch nur unter erheblichen Schwankungen zwischen Hyper- und Hypoglykämie erzielt.

Dieses Problem ist bekannt und daher wird die Aussagekraft des HbA1c aktuell stark hinterfragt und neue prädiktive Parameter vorgeschlagen [20, 41, 47, 48]. Da der HbA1c seit über 30 Jahren in der Klinik als Standard-Parameter für die Güte der SWE der Patienten dient, wird er auch aktuell noch überwiegend in Kliniken, Ambulanzen und Praxen eingesetzt. Durch seine lange Tradition und einfache Interpretation ist es schwer, einen neuen, ggf. besseren Parameter für die BZ-Einstellung zu etablieren [41]. Seit der Einführung von CGM-Systemen wird die Time in Range (TIR), als Maß für den prozentualen Zeitanteil, in welchem der BZ des Patient innerhalb von durch den Arzt festgelegten Referenzbereichen liegt, als Alternative zum HbA1c und als neuer prognostischer Parameter diskutiert [5].

Aufgrund des Umfangs der erhobenen Daten wurde auch in dieser Arbeit primär der HbA1c zur Quantifizierung der SWE verwendet. Wo es möglich und sinnvoll erschien, wurde jedoch zudem die Standardabweichung der HbA1c-Werte in die Auswertungen miteinbezogen. Dadurch soll die BZ-Stabilität erfasst werden (vgl. Kapitel 2.5.1., 3.4. und 4.2.1.).

1.1.4. Therapie

In der DCCT Studie (vgl. Kapitel 1.1.2.) wurde gezeigt, dass eine möglichst dem Gesunden ähnelnde Blutzuckereinstellung, das Risiko für mikro- und

kardiovaskuläre Folgeschäden senkt [46, 51]. Um eine solche BZ-Einstellung zu erzielen, wurde eine intensivierete Insulintherapie bei den Patienten angewandt. Diese bestand aus regelmäßigen, manuell durchgeführten BZ-Kontrollen und *entweder* der Applikation mehrerer über den Tag verteilten manuellen Insulininjektionen (auch als Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) bezeichnet), *oder* der Verwendung einer Insulinpumpe [51].

Das verdeutlicht, dass eine gute Therapieform, neben dem Engagement des Patienten, einen sehr großen Einfluss auf die SWE des Patienten hat.

Aus diesem Grund, werden nachfolgend die in dieser Arbeit genannten und aktuell gängigsten Therapieformen vorgestellt.

ICT

Bei der ICT werden zwei verschiedene Insuline parallel verwendet: ein lang-wirksames Insulin, welches meist 2 bis 3 mal am Tag gespritzt wird und so den basalen Insulinverbrauch des Tages abdeckt, und ein kurz-wirksames Insulin, welches zu den Mahlzeiten gespritzt und zur Verstoffwechselung deren Kohlenhydratanteile dient [3, 60].

CSII

Die Insulinpumpentherapie wird auch continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) genannt. Dabei ist die Pumpe 24h/Tag, 7 Tage/Woche mit dem Patienten über einen Katheter mit subkutan liegender Kanüle verbunden und gibt kontinuierlich, alle paar Minuten, eine für jede Stunde vorprogrammierte Insulindosis ab [13]. Diese Insulindosis entspricht dem basalen Insulinverbrauch des Tages. Hinzu gibt der Patient zu jeder Mahlzeit einen entsprechenden Bolus, um die zugeführten Kohlenhydrate zu verwerten. Im Gegensatz zur ICT, wird bei der CSII-/Insulinpumpentherapie ausschließlich mit einer Insulinsorte, nämlich einem kurzwirksamen Insulinanalogon gearbeitet [60]. Durch die stündliche Insulinapplikation wird die kontinuierliche Insulinwirkung sichergestellt.

Welche der beiden Therapieschemata einen besseren Effekt auf die SWE hat ist aufgrund unterschiedlicher Studienergebnisse umstritten [3]. Durch die DCCT Studie wurde jedoch gezeigt, dass beide den davor verwendeten, konventionellen Therapien in Bezug auf die HbA1c-senkende Wirkung überlegen sind [51].

Geräte zur Blutzucker-Messung

Ursprünglich wurde der Blutzucker ca. 5-6-mal pro Tag manuell, über einen Blutstropfen aus der Fingerbeere bestimmt. Seit 2006 nimmt die Anwendung von kontinuierlichen Glukose-Messgeräten (engl. continuous glucose monitoring systems (CGMs)) im Eigenheim zu. Dabei wird subkutan ein Sensor eingebracht und anschließend mittels eines Pflasters auf der Haut befestigt. Die Tragedauer ist, je nach Modell, auf bis zu 14 Tage begrenzt. Dann muss der Sensor gewechselt werden. Eine blutige BZ-Messung ist so nur noch zur Kalibrierung des CGMs nötig. Studien haben gezeigt, dass diese CGM-Systeme, im Vergleich zu herkömmlichen, punktuellen BZ-Messgeräten, den HbA1c sowie das Risiko für Hypoglykämien senken [3, 13].

Sensorunterstütztes Insulinpumpensystem (SUP)

Ein neues, immer populärer werdendes Therapieschema, ist das Sensorunterstützte Insulinpumpensystem. Bei der im Jahr 2015 eingeführten Form dieses Therapieschemas, kommuniziert dabei das CGM (siehe oben) mit der Insulinpumpe, wodurch ein Abschalten der Insulinpumpe bei drohender Hypoglykämie erfolgt. Studien zeigten, dass dadurch die Rate an Hypoglykämien, verglichen zur herkömmlichen Insulinpumpentherapie, gesenkt werden kann [3, 70].

Aussicht

Es ist anzumerken, dass die Weiterentwicklung neuer, vor allem technischer Therapieansätze, schnell vorangeht und sich bereits im Jahr 2020, d.h. kurz nach Abschluss der Auswertung der Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, neue Geräte auf dem deutschen Markt befanden. Diese konnten jedoch, aufgrund der aktuell noch geringen Datenlage, für die Auswertung nicht berücksichtigt werden.

1.2. Der Transitions-Prozess

In Kapitel 1.1.1. wurde beschrieben, dass überwiegend Kinder und Jugendliche an Typ 1 DM erkranken. In den Kapiteln 1.1.2. und 1.1.4. wurde zudem dargestellt, dass eine lebenslange, gute SWE essenziell für die Risikoreduktion von Folgeerkrankungen ist. Folglich sollten sich bereits Kinder und Jugendliche mit DM Typ 1 in kontinuierliche Betreuung durch ein auf den Diabetes

spezialisiertes Therapiezentrum begeben. Dieses sollte, zusammen mit dem Patienten, ein passendes Therapieschema, eine passende Therapieeinstellung und eine angemessene Beratung erarbeiten um eine möglichst optimale SWE zu erreichen.

Da es sich bei DM Typ 1 um eine chronische, derzeit noch nicht heilbare, Erkrankung handelt, sollte sich diese spezialisierte Betreuung auch im Erwachsenenalter fortsetzen. Der Übergang von pädiatrischer Diabetes-Betreuung zur Diabetes-Betreuung Erwachsener wird dabei in der Fachliteratur als Transition bezeichnet.

1.2.1. Definition von Transition und Transfer

Blum et al. (1993) definiert die Transition wie folgt: **„Transition is defined [...] as the purposeful, planned movement of adolescents and young adults with chronic physical and medical conditions from child-centered to adult-oriented health-care systems.”** [6]

Deutsch (sinngemäß): „Transition ist definiert [...] als die zweckmäßige, geplante Überführung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit chronischen körperlichen, und medizinischen Beschwerden von der kind-zentrierten zur erwachsenen-orientierten Gesundheitsversorgung.“

Der Transfer hingegen ist ein Teil des Transitionsprozesses und bezeichnet lediglich den Wechsel des Anbieters der diabetologischen Betreuung [11].

Die Transition fasst somit alle Teilschritte und -prozesse des Wechsels der Art der ärztlichen Betreuung zusammen. Der Transfer, als punktueller Ereignis, ist nach dem Arztwechsel abgeschlossen. Die Transition hingegen, ist meist erst Jahre nach Transfer, nämlich in dem Moment, in dem die neue Art der Betreuung zum Alltag des Patienten geworden ist, abgeschlossen.

In dieser Arbeit wird vornehmlich der Begriff ‚Transfer‘ verwendet. Damit ist der Wechsel zwischen der Betreuung in der Diabetes-Ambulanz des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen und dem ersten Beratungstermin in der diabetologischen Versorgungseinrichtung der Erwachsenenmedizin gemeint.

1.2.2. Problematik der Transition

Es gibt keine eindeutige Altersrichtlinie für den idealen Zeitpunkt des Beginns der Transition [11]. In der Literatur wird der Prozess in das „aufkommende Erwachsenenalter“, zwischen 18 bis 30 Jahre, datiert [27]. Diese Zeit ist für alle jungen Erwachsenen geprägt von großen psychosozialen Veränderungen, wie z.B. der emotionalen, finanziellen und geografischen Distanzierung vom Elternhaus, der zunehmenden Übernahme von Eigenverantwortung, dem Eintritt in neue soziale Strukturen sowie der Veränderungen von vormals bestehenden Prioritäten [10, 26, 27, 43]. Bei Menschen mit Typ 1 Diabetes geht diese Zeit per se mit einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung, sowie der Abwendung von der ärztliche Versorgung einher [10, 27, 40, 72].

Überdies sind Jugendliche mit chronischer Erkrankung (wie z.B. dem DM Typ 1) und deren Familien mit der Trennung von einer jahrelang vertrauten Institution, nämlich der pädiatrischen Betreuungseinrichtung ihrer Krankheit, und all deren Charakteristika und damit verbundenen ‚Ritualen‘, konfrontiert. Dies, und der Wechsel hin zur erwachsenen Gesundheitsversorgung, stellt eine zusätzliche Belastung für sie dar [10, 24, 28, 29]. Die Organisation der erwachsenen Gesundheitsversorgung unterscheidet sich von derer der pädiatrischen. Erstere fokussiert sich weniger auf die entwicklungsbezogenen, persönlichen und familiären Probleme des Patienten, arbeitet eher formal, problem-orientiert und setzt ein erhöhtes Maß an Selbstverantwortung voraus [10, 26, 28, 29, 72]. Der Transfer erhöht somit den Druck zur Übernahme von zunehmender Eigenverantwortung für Menschen mit Typ 1 Diabetes in der Zeit des Erwachsenenwerdens, im Vergleich zu Gleichaltrigen ohne Diabetes, die nicht mit dem Transfer konfrontiert werden.

In Summe sind die so neu entstehenden Anforderungen an die jungen Erwachsenen mit chronischer Erkrankung sehr groß und können zu einer Überforderung führen. Als Reaktion darauf, wenden sich die jungen Patienten eher den alltäglich, ihrem Alter entsprechenden Problemen und Aufgaben zu und vernachlässigen ihre Krankheit [28]. Es ist daher nicht verwunderlich, dass in der aktuellen Literatur beschrieben wird, dass die Zeit der Transition bei Menschen

mit einer chronischen Erkrankung mit einer Verschlechterung deren Managements und damit der Gesundheit einhergeht [43].

So gibt es bei Menschen mit Typ 1 Diabetes Studien, die zeigen, dass die Wahrnehmung ärztlicher Betreuungstermine während der Zeit der Transition abnimmt [43, 45, 50, 64]. Außerdem ist beschrieben, dass die Zeit des Transfers mit einem Anstieg an mikrovaskulären Komplikationen einhergeht [43]. Hingegen gibt es zum Teil gegenteilige Ergebnisse zur SWE während der Zeit der Transition [43, 73]. Die meisten Artikel und Reviews berichten jedoch von einer Verschlechterung der SWE während oder kurz nach der Zeit des Transfers [25, 40, 49].

Das Ziel eines gelungenen und geplanten Transitionsprozesses ist es, auch während der Übergangsphase zwischen pädiatrischer und erwachsener, ärztlicher Betreuung, eine adäquate, koordinierte und kontinuierliche medizinische Versorgung zu gewährleisten [11, 73, 74]. In der Zeit des Transitionsprozesses, d.h. während des jungen Erwachsenenalters, weisen bereits über 10 % der Menschen mit Typ 1 Diabetes erste diabetesassoziierte Folgeerkrankungen, vornehmlich mikrovaskulärer Natur (vgl. Kapitel 1.1.2.), auf. Der Einhalten einer guten, möglichst physiologischen Stoffwechseleinstellung, kommt in dieser Zeit daher eine besondere Bedeutung zu, um weitere Neuentwicklungen und Progresse zu verhindern, sowie Verbesserungen bereits bestehender Komplikationen zu ermöglichen [26, 27].

1.2.3. Aktuelle Forschung zum Thema Transition

Seit einigen Jahren wird der Einfluss des Transitionsprozesses auf junge Erwachsene verstärkt untersucht [50], da es Hinweise gibt, dass diese Zeit gesundheitlich kritisch für die Patienten mit chronischer Erkrankung ist und es daher einer Befassung mit der Problematik bedarf [52].

Das Problem an den bisher vorliegenden Forschungsergebnissen ist, dass diese sehr uneinheitlich und teilweise, aufgrund der Schwierigkeit eines guten Studiendesigns zur Untersuchung der Transitionsprozesses, von schlechter empirischer Evidenz, primär rein deskriptiv und meist ohne das Vorhandensein einer Kontrollgruppe aufgebaut sind [25, 29, 42, 43, 50, 72, 73]. Die Anzahl an

derzeit vorliegenden qualitativ zuverlässigen Studien und Auswertungen ist daher gering und der Ruf nach weiteren, validen Studien groß [27, 29, 52].

Im Fokus der aktuellen Forschung steht dabei die SWE sowie die Häufigkeit der Wahrnehmung ärztlicher Betreuungstermine während und nach der Zeit der Transition, und das psychologische Erleben des Prozesses. Außerdem wird untersucht, ob ein spezielles Betreuungskonzept während der Transition wichtig und notwendig ist, und wie dieses umgesetzt bzw. aufgebaut werden sollte [25]. Aktuell gibt es kein anerkanntes, einheitliches Modell zum Management des Transitionsprozesses [25]. Zudem ist die Studienlage zur Umsetzung und zum Aufbau einer guten Betreuung für die Transition qualitativ schlecht und daher nur von bedingter Evidenz [66]. Es gibt jedoch den Konsens, dass die Transition strukturiert und geplant, und teilweise unterstützt von einem speziell dafür ausgebildeten Koordinator, stattfinden sollte, um eine bessere SWE, eine bessere, ärztliche Betreuungsinanspruchnahme, sowie infrastrukturelle Unterstützung der Patienten während und nach dem Transfer zu erreichen [10, 11, 22, 25, 37, 40, 52, 61, 64, 66, 72, 74].

1.2.4. Transferprozedere der Diabetes-Ambulanz des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Auch in der Diabetes-Ambulanz des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen spielt die Transition und der Transfer der dort behandelten Patienten eine Rolle.

Zur Vorbereitung der Transition gibt es ein Protokoll. Eine klare Altersgrenze ist darin nicht genannt. Vielmehr wird die Transition gemeinsam mit dem Patienten vorbereitet. 6-12 Monate vor dem geplanten Transfer in die Betreuung der Erwachsenenmedizin, werden mit dem Patienten mögliche Versorgungseinrichtungen durchgesprochen und ein Erstbesuch in einer ausgewählten Praxis oder Ambulanz vereinbart. Der Patient führt den Erstbesuch durch und kommt anschließend in die Diabetes-Ambulanz zurück, um die Erlebnisse zu diskutieren. Anschließend wird ein ausführlicher Arztbericht verfasst und dem zukünftigen Arzt zugesandt [52].

Zur Evaluation der Weiterbetreuung nach Ende der Betreuung in der Diabetes-Ambulanz des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin wurde im Jahr 1998 eine prospektive Studie initiiert. Diese soll einerseits untersuchen, welche Art der Weiterbetreuung gewählt und ab wann eine Stabilität der Weiterbetreuung erreicht wird. Außerdem soll der günstigste Zeitpunkt und der Einfluss der Motivation auf das Ergebnis des Transitionsprozesses untersucht werden. Die ursprüngliche Laufzeit der Studie war bis 2003 geplant. Um die Datenerhebung zu erweitern, wurde die Studie zunächst bis 2006, und später bis 2008 verlängert. Für die Studie wurden in jährlichen Abständen standardisierte Fragebögen an die Patienten, welche den Transfer in die Erwachsenenmedizin bereits vollzogen haben, verschickt. Auch nach 2008 wurden, im Einverständnis mit den Patienten, weiterhin Fragebögen versandt. So lagen im Jahr 2019, dem Zeitpunkt des Beginns der Auswertung der Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, Daten zu mehr als 20 Jahren nach Transfer vor.

1.3. Fragestellungen der Arbeit

Dieser Arbeit stellt die dar. Primäre Endpunkte der initialen Studie waren die Evaluation der Art der Weiterbetreuung und Stoffwechseleinstellung von Menschen mit Typ 1 Diabetes nach Ende der Betreuung in der pädiatrischen Diabetologie, d.h. nach Transfer in die Erwachsenenmedizin.

Mit dieser Arbeit werden, die im Jahr 2010 veröffentlichten Ergebnisse (vgl. [52]) auf Grundlage eines größeren und für einen längeren Zeitraum vorliegenden Datenumfangs aktualisiert und um weitere Untersuchungen ergänzt.

Ziel dieser Arbeit ist, die Langzeit-Stoffwechseleinstellung (SWE) von Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus nach Transfer zu untersuchen. Außerdem sollen mögliche vor sowie nach dem Transfer vorhandene Einflussfaktoren auf die SWE und das, für den Diabetes relevante, therapeutische Verhalten identifiziert und charakterisiert werden. Dadurch sollen Empfehlungen für ein, den erfolgreichen Transfer unterstützendes Therapiemanagement während der Betreuung in der pädiatrischen Diabetologie entwickelt werden. Außerdem sollen Faktoren im

Therapiemanagement der Erwachsenenmedizin identifizieren werden, die langfristig einen positiven Effekt auf die SWE nach dem Transfer haben.

Die primären Fragestellungen der Arbeit sind einerseits, ob die Art der Therapie und die Art der Betreuung einen Einfluss auf die SWE nach Transfer haben, und wenn ja, wo Unterschiede liegen. Andererseits, ob die Zeit in Jahren einen Einfluss auf die SWE und die Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden nach Transfer hat.

Die sekundäre Fragestellung ist, ob es einen Zusammenhang zwischen dem mittleren HbA1c und dessen Varianz gibt. Mit der Beantwortung dieser Frage wurde das Ziel verfolgt, einen neuen Parameter zu entwickeln, der, verglichen mit dem HbA1c, eine präziseren Langzeit-Beurteilung der SWE und deren Stabilität ermöglicht.

Weiterhin wurde der Frage nachgegangen, ob und wie die SWE und das Therapieschema vor Transfer einen Einfluss auf die SWE nach Transfer haben. Es wurde untersucht, ob das Alter und die Diabetesdauer, sowie der Anlass zum Transfer, die SWE und das für den Diabetes relevante, therapeutische Verhalten nach Transfer beeinflussen. Zudem wurde der Frage nachgegangen, wie sich häufige Änderungen des Therapie-Regimes auf die SWE nach Transfer auswirken und wie oft und innerhalb welcher Dauer nach Transfer ein Wechsel der Praxis stattfindet. Es wurde außerdem untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der nach Transfer wahrgenommenen Sprechstunden und stationären Aufenthalte zu Schulungszwecken und der SWE nach Transfer gibt.

Abschließend wurden Faktoren identifiziert, die eine prädiktive Abschätzung erlauben über

- (1) dass, für den Diabetes relevante, therapeutische Verhalten nach Transfer,
- (2) die Häufigkeit von nach Transfer stattgefundenen, notfallbedingten stationären Aufenthalten und
- (3) die Häufigkeit von sich neu-entwickelnden diabetesbedingte Folgeerkrankungen.

2. Methoden

2.1. Datenerhebung

Die Auswertung dieser Arbeit basiert auf den bis zum Juni 2019 vorliegenden Daten, der im Jahre 1998 begonnenen, prospektiven Studie der Diabetes-Ambulanz des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

Die Durchführung und Auswertung der Studie wurde am 26.08.2019 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Projektnummer 592/2019BO2 genehmigt.

Seit dem Jahr 1998 wurden alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, die von dort in die Erwachsenenmedizin transferierten, jährlich angeschrieben und um Ausfüllung eines Fragebogens gebeten. Der Fragebogen wurde zur Evaluation der Betreuung und Stoffwechseleinstellung von Menschen mit Typ 1 Diabetes nach Transfer in die Erwachsenenmedizin aufgesetzt, und dient der Erfassung des Langzeiteffekts des Transitionsprozesses auf die SWE. Zudem soll er der Identifizierung von Faktoren dienen, welche den Effekt der Transition beeinflussen und verbessert werden müssten.

Als Transferzeitpunkt wird das Datum bezeichnet, an dem der letzte Besuch in der Diabetes-Ambulanz des Universitätsklinikums stattfand. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Basisdaten m.H. eines Basisbogens (im Folgenden mit BB abgekürzt, siehe Anlage 1) erhoben. Nachfolgend wurde in regelmäßigen, jährlichen Abständen ein Fragebogen (im Folgenden als Jahresbogen (JB) bezeichnet, siehe Anlage 2 und 3) per Post an die Patienten geschickt. Die Patienten füllten diesen eigenständig aus, und schickten ihn an die Diabetes-Ambulanz des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen zurück. Welche Parameter durch die Bögen erhoben wurden, ist nachfolgender Auflistung und den Anlagen 1 bis 3 zu entnehmen.

Basisbogen (vgl. Anlage 1)

1. Diabetes-Manifestation (Monat und Jahr)
2. Hba1c-Werte (%) des letzten Jahres vor Transfer
3. Befund des Augenhintergrundes (AA) z.Zt des Transfers

4. Befund der Untersuchung auf Mikroalbuminurie (MA) z.Zt des Transfers
5. Therapieschema z.Zt des Transfers
6. Größe z.Zt des Transfers
7. Gewicht z.Zt des Transfers
8. Beruf z.Zt des Transfers
9. Wohnsituation z.Zt des Transfers
10. Anlass für den Transfer

Jahresbogen (vgl. Anlagen 2 bis 3)

1. Name & Adresse der aktuellen diabetologischen Betreuung
2. Sprechstundenanzahl im vorangegangenen Jahr
3. Anzahl und Art der Therapieumstellungen seit letztem Jahresbogen
4. Anzahl und Art stationärer Aufenthalte seit letztem Jahresbogen
5. aktueller HbA1c (%)
6. Gewicht z.Zt des Jahresbogens
7. Befund des Augenhintergrundes z.Zt. des Jahresbogens
8. Befund der Untersuchung auf Mikroalbuminurie z.Zt. des Jahresbogens
9. Beruf z.Zt. des Jahresbogens
10. Wohnsituation z.Zt. des Jahresbogens
11. Familienstand z.Zt. des Jahresbogens

2.2. Datenumfang

Der erste erfasste Transfer fand im Juni 1998 statt und der letzte, für diese Arbeit berücksichtigte, im Juni 2019. Die Studienlaufzeit zum Zeitpunkt der Auswertung beträgt somit 21 Jahre.

In diesem Zeitraum transferierten 242 Patienten, von denen ein ausgefüllter Basisbogen vorliegt.

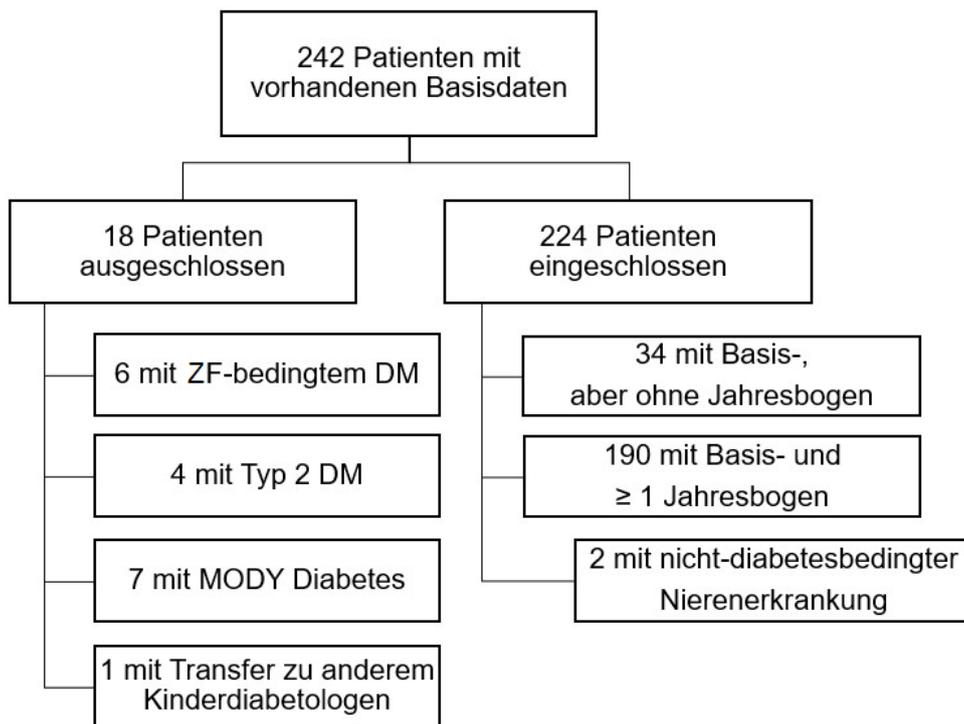


Diagramm 1: Organigramm über den Datenumfang

Für die Auswertung, wurden 18 Patienten ausgeschlossen. 6 davon hatten einen durch Zystische Fibrose (ZF) bedingten DM, 4 einen Typ 2 DM, 7 einen Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) und 1 Patient wechselte zu einem anderen Kinderdiabetologen. Zur Auswertung wurden die Daten der verbleibenden 224 Patienten verwendet. Alle nachfolgenden Angaben beziehen sich auf diese.

Unter den 224, befanden sich 2 mit einer nicht-diabetesassoziierten Nierenerkrankung. Ihre Daten wurden verwendet, jedoch für die Analysen zu diabetesbedingter Folgeerkrankungen ausgeschlossen.

Die mittlere Dauer der Nachverfolgung beträgt 7.1 ± 5.1 Jahre (MD 6.0 Jahre, 5-95 P 0.7-16.5 Jahre), mit einem Maximum von 20.7 Jahren (N=1). Für 51.3 % (N=115) beträgt die Gesamtdauer der Nachverfolgung ≥ 5 Jahre, für 30.4 % (N=68) beträgt sie ≥ 10 Jahre und für 10.3 % (N=23) beträgt sie ≥ 15 Jahre.

Trotz einer maximalen Nachverfolgungsdauer von 20.7 Jahren, liegt die Anzahl an Jahresbögen je Patient höchstens bei 15. Dies zeigt, dass zwischen den ausgefüllten Jahresbögen teilweise mehr als ein Jahr liegt.

Zu 15.2 % der Patienten (N=34) liegen nur die Basisdaten des Basisbogens, jedoch kein weiterer Jahresbogen, vor. Bei 84.8 % der Patienten (N=190) liegt mindestens ein Jahresbogen vor. Bei 3 Patienten stammt der Basisbogen aus dem letzten Jahr, welches in der Auswertung berücksichtigt wurde. Für diese 3 liegt kein weiterer JB vor und somit kann keine Aussage über deren zukünftige Studienteilnahme getroffen werden. Somit wird bei 14.0 % (31 von 221) der beurteilbaren Patienten von einer Nicht-Teilnahme an der Studie ausgegangen.

Bis zum Jahr 20 nach Transfer liegen für jedes Jahr mindestens 3 Jahresbögen vor. Der genaue Umfang an erhaltenen Jahresbögen je nach Jahr nach Transfer kann Diagramm 2 entnommen werden. Dabei wurde der Basisbogen als Jahresbogen des Jahres 0 nach Transfer bezeichnet.

Die Rückmelderate bezogen auf alle Studienjahre liegt bei 40.2 %. Dabei nahm die jährliche Rückmelderate bis zum Jahr 2002 stark zu (auf 27.3 %) und blieb im weiteren Verlauf auf einem in etwa konstanten Niveau, stets über 18.1 % je Studienjahr.

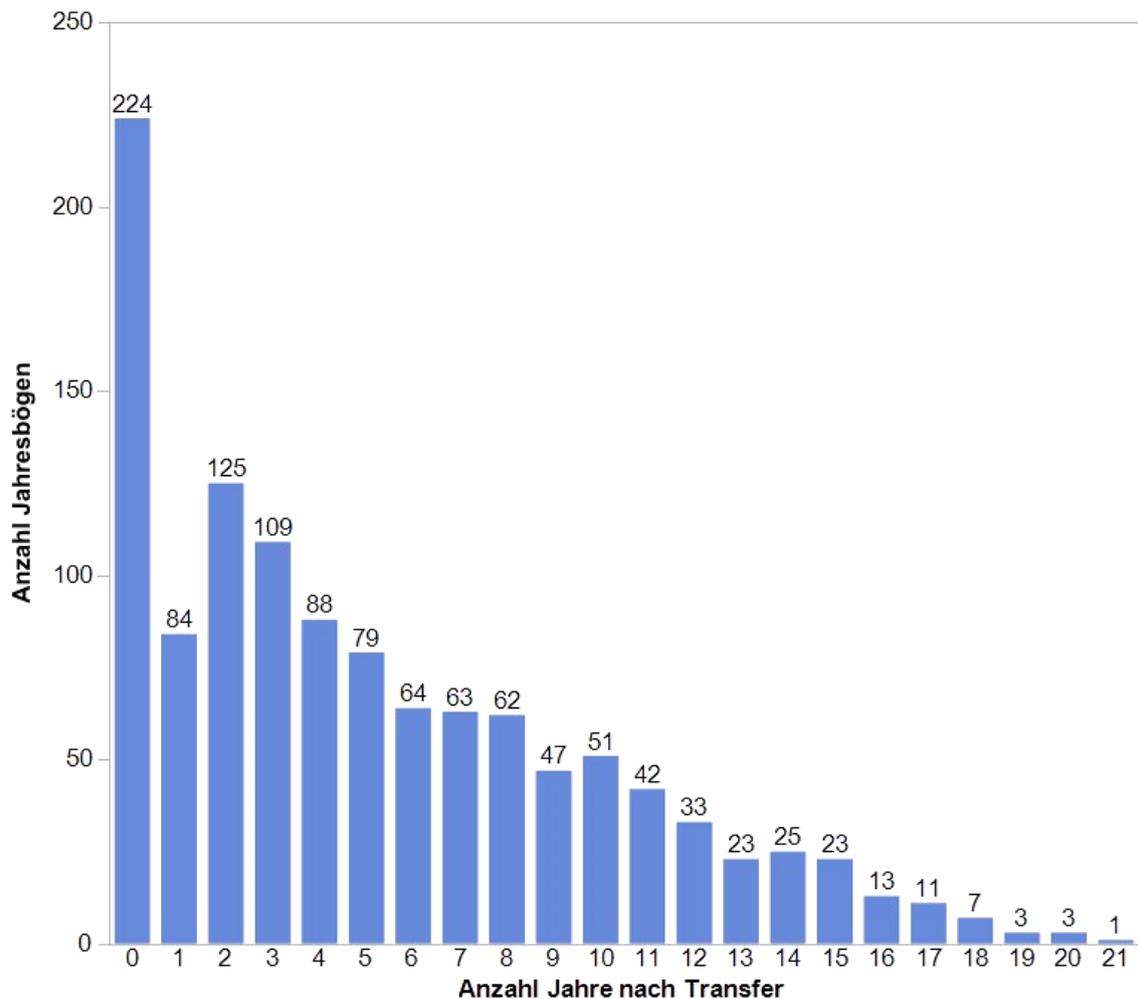


Diagramm 2: Anzahl der zu jedem Jahr nach Transfer vorhandenen Jahresbögen

2.3. Erstellung von Subgruppen

Für einige der in der Arbeit durchgeführten Analysen war die Bildung von Subgruppen notwendig. Die Kriterien für deren Bildung werden nachfolgend genannt, deren Charakteristika sind im Ergebnisteil (Kapitel 3.1. bis 3.3.) aufgeführt. Es wurde für alle Subgruppen darauf geachtet, dass sie die Charakteristika der Grundkohorte bestmöglich repräsentieren (Vergleich siehe Kapitel 3.3. und 4.2.0.).

2.3.1. Subgruppe 0

Die **Subgruppe 0** umfasst 123 Patienten (54.9 % des Gesamtkollektivs). Sie dient der Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Stoffwechseleinstellung (SWE) über die Gesamtdauer der Nachverfolgung.

Einschlusskriterium für diese Gruppe war das Vorhandensein von mindestens 3 HbA1c-Werten je Patient über die Gesamtdauer der individuellen Nachverfolgung.

Zur Beschreibung der SWE wurde aus allen, zu einem Patienten nach Transfer vorhanden jährlichen HbA1c-Werten, der Mittelwert (MW) sowie die Standardabweichung (SD) der Einzelwerte zu diesem Mittelwert gebildet.

Die Gesamtdauer der Nachverfolgung beträgt für diese Subgruppe 9.7 ± 4.4 Jahre (MD 9.7 Jahre, 5-95 P 2.9-17.7 Jahre) und die Anzahl an Jahresbögen je Patient 7 ± 3 (MD 6). Der Abstand zwischen den Jahresbögen eines Patienten beträgt zum Teil mehr als 1 Jahr.

Folgende Zusammenhänge wurden in dieser Subgruppe analysiert:

Nr.	Unabhängige Variable	Abhängige Variable	Weiteres Einschlusskriterium
1.	Mittlere Sprechstundenanzahl pro Jahr (metrisch)	Stoffwechseleinstellung über Gesamtdauer der Nachverfolgung (HbA1c MW+SD)* (metrisch)	Gesamtdauer der Nachverfolgung ≥ 3 und ≤ 21 Jahre
2.	Summe der Praxiswechsel über Gesamtdauer der Nachverfolgung (metrisch)		
3.	Summe der Änderungen des Therapiemanagements über Gesamtdauer der Nachverfolgung (metrisch)		
4.	Summe der stationären Aufenthalte über Gesamtdauer der Nachverfolgung, notfallbedingte ausgenommen (metrisch)		
5.	HbA1c Mittelwert über Gesamtdauer der Nachverfolgung (metrisch)	HbA1c SD vom Mittelwert über Gesamtdauer der Nachverfolgung (metrisch)	
6.	Grund für stationären Aufenthalt, notfallbedingte eingeschlossen (nominal)	Stoffwechseleinstellung über Gesamtdauer der Nachverfolgung (HbA1c MW+SD)* (metrisch)	Gesamtdauer der Nachverfolgung ≥ 10 und ≤ 15 Jahre
7.	Folgeerkrankung (nominal)		

Tabelle 1: Übersicht der in Subgruppe 0 durchgeführten der Analysen

* zur Definition der abhängigen Variablen (MW+SD) vgl. Kapitel 2.5.1.

Je nach Fragestellung wurde zudem eine Eingrenzung der minimalen und maximalen Dauer der Nachverfolgung vorgenommen (vgl. Tabelle 1). Dadurch wurde eine bessere Vergleichbarkeit der SWEs zwischen den Patienten erreicht.

Die Verwendung von HbA1c MWs und SDs, die aus unterschiedlich vielen Einzelwerten (3 bis 15) gebildet wurden, ist für die Korrelationsanalyse Nr. 1 bis 5. (vgl. Tabelle 1) vertretbar, denn auf intrapersonaler Ebene beziehen sich die in der Tabelle angegebenen Variablen auf dieselbe Gesamtdauer. Bei dieser Form der Analyse werden die Werte der Variablen paarweise je Patient miteinander korreliert. Dadurch wird die Einhaltung des gleichen Bezugszeitraumes gewährleistet. Für die Analysen Nr. 1 bis 5. (vgl. Tabelle 1) wurde daher eine Gesamtdauer der Nachverfolgung von 3 bis 21 Jahre akzeptiert. Die Ursache für das Vorliegen unterschiedlich vieler Einzelwerte für den gleichen Bezugsraum liegt in daran, dass zwischen den einzelnen JBs teilweise mehr als 1 Jahr liegt (vgl. Kapitel 2.2.).

Bei den Analysen Nr. 6. und 7. (vgl. Tabelle 1) hingegen, musste eine Eingrenzung der Gesamtdauer der Nachverfolgung erfolgen, da hier Kategorien gebildet wurden, und somit eine Vergleichbarkeit der Werte innerhalb dieser Kategorien geschaffen werden musste. Das wurde erreicht, indem die SWE nach Transfer auf die Dauer von mindestens 10 bis maximal 15 Jahren nach Transfer bezogen wurde.

2.3.2. Subgruppen A und B

Es wurden 2 Subgruppen erstellt. Das zentrale Einschlusskriterium war das Vorhandensein von 3 HbA1c Messwerten von 3 direkt aufeinanderfolgenden Jahren. Für Subgruppe A mussten diese 3 Messwerte aus entweder den Jahren 2 bis 4 oder den Jahren 3 bis 5 stammen. Für Subgruppe B mussten die Werte aus entweder den Jahren 10 bis 12, 11 bis 13 oder 12 bis 14 stammen. Um eine ausreichende Größe der Subgruppen zu erreichen, war es nötig, mehr als einen dreijährigen Zeitraum einzuschließen. Aufgrund der wenigen Daten ab Jahr 10 nach Transfer, mussten 3 unterschiedliche, jedoch einander überlappende 3-jährige Zeiträume einbezogen werden. Klinisch hat der, innerhalb der Subgruppen so entstandene 1- bzw. 2-Jahres Shift, nur geringe Relevanz.

Es wurde zudem darauf geachtet, dass die jeweiligen 3-Jahres Zeitspannen bestmöglich zu gleichen Anteilen vertreten sind. Patienten, bei denen über diese Zeiträume eine Schwangerschaft eintrat, wurden nicht berücksichtigt.

So ergab sich folgende Zusammensetzung:

Subgruppe A (N=47)		Subgruppe B (N=28)	
Zeitspanne (Jahre nach Transfer)	Anteil (%) und [N]	Zeitspanne (Jahre nach Transfer)	Anteil (%) und [N]
2, 3, 4	51.1 [24]	10, 11, 12	35.7 [10]
3, 4, 5	48.9 [23]	11, 12, 13	32.1 [9]
-	-	12, 13, 14	32.1 [9]

Tabelle 2: Übersicht der Zusammensetzung von Subgruppe A und B

Mit diesen Subgruppen ist es möglich, den Zusammenhang zwischen den in der nachfolgenden Tabelle 3 aufgeführten Variablen und der Stoffwechseleinstellung eines Zeitraums von 3 Jahren zu beurteilen. Zudem ist es möglich, diese Zusammenhänge zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten nach Transfer zu untersuchen und zu vergleichen.

Diese Subgruppen (A und B) wurden für Analysen nachfolgender Zusammenhänge verwendet:

Nr.	Unabhängige Variable ^Δ	Abhängige Variable ^Δ
1.	Anlass für Transfer (nominal)	HbA1c Mittelwert nach Transfer* (metrisch)
2.	Therapie bei Transfer (nominal)	
3.	Alter bei Transfer (metrisch)	
4.	Diabetesdauer bei Transfer (metrisch)	
5.	HbA1c Mittelwert nach Transfer* (metrisch)	HbA1c SD vom Mittelwert nach Transfer* (metrisch)
6.	HbA1c Mittelwert vor Transfer (metrisch)	HbA1c Mittelwert nach Transfer* (metrisch)
7.	HbA1c Mittelwert vor Transfer (metrisch)	HbA1c SD vom Mittelwert nach Transfer* (metrisch)
8.	HbA1c SD vom Mittelwert vor Transfer (metrisch)	HbA1c Mittelwert nach Transfer* (metrisch)
9.	HbA1c SD vom Mittelwert vor Transfer (metrisch)	HbA1c SD vom Mittelwert nach Transfer* (metrisch)
^Δ innerhalb einer Analyse wurden für unabhängige und abhängige Variablen jeweils die Werte aus derselben Subgruppe (d.h. jeweils nur von A oder nur von B) verwendet * ,nach' bezieht sich auf den Zeitraum, der von jeweiliger Subgruppe (A oder B) eingefasst wird (Erläuterung siehe oben)		

Tabelle 3: Übersicht der in den Subgruppe A und B durchgeführten Analysen

2.4. Statistische Methoden und Vorgehensweise

2.4.1. Datenaufbereitung

Im Juni 2019 lagen zu 242 Patienten Daten aus Basis- und/oder Jahresbögen vor. Die darüber erfassten Daten, wurden für die spätere Auswertung kodiert und daraus eine Excel-Tabelle erstellt. Das Vorgehen bei der Kodierung wurde in einem Protokoll und einem Kodierbogen festgehalten. Im Anschluss fanden innerhalb dieser Tabelle Parameterberechnungen zu Zeiträumen, Alter, Mittelwerten, Standardabweichungen und Summen statt.

2.4.2. Verwendete statistische Testverfahren

Die nachfolgend aufgeführten Testverfahren und Vorgehensweisen wurden m.H. der Ressourcen aus Kapitel 2.4.4. erarbeitet.

Vor jedem statistischen Test, wurden die metrischen abhängigen Variablen auf Normalverteilung (NV) getestet. Dazu wurde für einen Datenumfang > 100 jeweils ein Histogramm und ein Quantil-Quantil-Diagramm (Q-Q-Diagramm) erstellt und anhand beider die Verteilung bewertet.

Lag ein Datenumfang < 100 vor, wurde der Shapiro-Wilk-W-Test durchgeführt und bei einem p-Wert < 0.05 , die Annahme der NV verworfen.

Zudem wurde bei ordinalen oder nominalen unabhängigen Variablen, die Varianzhomogenität (VH) der abhängigen Variablen je nach Kategorie anhand des Levene-Tests überprüft.

Alle durchgeführten statistischen Verfahren untersuchten stets den Zusammenhang maximal 2er Variablen. Auf multivariate Methoden wurde zur übersichtlicheren und präziseren Interpretation verzichtet.

Welcher/s statistischer/s Test/Verfahren Anwendung fand, wurde anhand der Verteilung, der VH und des Skalenniveaus der Variablen festgelegt.

Folgender Entscheidungsbaum wurde, orientiert an Informationen von [63, 71], erstellt und verwendet:

beide Variablen nominal/ordinal ↓		eine Variable metrisch, die andere nominal/ordinal ↓	beide Variablen metrisch ↓	
deskriptive Beschreibung mit Hilfe von Kontingenz-Tafel		Test auf NV der metrischen Variable ↙ ↓	Test auf NV beider metrischen Variablen ↙ ↘	
NV der metrischen Variablen ↓		keine NV der metrischen Variablen ↓	NV beider metrischen Variablen ↓	keine NV einer/beider metrischen Variablen ↓
Anzahl der Kategorien ↓		Anzahl der Kategorien ↓	Pearson-Korrelation ↓	Spearman-Korrelation
2 ↓	> 2 ↓	2 ↓	> 2 ↘	
abhängige und unabhängige Messwerte, mit VH		abhängige Messwerte, mit VH		
t-Test für abhängige/unabhängige	ANOVA mit/ohne Messwiederholungen, bei Signifikanz: Bonferroni Post-Hoc-Test	Wilcoxon-(Vorzeichen-Rang-)Test	Friedman-Test, bei Signifikanz: Dunn-Bonferroni Post-Hoc-Test	
unabhängige Messwerte, ohne VH		unabhängige Messwerte, mit/ohne VH*		
Welch-t-Test	Welch-ANOVA, bei Signifikanz: Games-Howell Post-Hoc-Test	Man-Whitney-U-Test	Kruskal-Wallis-Test, bei Signifikanz: Games-Howell Post-Hoc-Test	
*Sonderfall: Mangel an Varianzhomogenität (VH) und Normalverteilung (NV): Bei Mangel der VH <u>und</u> NV wurde anhand der Größe (N) der Kategorien entschieden, ob eine Welch-ANOVA/Welch-t-Test oder ein Man-Whitney-U-Test/ Kruskal-Wallis-Test durchgeführt wird. Beträgt N ≥ 15 für <i>jede</i> Kategorie und handelt es sich um < 10 Kategorien (was für alle Fälle zutrif), wurde das parametrischen Testverfahren (d.h. Welch-ANOVA/Welch-t-Test) angewandt.				

Tabelle 4: Entscheidungsbaum zur Auswahl der statistischen Testverfahren; erstellt m.H. der Ressourcen aus Kapitel 2.4.4.

Zur Analyse von Einflussfaktoren auf den jährlichen HbA1c unter Berücksichtigung von Messwiederholungen und dem Einfluss der Zeit, wurden Gemischte Lineare Modelle (engl. Linear Mixed Effect Models, LMEMs) entwickelt und verwendet. Eine genaue Beschreibung der Methodik findet sich in Kapitel 2.5.2.

2.4.3. Verwendete statistische Lagemaße und grafische Darstellungsform (Boxplot)

Die meisten der in dieser Arbeit analysierten metrischen Variablen weisen keine Normalverteilung (NV) auf. Für diese wurde der Median (MD) und entweder die 25.- und 75.-Perzentile oder die 5.- und 95.-Perzentile als Lagemaße verwendet. Für den HbA1c und alle von diesem abgeleiteten Variablen, wurden die 25.- und 75.-Perzentile verwendet. Diese Entscheidung beruht auf der Variabilität und klinischen Aussagekraft des HbA1c's: Die Höhe des HbA1c unterliegt verschiedensten Einflüssen, wie z.B. Lebensumständen, plötzliche Lebensereignisse, psychologischen Aspekten, Schwangerschaft, Arztwechsel etc. Eine eindeutige Ursachenzuschreibung über den Wert des HbA1c eines Patienten in einem bestimmten Jahr nach Transfer, ist allein anhand der Daten aus dem entsprechenden Jahresbogen nicht möglich. Um stochastische und einmalige Ausreißer des HbA1c weitestgehend aus den deskriptiven Analysen ausschließen zu können, und somit eine falsche Ursachenzuschreibung vorzubeugen, wurde das gegen Ausreißer robusteste Lagemaß, nämlich das Intervall zwischen 25.- und 75.-Perzentile (auch Interquartilsabstand IQR), verwendet.

Hingegen weisen Variablen die einen Zeitraum umfassen (d.h. Angaben zu Dauer und Alter angegeben in Jahren) kaum ein Risiko für rein durch Zufall entstandene Ausreißer auf: All die oben genannten Aspekte (Schwangerschaft, Psyche etc.) haben keinen Einfluss auf Erkrankungsalter, Alter bei Transfer, Diabetesdauer und Alter im entsprechenden Jahr nach Transfer. Daher wurde hierfür als Lagemaß das Intervall zwischen 5.- und 95.-Perzentile verwendet. Dadurch wird gewährleistet, dass möglichst viele Datenpunkte in die Betrachtung einfließen. Auf die Verwendung von Minimum und Maximum wurde verzichtet, da Ausreißer dennoch - trotz geringer Wahrscheinlichkeit - vorkommen können. Beispiele sind biologisch begründete (z.B. ein untypisch frühes Erkrankungsalter) oder zufällige entstandene (z.B. ein eigenmotiviertes, untypisch frühes Transferalter) Werte. Um eine guten Ergebnisqualität zu gewährleisten, wurden diese Werte ausgeschlossen.

Zusätzlich zum MD und den Perzentilen werden bei allen Analysen der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) zur besseren Einschätzung der Lage der Variablen angegeben. Nur in Kapitel 3.9. werden ausschließlich der MW und die SD für die Sprechstundenanzahl angegeben, da diese eine NV aufweist.

Zur grafischen Darstellung der zentralen Tendenz und Lagemaße nicht-normalverteilter Parameter, wurden Boxplots nach nachfolgendem Aufbau (vgl. Diagramm 3) verwendet.

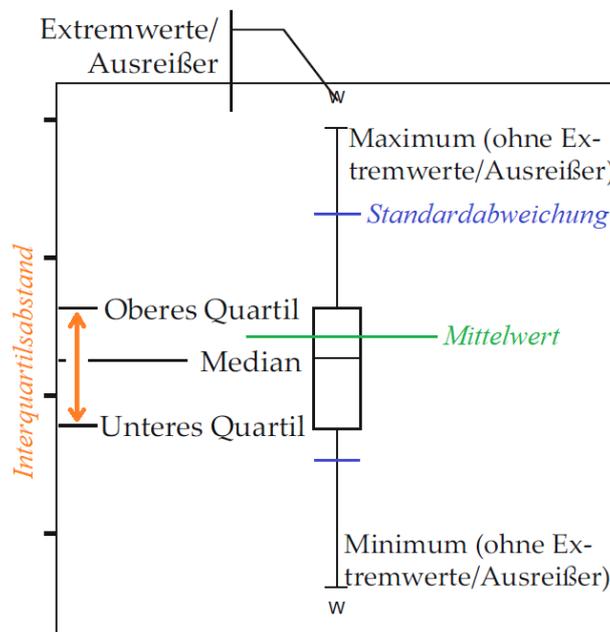


Diagramm 3: Aufbau Boxplot, © Springer Fachmedien Wiesbaden,

Modifiziert nach Abb. 3.17., Abbildungsteil 1, "Boxplot der Variablen Absatz pro Woche", Kapitel 3.3. „Boxplot – Erster Einblick in die Verteilung“, S. 52 aus „Deskriptive Statistik und Explorative Datenanalyse“, 3. Auflage, Thomas Cleff, Gabler Verlag [15].

Weitere Erklärung: In dieser Arbeit wurden das ‚obere Quartil‘ als 75. Perzentile, das ‚untere Quartil‘ als 25. Perzentile und der Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile als Interquartilsabstand (IQR) bezeichnet.

2.4.4. Software und statistische Ressourcen

Die deskriptiven Auswertungen und Tabellen, sowie die Tests auf NV und VH und die Korrelationsanalysen wurde mit Hilfe von JMP® 14.2.0 von © 2018 SAS Institute Inc. durchgeführt bzw. erstellt. Die statistischen Tests wurden zunächst mit JMP® 14.2.0 von © 2018 SAS Institute Inc. durchgeführt. Bei statistischer Signifikanz und > 2 Kategorien, wurden die Tests mit IBM® SPSS® Statistics, Version 26, wiederholt und im Anschluss ein entsprechender Post-Hoc Test durchgeführt.

Für die Modellentwicklung wurde die Verteilung der Zielvariablen und deren Anpassung mit IBM® SPSS® Statistics kontrolliert. Die Modellspezifikation und -anwendung erfolgte mit JMP® 14.2.0 von © 2018 SAS Institute Inc.

Die Diagramme wurden mit Excel und JMP® 14.2.0 von © 2018 SAS Institute Inc. erstellt.

Planung und Durchführung der statistischen Analysen, sowie die Anwendung der Statistiksoftwares erfolgte unter Zuhilfenahme nachfolgenden Ressourcen: Hemmerich: statistikguru.de (2020), Keller: Statistik und Beratung (2020), NIST/SEMATECH: e-Handbook of Statistical Methods (2020), Parris J.: Significantly Statistical Methods – a Free Online Statistics Course with JMP Software (2020), Schwarz et al.: methodenberatung.uzh.ch (2020), Toutenburg et al.: Arbeitsbuch zur deskriptiven und induktiven Statistik (2009) und Walther B.: Statistik am PC (2019/2020) [32, 33, 44, 55-57, 63, 69, 71]. Alle wurden im Jahr 2019 und 2020 aufgerufen und zitiert. Außerdem erfolgten regelmäßige biometrische Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Informatik des Universitätsklinikum Heidelberg von November 2019 bis März 2020.

2.5. Eigenständige Methodenentwicklung

2.5.1. Erstellung eines Parameters zur Beurteilung der Langzeit-SWE

Auf Basis der Ergebnisse der Korrelationsanalysen aus Kapitel 3.4. sowie der Überlegungen aus Kapitel 4.2.1. wurde ein neuer Parameter (HbA1c MW+SD) zur besseren Beurteilung der langzeit-SWE erstellt. Gebildet wird er aus der Summe von HbA1c-MW und -SD, die aus 3 HbA1c Werten von 3 aufeinanderfolgenden Jahren ermittelt werden.

Nachfolgende Gleichung liegt der Berechnung von HbA1c MW+SD zugrunde:

$$(\text{HbA1c MW+SD}) = \mu + \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}, \text{ wobei } \mu = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$$

x_i = HbA1c-Wert (%)

N = Anzahl der berücksichtigten HbA1c-Werte; bei Berücksichtigung von 3 Jahren beträgt N = 3

μ = arithmetischer Mittelwert (MW)

Verwendet wurde der neue Parameter für alle Analysen, die die SWE vor Transfer oder die SWE über die Gesamtdauer der Nachverfolgung als Variable verwenden (Kapitel 3.5., 3.7., 3.9., 3.10. 3.12., 3.13., 3.14. und 3.20.).

2.5.2. Entwurf von Gemischten Linearen Modellen (LMEMs) für die Studiauswertung

2.5.2.1. Hintergrund und Problematik

Die in dieser Arbeit verwendeten Gemischten Linearen Modelle (engl. Linear Mixed Effect Models, LMEMs) wurden zur Analyse von Einflussfaktoren auf den jährlichen HbA1c erstellt.

Für jedes Jahr, indem ein Patient einen Jahresbogen (JB) mit Angabe eines HbA1c-Wertes ausfüllte, liegt ein HbA1c-Wert vor. D.h., dass für einen Patienten, der 2 JB's unter Angabe des HbA1c ausfüllte, insgesamt 2 jährliche HbA1c-Werte vorliegen. Bei diesen HbA1c-Werten handelt es sich um Messwiederholungen, da sie vom selben Patienten erhoben wurden. Diese Messwiederholungen müssen in statistischen Tests oder Korrelationsanalysen berücksichtigt werden. Die Problematik der Messwiederholungen könnte statistisch einfach gelöst werden, jedoch nur unter Verlust einer erheblichen Menge an Informationen: indem die gewünschten Tests/Analysen nur für ein einzelnes Jahr nach Transfer durchgeführt würden. Diese können für jedes Jahr nach Transfer wiederholt werden. Bei 21 Jahren der Nachverfolgung, die in dieser Studie zum aktuellen Stand erreicht wurden, ergäben sich somit 21 Einzeltests/-Analysen. Diese ergeben jedoch eine sehr große Zahl an Teststatistiken, was wiederum bedingt, dass die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler 1. Art zu begehen, sehr hoch ist.

Um dennoch dem Bestreben einer Langzeitstudie gerecht zu werden, ist es sinnvoll, die gewünschten Tests/Analysen auf den vollen Datenumfang und damit auf die Gesamtdauer der Nachverfolgung eines Patienten zu beziehen. Dadurch wird gewährleistet, dass der Aspekt der Zeit beachtet und analysiert und die gesamte vorliegende Datenmenge zu einem Patienten genutzt werden kann.

Um dabei den Aspekt der Messwiederholungen zu berücksichtigen, wurden mit Hilfe von JMP® 14.2.0 und orientiert an [57] Gemischte Lineare Modelle (LMEMs) erstellt.

Diese Modelle können für Korrelationsanalysen zwischen zwei metrischen, normalverteilten Variablen mit Messwiederholungen, aber auch für ANOVAs mit Messwiederholungen, bei denen die unabhängige Variable nominal oder ordinal skaliert, und die abhängige Variable metrisch, normalverteilt ist, verwendet werden. Wichtig ist, die Voraussetzung der NV zu beachten, da davon die Genauigkeit der Analyse abhängt.

2.5.2.2. Wahrscheinlichkeitsverteilung des jährlichen HbA1c

Von Jahr 1 bis Jahr 21 nach Transfer liegen insgesamt 919 jährliche HbA1c-Werte vor. Deren Mittelwert liegt bei 7.2 ± 0.9 % und der Median bei 7.1 % (Min.-Max. 4.7-11.6 %, 25-75 P 6.6-7.7 %, N=919). Diese jährlichen HbA1c-Werte weisen eine moderate Rechtsverschiebung (Schiefe 0.945) und eine steilgipfliges Histogramm (Kurtosis 2.340) auf. Sowohl Rechtsverschiebung als auch die Steilgipfligkeit können auf die Ausreiser oberhalb der 99ten Perzentile zurückgeführt werden (N=7, Min.-Max. 10.4-11.6 %).

Um die Verwendung eines LMEMs mit dem jährlichen HbA1c-Werten als abhängige Variable zu ermöglichen, sollte deren Verteilung angepasst werden. Dies wird durch einseitiges Winsorisieren (orientiert an [32]) erzielt. Dabei werden die Werte oberhalb der 10. Perzentile ($> 10.0\%$) auf den Wert der 10. Perzentile herabgesetzt. Dadurch kann die Steilgipfligkeit gesenkt (Kurtosis_{angepasst} 0.891) und die Rechtsverschiebung minimiert (Schiefe_{angepasst} 0.666) werden,

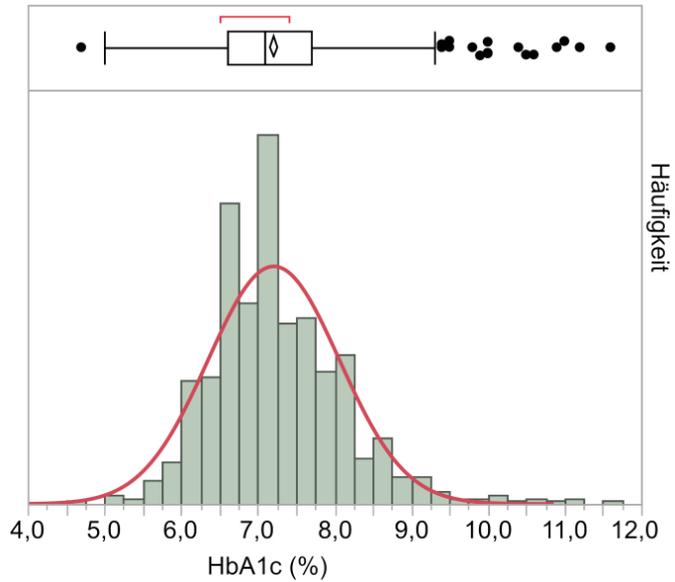


Diagramm 4: Histogramm & Boxplot der urspr., jährlichen HbA1c-Werte (%)

ohne jedoch alle weiteren Informationen, die mit diesen 7 Werten assoziierte sind, zu verlieren (wie es z.B. bei komplettem Ausschluss der Daten erfolgt wäre). Der so erhaltene Mittelwert liegt bei $7.2 \pm 0.8\%$ und der Median bei 7.1% (Min.-Max. $4.7-10.0\%$, 25-75 P $6.6-7.7\%$, $N=919$). Nachfolgend ist das mit diesen angepassten jährlichen HbA1c-Werten erhaltene Histogramm und Q-Q-Diagramm aufgeführt:

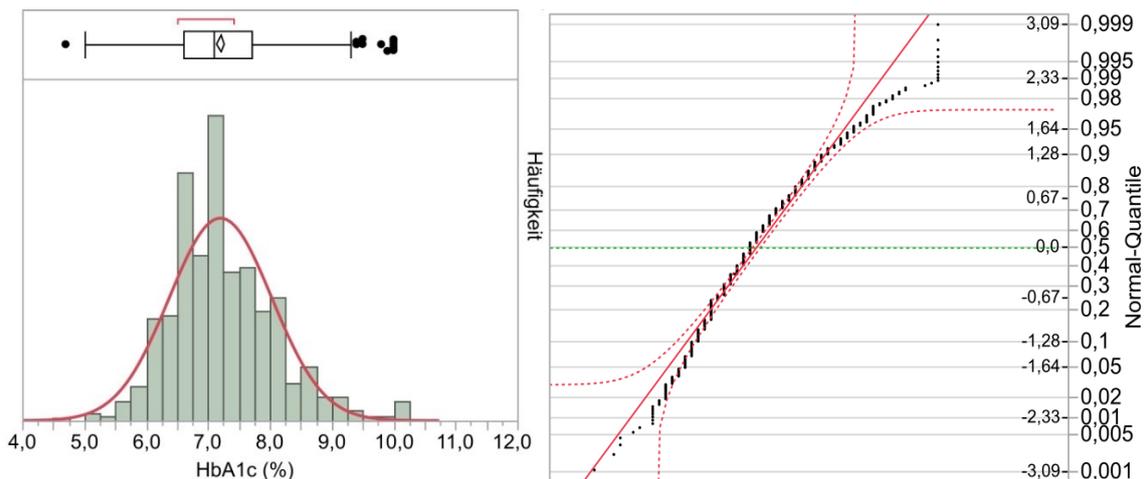


Diagramm 5: Histogramm, Boxplot und Q-Q-Diagramm der angepassten HbA1c-Werte

Aufgrund des Datenumfangs ($N=919$) und des obigen Histogramms und Q-Q-Diagramms, kann nun eine NV angenommen werden.

2.5.2.3. Aufbau, Modell-Varianten und -Anwendung

Alle in dieser Arbeit aufgestellten LMEMs tragen als abhängige Variable, die an die NV angepasst (d.h. winsorisierten), jährlichen HbA1c-Werte (MW 7.2 ± 0.8 %, Min.-Max. 4.7-10.0 %, MD 7.1 %, 25-75 P 6.6-7.7 %, N=919).

Die Messwiederholungen werden durch Einführung der Patienten-ID als zufälligen Effekt (engl. Random Effect) berücksichtigt.

Für nachfolgend aufgeführte Analysen wurden die Modelle verwendet:

Nr.	unabhängige Variable	abhängige Variable	Art der Analyse
1. bis 3.	Zeit, angegeben durch → Jahre nach Transfer (metrisch) → Alter z. Zt. des JB (metrisch) → Diabetesdauer z. Zt. des JB (metrisch)	winsorisierte jährliche HbA1c, Jahre 1 bis 21 eingeschlossen	Korrelationsanalyse, unter Berücksichtigung der Messwiederholung
4.	Therapieschema (nominal, 2 Kategorien)	winsorisierte jährliche HbA1c, Jahre 1 bis 15 eingeschlossen	ANOVA mit Messwiederholung
5.	Art der Betreuung (nominal, 4 Kategorien)		

Tabelle 5: Übersicht der m.H. des LMEM durchgeführten Analysen

Bei den Modellen 4 und 5 aus Tabelle 5, wo ausschließlich der Effekt der Art der Betreuung oder des Therapieschemas auf den jährlichen HbA1c von Interesse ist, wird auch die Zeit (angegeben durch die Jahre nach Transfer) als zufälliger Effekt ausgewiesen.

Modelle 4 und 5 besteht somit jeweils aus 4 Komponenten: als Zielvariable den an die NV angepassten (= winsorisierten) jährlichen HbA1c in %, und 3 Effektgrößen. Der Haupteffekt ist in Modell 4 das Therapieschema (bestehend aus den 2 Kategorien ICT, CSII/Insulinpumpe) und in Modell 5 die Art der Betreuung (bestehend aus 4 Kategorien: Hausarztpraxis (HA), Klinik-assoziierte Diabetesambulanz (KaD), diabetologische Schwerpunktpraxis (diab. SP), internistische Facharztpraxis (int. FP)). Die anderen 2 Effektgrößen sind die Patienten-ID und die Jahre nach Transfer, die als Zufällige Effekte in die Modelle einfließen, um den Einfluss der Zeit und der Messwiederholungen auf den jährlichen HbA1c zu berücksichtigen und auszuschließen.

Zudem wurden für beide Modelle nur die Jahre 1 bis 15 nach Transfer berücksichtigt, um eine gute Datenverteilung innerhalb der Kategorien zu gewährleisten.

2.5.2.4. (Parameter-)schätzer

Nach Anwendung des Modells werden als Teil der Ergebnisse so genannte „Parameterschätzer“ ausgegeben. Er ist ein Maß dafür, wie stark die untersuchte Kategorie die abhängige Variable beeinflusst. Dabei wird sowohl die Richtung der Beeinflussung über das Vorzeichen (negativ/positiv) des Schätzers als auch die Stärke der Beeinflussung über den Betrag des Schätzers ersichtlich.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung des Grundkollektivs und der Subgruppe 0

3.1.1. Das Grundkollektiv

46.4 % der Patienten sind weiblich, 53.6 % männlich. Das Erkrankungsalter beträgt im Mittel 9.9 ± 4.2 Jahre (MD 10.3 Jahre, 5-95 P 2.3-16.5 Jahre). Die Diabetesdauer zum Zeitpunkt des Transfers liegt bei 11.3 ± 4.3 Jahren (MD 10.7 Jahre, 5-95 P 5.0-19.1 Jahre). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Transfers liegt bei 21.2 ± 2.5 Jahren (MD 20.9 Jahre, 5-95 P 17.6-25.8 Jahre).

Der mittlere HbA1c der letzten 6 Monate vor Transfer liegt im Mittel bei 7.7 ± 1.2 % (MD 7.5 %, 25-75 P 6.9-8.3 %, N=216). Dieser mittlere HbA1c wurde aus den letzten 3, in der pädiatrischen Betreuung bestimmten, HbA1c-Werten gebildet. Die Standardabweichung dieser 3 Werte vom Mittelwert, als Maß für die Stabilität der Stoffwechseleinstellung, liegt im Mittel bei 0.4 ± 0.3 % (MD 0.3 %, 25-75 P 0.2-0.6 %, N=216). Bei 8 Patienten konnten retrospektiv nur weniger als 3 HbA1c-Werte von der Zeit vor Transfer ermittelt werden, für diese wurden daher der mittlere HbA1c vor Transfer und die SD dazu nicht berechnet.

Jene Patienten, die keine Jahresbögen ausgefüllt und zurückgeschickt haben und daher für die Langzeitanalysen nach Transfer ausgeschlossen wurden (14.0 % (N=31), vgl. Kapitel 2.2.), weisen in den letzten 6 Monaten vor Transfer einen mittleren HbA1c von 8.7 ± 1.5 % (MD 8.4 %, 25-75 P 7.4-9,8 %, N=29) und eine mittlere Standardabweichung dieser 3 HbA1c-Werte vom Mittelwert von 0.5 ± 0.5 % (MD 0.4 %, 25-75 P 0.2-0.7 %, N= 29) auf.

Untersucht man nur die Patienten, welche an der Studie teilgenommen haben (84.8 %, vgl. Kapitel 2.2.), ergibt sich ein mittlerer HbA1c der letzten 6 Monate vor Transfer von 7.6 ± 1.1 % (MD 7.4 %, 25-75 P 6.8-8.1 %, N=184) und eine Standardabweichung dieser 3 HbA1c-Werte vom Mittelwert von 0.4 ± 0.3 % (MD 0.3 %, 25-75 P 0.2-0.5 %, N=184).

Zum Zeitpunkt des Transfers wurden 4.5 % mit konventioneller Insulintherapie (CT), 68.8 % mit intensivierter konventioneller Insulintherapie (ICT), 26.3 % mit

Insulinpumpentherapie (CSII) und 0.5 % mit einem Sensorunterstützten Pumpensystem behandelt.

Zum Zeitpunkt des Transfers liegt bei 99.08 % (203/205 Beurteilbaren) ein physiologischer Augenhintergrund vor. Bei 0.98 % (2/205 Beurteilbaren) liegt ein pathologischer Augenhintergrund vor. Bei 0.0 % (0/203 Beurteilbaren) liegt eine klinisch manifeste Mikroalbuminurie vor.

Bei 139 (66.8 %) der Patienten erfolgte der Transfer in gegenseitigem Einvernehmen, bei 35 (16.8 %) nur auf eigenen Wunsch, bei 31 (14.9 %) nur auf Empfehlung des Arztes und bei 3 (1.4 %) aufgrund einer Akutintervention.

3.1.2. Charakterisierung der Subgruppe 0

Die **Subgruppe 0** umfasst 123 Patienten (54.9 % des Gesamtkollektivs). Sie sind zu 54.5 % weiblich und zu 45.5 % männlich.

In den 6 Monaten vor Transfer liegt im Mittel einen HbA1c MW von 7.5 ± 0.9 % (MD 7.4 %, 25-75 P 6.8-8.1 %, N=119) vor. Die SD der 3 HbA1c-Werte vor Transfer zu deren Mittelwert beträgt im Mittel 0.4 ± 0.3 % (MD 0.3 %, 25-75 P 0.2-0.5 %, N=119). Bei 4 Patienten konnten retrospektiv nur weniger als 3 HbA1c-Werte von der Zeit vor Transfer ermittelt werden, für diese wurden daher der mittlere HbA1c vor Transfer und die SD dazu nicht berechnet.

Über die Gesamtdauer der Nachverfolgung liegt im Mittel ein HbA1c MW von 7.3 ± 0.7 % (MD 7.2 %, 25-75 P 6.7-7.6 %, N=123) vor. Die SD der 3 Einzelwerte davon, beträgt im Mittel 0.4 ± 0.3 % (MD 0.4 %, 25-75 P 0.3-0.6 %, N=123).

Das mittlere Alter bei Transfer liegt hier bei 21.2 ± 2.4 Jahren (MD 21.0 Jahre, 5-95 P 17.1-26.4 Jahre) und die Diabetesdauer bei Transfer bei 11.4 ± 4.4 Jahren (MD 10.8 Jahre, 5-95 P 4.6-19.1 Jahre).

Zum Zeitpunkt des Transfers werden 3.2 % dieser Subgruppe mit einer CT, 65.9 % mit einer ICT und 30.9 % mit einer Insulinpumpe (CSII) therapiert.

99.2 % (118/119 Beurteilbaren) weisen zum Zeitpunkt des Transfers einen physiologischen Augenhintergrund auf, bei 0.8 % (1/119 Beurteilbaren) liegt ein pathologischer Befund vor (vgl. Spezifikation Kapitel 3.5.).

Ein Patient der Subgruppe 0 weist eine nicht-diabetesassoziierte Nierenerkrankung auf. Nach Ausschluss dieses, haben 0.0 % (0/118 Beurteilbaren) eine klinisch manifeste Mikroalbuminurie zum Zeitpunkt des Transfers (vgl. Spezifikation Kapitel 3.5.).

Bei 14.4 % der Patienten der Subgruppe erfolgte der Transfer auf eigenen Wunsch, bei 11.0 % auf Empfehlung des Arztes und bei 74.6 % in gegenseitigem Einvernehmen.

3.2. Charakterisierung der Subgruppen A und B

Subgruppe A umfasst 47 Patienten (21.0 % des Gesamtkollektivs). Davon sind 53.2 % weiblich und 46.8 % männlich.

In den letzten 6 Monaten vor Transfer liegt, der im Mittel erreichte, HbA1c MW bei 7.2 ± 0.9 % (MD 7.0 %, 25-75 P 6.6-7.7 %, N=44). Die SD der 3 Einzelwerte vor Transfer von diesem MW, liegt im Mittel bei 0.4 ± 0.3 % (MD 0.2 %, 25-75 P 0.2-0.5 %, N=44). Bei 3 Patienten konnten retrospektiv nur weniger als 3 HbA1c-Werte von der Zeit vor Transfer ermittelt werden, für diese wurden daher der mittlere HbA1c vor Transfer und die SD dazu nicht berechnet).

In den Jahren 2 bis 4 und 3 bis 5 nach Transfer wird im Mittel ein HbA1c MW von 7.1 ± 0.7 % (MD 6.9 %, 25-75 P 6.5-7.5 %, N=47) und eine mittlere SD der Einzelwerte von diesem Mittelwert von 0.4 ± 0.3 % (MD 0.3 %, 25-75 P 0.2-0.5 %, N=47) erreicht.

Das mittlere Alter bei Transfer liegt in Subgruppe A bei 21.2 ± 2.2 Jahren (MD 21.1 Jahre, 5-95 P 18.2-26.3 Jahre) und die Diabetesdauer bei 11.7 ± 4.2 Jahren (MD 12.2 Jahre, 5-95 P 3.4-18,4 Jahre).

Zum Zeitpunkt des Transfers werden 2.1 % mit einer CT, 59.6 % mit einer ICT und 38.3 % mit eine Insulinpumpe (CSII) therapiert.

0.0 % Patienten der Subgruppe haben zum Transfer einen pathologischen Augenhintergrund (0/45 Beurteilbaren) (vgl. Spezifikation Kapitel 3.5.). Ein Patient

hat eine nicht-diabetesassoziierte Nierenerkrankung. Nach Ausschluss von diesem, liegt bei 0.0 % (0/44) eine klinisch manifeste Mikroalbuminurie zur Zeit des Transfers vor (vgl. Spezifikation Kapitel 3.5.).

15.0 % der Patienten werden auf eigenen Wunsch transferiert, 11.1 % auf Empfehlung des Arztes und 73.3 % in gegenseitigem Einvernehmen.

Subgruppe B umfasst 28 Patienten (12.5 % des Gesamtkollektivs).

Davon sind 60.7 % weiblich und 39.3 % männlich. In den letzten 6 Monaten vor Transfer wird im Mittel ein HbA1c MW von 7.4 ± 0.7 % (MD 7.2 %, 25-75 P 7.0-8.0 %, N=26) und eine Mittlere SD der 3 Einzelwerte zu diesem MW von 0.4 ± 0.3 % (MD 0.3 %, 25-75 P 0.2-0.4 %, N=26) erreicht. Bei 2 Patienten konnten retrospektiv nur weniger als 3 HbA1c-Werte von der Zeit vor Transfer ermittelt werden. Für diese wurden daher der mittlere HbA1c vor Transfer und die SD dazu nicht berechnet.)

In den Jahren 10 bis 12, 11 bis 13 und 12 bis 14 nach Transfer wird im Mittel ein HbA1c MW von 7.1 ± 0.6 % (MD 6.9 %, 25-75 P 6.7-7.4 %, N=28) und eine mittlere SD der Einzelwerte von diesem Mittelwert von 0.4 ± 0.2 % (MD 0.4 %, 25-75 P 0.2-0.5 %, N=28) erreicht.

Das mittlere Alter bei Transfer liegt in Subgruppe B bei 21.4 ± 2.4 Jahren (MD 21.4 Jahre, 5-95 P 15.8-26.3 Jahre) und die Diabetesdauer bei 10.3 ± 4.3 Jahren (MD 9.7 Jahre, 5-95 P 4.5-19.0 Jahre).

7.4 % der Patienten der Subgruppe B werden zum Transfer mit CT, 75.0 % mit ICT und 17.6 % mit CSII/Insulinpumpe behandelt.

Zum Transfer haben 0.0 % (0/27 Beurteilbaren) einen pathologischen Augenhintergrund. Es befindet sich kein Patient mit nicht-diabetesassoziiertes Nierenerkrankung in der Subgruppe B. Insgesamt haben 0.0 % (0/27 Beurteilbaren) eine klinisch manifeste Mikroalbuminurie zum Transfer (vgl. Spezifikation Kapitel 3.5.).

10.7 % werden auf eigenen Wunsch, und ebenso viele auf Empfehlung des Arztes transferiert. 78.6 % werden in gegenseitigem Einvernehmen transferiert.

3.3. Gegenüberstellung wichtiger Charakteristika der Grundkohorte und der Subgruppen

		Grundkohorte	Subgruppe 0	Subgruppe A	Subgruppe B
N		224	123	47	28
abgelesene deskriptive Eigenschaften					
Geschlecht	weiblich	46.4%	54.5%	53.2%	60.7%
	männlich	53.6%	45.4%	46.8%	39.3%
Diabetesdauer in Jahren z.Zt. des Transfers	MW±SD	11.3±4.3	11.4±4.4	11.7±4.2	10.3±4.3
	MD (5-95 P)	10.7 (5.0-19.1)	10.8 (4.6-19.1)	12.2 (4.6-19.1)	9.7 (4.5-19.0)
Alter in Jahren z.Zt. des Transfers	MW±SD	21.2±2.5	21.2±2.4	21.2±2.2	21.4±2.4
	MD (5-95 P)	20.9 (17.6-25.8)	21.0 (17.1-26.4)	21.1 (17.1-26.4)	21.4 (15.8-26.3)
z.Zt. des Transfers vorliegender pathologischer Augenhintergrund (vgl. Spezifik. Kapitel 3.5.)		0.98% (2/205)	0.8% (1/119)	0.0% (0/45)	0.0% (0/27)
z.Zt. des Transfers vorliegende manifeste Mikroalbuminurie (vgl. Spezifik. Kapitel 3.5.)		0.0% (0/203)	0.0% (0/118)	0.0% (0/44)	0.0% (0/27)
Therapieschema z.Zt. des Transfers	CT	4.5%	3.2%	2.1%	7.4%
	ICT	68.8%	65.9%	59.6%	75.0%
	CSII/ Insulinpumpe	26.3%	30.9%	38.3%	17.6%
Anlass für den Transfer	Wunsch des Patienten	16.8%	14.4%	15.0%	10.7%
	Empfehlung des Arztes	14.9%	11.0%	11.1%	10.7%
	in gegenseitigem Einvernehmen	66.8%	74.6%	73.3%	78.6%
	Akutintervention	1.4%	0.0%	0.0%	0.0%
errechnete deskriptive Eigenschaften					
HbA1c MW der letzten 6 Monate vor Transfer (%)	MW±SD	7.7±1.2	7.5±0.9	7.2±0.9	7.4±0.7
	MD (25-75 P)	7.5 (6.9-8.3)	7.4 (6.8-8.1)	7.0 (6.6-7.7)	7.2 (7.0-8.0)
HbA1c SD der letzten 6 Monate vor Transfer (%)	MW±SD	0.4±0.3	0.4±0.3	0.4±0.3	0.4±0.3
	MD (25-75 P)	0.3 (0.2-0.6)	0.4 (0.3-0.6)	0.3 (0.2-0.5)	0.3 (0.2-0.4)

Tabelle 6: Übersicht der Charakteristika der Grundkohorte und der Subgruppen

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die Subgruppen 0, A und B repräsentativ für die Grundkohorte sind.

3.4. Zusammenhang von HbA1c MW und SD

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen HbA1c Mittelwert (gebildet aus mindestens 3 Einzelwerten) und der SD der Einzelwerte von diesem MW. Dafür wurden einerseits die HbA1c MWs und SDs vor Transfer, d.h. jene des Grundkollektivs (vgl. Kapitel 3.1.1.), und andererseits die HbA1c MWs und SDs über die Gesamtdauer der Nachverfolgung der Subgruppe 0 (vgl. Kapitel 2.3.1. und 3.1.2.) miteinander korreliert.

Für die Zeit vor Transfer, korreliert die HbA1c SD signifikant, positiv gerichtet mit dem HbA1c MW ($r_{\text{Spearman}}=0.3266$, $p<0.0001$, $N=216$). Dabei handelt es sich nach Cohen um einen mittelstarken Effekt.

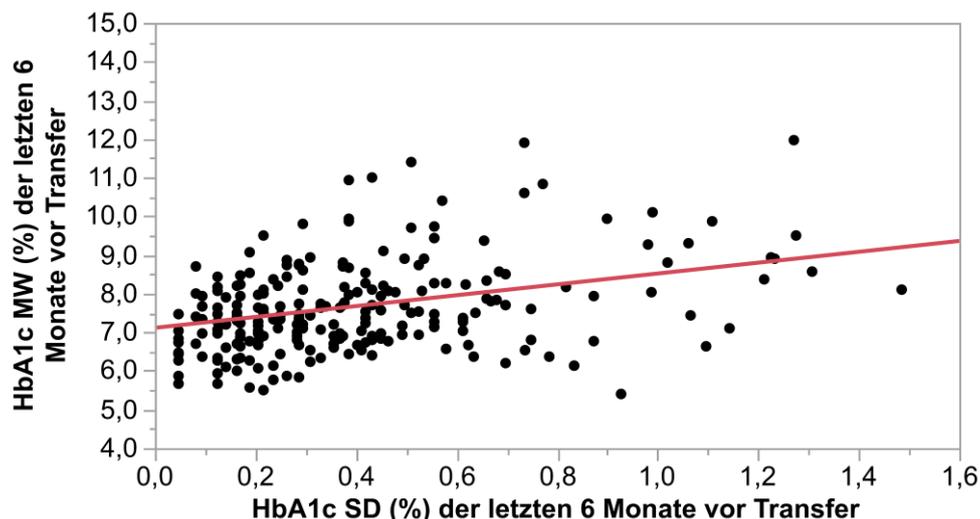


Diagramm 6: Korrelation von HbA1c MW und SD der letzten 6 Monate vor Transfer

Auch über die Gesamtdauer der Nachverfolgung, korreliert die HbA1c SD signifikant, positiv gerichtet mit dem HbA1c MW ($r_{\text{Spearman}}=0.3062$, $p=0.006$, $N=123$). Es handelt sich um einen mittelstarken Effekt (nach Cohen).

Für die Beurteilung und Weiterverwendung dieser Ergebnisse, vgl. Kapitel 4.2.1.

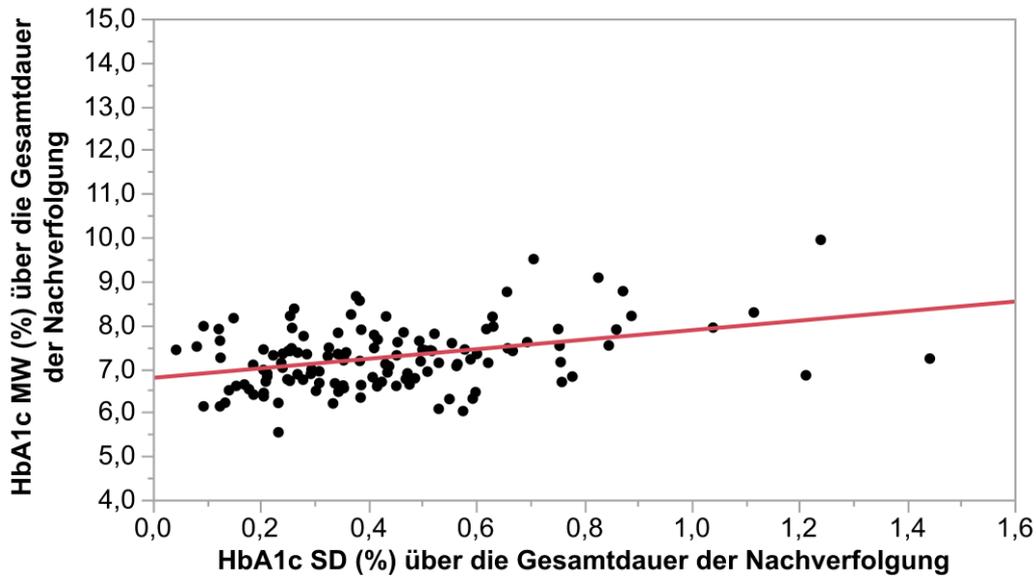


Diagramm 7: Korrelation von HbA1c MW und SD über die Gesamtdauer nach Transfer

3.5. Analysen zu diabetesbedingten Folgeerkrankungen

Als diabetesbedingte Folgeerkrankungen wurden berücksichtigt: erste Anzeichen einer diabetischen Retinopathie, diagnostiziert von einem Ophthalmologen durch einen pathologischen Augenhintergrund, sowie eine manifeste Mikroalbuminurie. Als manifeste Mikroalbuminurie wurde ein Albumingehalt im Urin zwischen 30-300mg/24h Urin über mehrere Messwiederholungen bezeichnet.

3.5.1. Deskriptive Analyse diabetesbedingter FEs

Zur Zeit des Transfers weisen 0.99 % der Patienten (2/203 Beurteilbaren, Daten des Grundkollektivs, bei 21 Fehlen Angaben zu den FEs) einen diabetesassoziierte Folgeerkrankung (FE) auf. Dabei handelt es sich in beiden Fällen um einen pathologischen Befund des Augenhintergrundes. Eine der Patienten ist weiblich, der andere männlich.

Innerhalb von **15 Jahren nach Transfer**, entwickeln 4.94 % (8/162 Beurteilbaren, Daten des Grundkollektivs) eine neue, diabetesassoziierte FE. Als Neuentwicklung wurde dabei anerkannt, wenn der pathologische Befund (vgl. Anlage 3, Seite 2 des Jahresbogens) ab dem Zeitpunkt der Erstangabe, kontinuierlich in allen weiteren vorliegenden Jahresbögen angegeben wurde. Bei 62 Patienten

fehlten in den JBs die Angaben zu den FEs komplett oder waren aufgrund von Diskontinuität nicht eindeutig beurteilbar.

Bei 5 Patienten (62.5 %) handelt es sich bei den Neuentwicklungen um eine manifeste Mikroalbuminurie, bei 3 (37.5 %) um einen pathologischen Befund des Augenhintergrundes. Dabei entfallen 3 (37.5 %) der Neuentwicklungen auf weibliche, 5 (62.5 %) auf männliche Patienten. Einer der Patienten (20 %) die eine Mikroalbuminurie entwickeln, ist weiblich, 4 (80 %) sind männlich. Hingegen sind alle 3 Patienten (100 %), die einen pathologischen Augenhintergrund entwickeln, weiblich.

Zum Zeitpunkt des letzten vorliegenden Jahresbogens, liegt bei 6.13 % (10/163 Beurteilbaren, Daten des Grundkollektivs, bei 61 Patienten fehlen Angaben zu den FEs im letzten JB) eine diabetesassoziierte FE vor. Diese Patienten entwickelten innerhalb von 15 Jahren nach Transfer ein FE und ihre Diabetesdauer zur Zeit des letzten vorliegenden Jahresbogens liegt im Mittel bei 22.3 ± 6.0 Jahren (MD 19.9 Jahre, 5-95 P 17.0-32.7 Jahre, Min. 16.3, Max 35.4 Jahre, N=10). Im Vergleich dazu liegt die Diabetesdauer der Patienten, die keine FE entwickelten zur Zeit des letzten vorliegenden Jahresbogens im Mittel bei 18.9 ± 6.5 Jahren (MD 18.6, 5-95 P 8.9-29.0 Jahre, Min. 6.1, Max. 37.4 Jahre, N=153).

Jeweils bei 5 Patienten (50 %) handelt es sich dabei um einen pathologischen Augenhintergrund oder eine manifeste Mikroalbuminurie. 4 (40 %) davon sind weiblich. 6 (60 %) sind männlich. Einer (20 %) der Patienten mit einer manifesten Mikroalbuminurie ist weiblich, 4 (80 %) sind männlich. Hingegen ist einer (20 %) der Patienten mit einem pathologischen Augenhintergrund männlich und 4 (80 %) weiblich.

3.5.2. Induktive Analyse der SWE vor und nach Transfer in Abhängigkeit von der Entwicklung diabetesbedingter FEs

3.5.2.1. Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer und Entwicklung einer diabetesbedingten FE nach Transfer

Es wurde die SWE (HbA1c MW+SD, vgl. Kapitel 2.5.1.) der letzten 6 Monate vor Transfer für jene, die nach Transfer eine diabetesbedingte FE entwickelt haben,

sowie für jene, die nach Transfer keine diabetesbedingte FE entwickelt haben, ermittelt.

HbA1c MW+SD vor Transfer beträgt für jene, die eine FE entwickeln, im Mittel 8.2 ± 1.6 % (MD 7.9 %, 25-75 P 7.1-9.2 %, N=8 (zu 2 der oben genannten 10 fehlen Angaben zum HbA1c MW+SD)). Für jene die keine FE entwickeln, beträgt der Wert im Mittel 7.9 ± 1.2 % (MD 7.7 %, 25-75 P 7.2-8.5 %, N=124). Der Unterschied zwischen der im Mittel erreichten SWE vor Transfer zwischen den Patienten, die eine FE entwickeln und jenen die keine entwickeln, ist nicht signifikant (Wilcoxon-Test: Chi-Quadrat = 0.1682, p=0.6817, N=132).

	keine FE-Neuentwicklung über Gesamtdauer der Nachverfolgung	≥ 1 FE-Neuentwicklung über Gesamtdauer der Nachverfolgung
SWE (HbA1c MW+SD, %) der letzten 6 Monate vor Transfer	MW±SD 7.9±1.2% MD 7.7% 25-75 P 7.2-8.5%	MW±SD 8.2±1.6% MD 7.9% 25-75 P 7.1-9.2%

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer und der Entwicklung einer diabetesbedingten Folgeerkrankung nach Transfer

Dabei liegt die erfasste Erkrankungsdauer jener die eine FE entwickeln im Mittel bei 20.7 Jahren (MD 19.9 Jahre, 5-95 P 16.9-26.2 Jahre, Spannweite 16.3-28.5 Jahre, N=8). Die erfasste Erkrankungsdauer jener die keine FE entwickeln liegt im Mittel bei 18.9 Jahren (MD 18.5 Jahre, 5-95 P 8.8-29.0 Jahre, Spannweite 6.1-37.4 Jahre, N=124).

3.5.2.2. Zusammenhang zwischen SWE nach Transfer und Entwicklung einer diabetesbedingten FE nach Transfer

Anschließend wurde die über die Gesamtdauer der Nachverfolgung erreichte SWE (HbA1c MW+SD der Subgruppe 0 (vgl. Kapitel 2.5.1.), Nachverfolgungsdauer mindestens 10 bis maximal 15 Jahre) für jene, die nach Transfer eine diabetesbedingte FE entwickelt haben, sowie für jene, die nach Transfer keine diabetesbedingte FE entwickelt haben, ermittelt.

HbA1c MW+SD beträgt für jene, die eine FE entwickeln im Mittel 8.3 ± 0.7 % (MD 8.1 %, 25-75 P 7.8-8.8 %, N=5). Für jene die keine FE entwickeln, beträgt

der Wert im Mittel $7.9 \pm 1.0\%$ (MD 7.8 %, 25-75 P 7.2-8.5 %, N=36). Der Unterschied zwischen der im Mittel über die Gesamtdauer der Nachverfolgung erreichten SWE zwischen den Patienten, die eine FE entwickeln und jenen die keine entwickeln, ist nicht signifikant (Wilcoxon-Test: Chi-Quadrat=1.4286, $p=0.2320$, N=41).

	keine FE-Neuentwicklung über Dauer der Nachverfolgung	≥ 1 FE-Neuentwicklung über Dauer der Nachverfolgung
SWE (HbA1c MW+SD, %) über mind. 10 bis max. 15 Jahre nach Transfer	MW±SD $7.9 \pm 1.0\%$ MD 7.8% 25-75 P 7.2-8.5%	MW±SD $8.3 \pm 0.7\%$ MD 8.1% 25-75 P 7.8-8.8%

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen SWE nach Transfer und der Entwicklung einer diabetesbedingten Folgeerkrankung nach Transfer

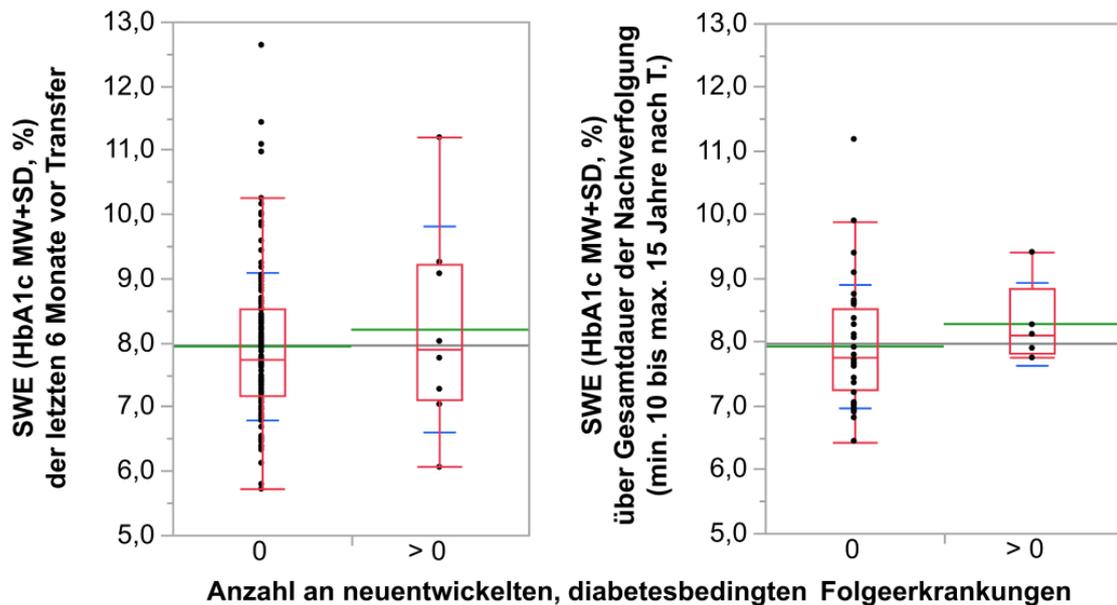


Diagramm 8: Zusammenhang zwischen der SWE vor sowie nach Transfer und der Rate an Neuentwicklungen diabetesbedingter Folgeerkrankungen

Trotz mangelnder teststatistischer Signifikanz, ist deskriptiv zu erkennen, dass die SWE (HbA1c MW+SD), sowohl vor als auch nach dem Transfer, von jenen Patienten höher liegt, die eine diabetesbedingte FE nach Transfer entwickeln.

3.6. Einfluss von HbA1c-MW und -SD vor Transfer auf HbA1c-MW und -SD nach Transfer

Untersucht wurde der Einfluss der Stoffwechseleinstellung (SWE) vor Transfer auf die SWE nach Transfer. Dazu wurden der HbA1c MW der letzten 6 Monate vor Transfer mit dem HbA1c MW nach Transfer jeweils für Subgruppe A und Subgruppe B miteinander korreliert. Außerdem wurden die HbA1c SD der letzten 6 Monate vor Transfer mit der HbA1c SD nach Transfer jeweils für Subgruppe A und Subgruppe B miteinander korreliert.

Variable 1 (vor Transfer)	Variable 2 (nach Transfer)	r_{Spearman}	p
HbA1c MW der letzten 6 Monate vor Transfer	HbA1c MW über 3 Jahre, ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer	0.6696	<.0001
	HbA1c MW über 3 Jahre, ab Jahr 10, 11 oder 12 nach Transfer	0.2212	0.2776
HbA1c SD der letzten 6 Monate vor Transfer	HbA1c SD. über 3 Jahre, ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer	0.2570	0.0921
	HbA1c SD über 3 Jahre, ab Jahr 10, 11 oder 12 nach Transfer	- 0.0983	0.6328

Tabelle 9: Ergebnisse der Korrelationen zwischen HbA1c-MW und -SD vor und nach Transfer

Durch Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur, ist die Korrelation vom HbA1c MW der letzten 6 Monate vor Transfer mit dem HbA1c MW über 3 Jahre, ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer signifikant. Dabei handelt es sich um einen starken Effekt (nach Cohen). Dieser Effekt verringert sich über die Jahre, denn die Korrelation des HbA1c MW der letzten 6 Monate vor Transfer mit dem HbA1c MW über 3 Jahre, ab Jahr 10, 11 oder 12 ist nicht signifikant.

Die HbA1c SD der letzten 6 Monate vor Transfer hat keinen signifikanten Einfluss auf die HbA1c SD zu beiden Zeiträumen nach Transfer.

3.7. Zusammenhang von Alter und Diabetesdauer z. Zt. des Transfers und der SWE bzw. dem HbA1c vor sowie nach Transfer

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der Stoffwechseleinstellung (SWE, HbA1c MW+SD, vgl. Kapitel 2.5.1.) **vor** Transfer und dem Alter bei Transfer.

Das Alter z.Zt. des Transfers korreliert signifikant mit dem HbA1c MW+SD der letzten 6 Monate vor Transfer ($r_{\text{Spearman}} = -0.2728$, $p < 0.0001$, $N = 216$). Es handelt sich um einen negativ gerichteten, schwachen Effekt. Je höher der HbA1c MW+SD, desto jünger sind die Patienten bei Transfer (vgl. Diagramm 9).

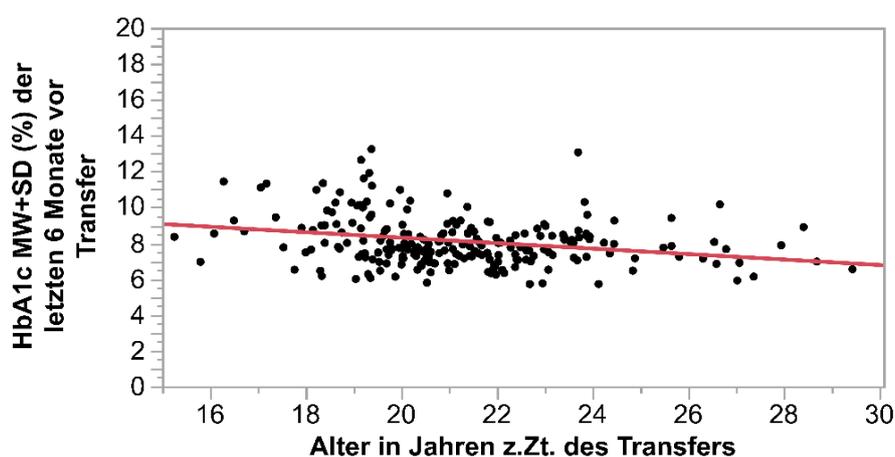


Diagramm 9: Zusammenhang von Alter z. Zt. des Transfers und der SWE der letzten 6 Monate vor Transfer

Anschließend wurde der Einfluss des Alters und der Diabetesdauer z.Zt. des Transfers auf den HbA1c über 3 Jahre nach Transfer untersucht. Es wurden hier für die Daten der Subgruppen A und B verwendet, um die längerfristige HbA1c-Einstellung zu beurteilen und eine Vergleichbarkeit dieser zu gewährleisten.

Die Diabetesdauer z.Zt. des Transfers korreliert *nicht* signifikant mit den HbA1c MW über 3 aufeinanderfolgende Jahre, ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer (Subgruppe A) ($r_{\text{Spearman}} = 0.2131$, $p = 0.1504$, $N = 47$) und auch nicht mit jenem ab Jahr 10, 11 oder 12 nach Transfer (Subgruppe B) ($r_{\text{Spearman}} = 0.2152$, $p = 0.2714$, $N = 28$). Dennoch ist in beiden Fällen ein schwach positiv gerichteter Zusammenhang ersichtlich.

Auch das Alter z. Zt. des Transfers korreliert *nicht* signifikant mit dem HbA1c MW der Subgruppe A nach Transfer ($r_{\text{Spearman}} = -0.0067$, $p = 0.9645$, $N = 47$) und auch

nicht mit jenem der Subgruppe B nach Transfer ($r_{\text{Spearman}}=0.0738$, $p=0.7092$, $N=28$). Der Zusammenhang liegt nahe 0 und eine Richtung ist nicht ersichtlich.

3.8. Zusammenhang zwischen Therapieschema bei und Anlass für den Transfer und dem HbA1c nach Transfer

Es wurde der Zusammenhang sowohl zwischen dem Therapieschema bei Transfer (CT, ICT oder CSII/Insulinpumpe) als auch dem Anlass für den Transfer (Patientenwunsch, Empfehlung des Arztes und Patientenwunsch & Empfehlung des Arztes) und dem HbA1c MW über 3 aufeinanderfolgende Jahre ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer (Daten der Subgruppe A) und ab Jahr 10, 11 oder 12 nach Transfer (Daten der Subgruppe B) analysiert.

Alle 4 durchgeführten Tests ergaben *keinen* signifikanten Unterschied zwischen den, je nach Kategorie im Mittel erreichten HbA1c MWs nach Transfer (vgl. Tabelle 10).

Subgruppe	Unabhängige Variable	Teststatistik
A (HbA1c MW über 3 aufeinanderfolgende Jahre ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer)	Therapieschema bei Transfer (ICT/CSII)	<i>t-Test für unabhängige Stichproben</i> $t(44) = -0.5556$, p=0.5813 , $r=0.08$, $N=46$
	Anlass für den Transfer	<i>Kruskal-Wallis-Test</i> Chi-Quadrat=2.0904 p=0.3510 , $N=45$
B (HbA1c MW über 3 aufeinanderfolgende Jahre ab Jahr 10, 11 oder 12 nach Transfer)	Therapieschema bei Transfer (CT/ICT/CSII)	<i>Kruskal-Wallis-Test</i> Chi-Quadrat=2.1754, p=0.3370 , $N=28$
	Anlass für den Transfer	<i>Kruskal-Wallis-Test</i> Chi-Quadrat=0.7497, p=0.6874 , $N=28$

Tabelle 10: Teststatistiken zu den Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen Therapieschema sowie Anlass bei Transfer und SWE nach Transfer

Deskriptiv lässt sich nachfolgende Tabelle 11 erstellen:

Anlass für den Transfer	Patientenwunsch	Empfehlung des Arztes	Patientenwunsch & Empfehlung des Arztes
HbA1c MW über 3 aufeinanderfolgende Jahre ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer (Subgruppe A)	MW±SD 6.7±0.5% MD 6.6%, 25-75 P 6.4-7.1%	MW±SD 7.0±0.7% MD 6.7%, 25-75 P 6.6-7.7%	MW±SD 7.1±0.7% MD 6.9%, 25-75 P 6.5-7.6%
HbA1c MW über 3 aufeinanderfolgende Jahre ab Jahr 10, 11 oder 12 nach Transfer (Subgruppe B)	MW±SD 7.4±1.1% MD 6.8%, 25-75 P 6.7-8.6%	MW±SD 6.8±0.3% MD 6.7%, 25-75 P 6.6-7.1%	MW±SD 7.1±0.6% MD 7.0%, 25-75 P 6.7-7.5%
Therapieschema z.Zt. des Transfers	CT	ICT	CSII/Insulinpumpe
HbA1c MW über 3 aufeinanderfolgende Jahre ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer (Subgruppe A)	MW±SD 7.0±0.0% MD 7.0% 25-75 P 7.0-7.0% (N=1)	MW±SD 7.1±0.8% MD 6.9%, 25-75 P 6.6-7.5%	MW±SD 7.0±0.6% MD 6.8%, 25-75 P 6.4-7.6%
HbA1c MW über 3 aufeinanderfolgende Jahre ab Jahr 10, 11 oder 12 nach Transfer (Subgruppe B)	MW±SD 6.9±0.3% MD 6.9%, 25-75 P 6.7-7.1%	MW±SD 7.1±0.7% MD 6.9%, 25-75 P 6.6-7.5%	MW±SD 7.4±0.6% MD 7.2%, 25-75 P 6.9-7.9%

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Anlass für den Transfer sowie Therapieschema bei Transfer und dem HbA1c zu 2 untersch. Zeitpunkten nach Transfer

*Angaben zu Verteilungen bzgl. des Therapieschemas bei Transfer finden sich in Kapitel 3.2.

3.9. Untersuchungen zur mittleren, wahrgenommenen Sprechstundenanzahl nach Transfer

3.9.1. Zusammenhang zwischen dem Anlass für den Transfer und der mittleren, wahrgenommenen Sprechstundenanzahl nach Transfer

Anmerkung zur Methodik: Die mittlere Sprechstundenanzahl wurde auf Grundlage aller zu einem Patienten über die Gesamtdauer der Nachverfolgung vorhandenen Daten berechnet und bezieht sich auf Sprechstunden zum Zwecke der Diabetesbetreuung. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit ≥ 1 Jahresbogen. Aufgrund fehlender Angaben zum Anlass für den Transfer *oder/und* zur mittleren Sprechstundenanzahl nach Transfer ergibt sich für diese Analyse ein Patientenkollektiv von N=173.

Deskriptiv sind folgende Unterschiede zu erkennen (vgl. Tabelle 12):

Im Mittel wurde von den Patienten, die auf Empfehlung des Arztes transferierten, 3.8 ± 1.1 (N=24), von denen die auf eigenen Wunsch hin transferierten 4.7 ± 2.1 (N=22) und von denen, die in gegenseitigem Einvernehmen die Betreuung wechselten 4.1 ± 1.5 (N=127) Sprechstunden pro Jahr wahrgenommen.

Anlass für den Transfer	Mittlere Sprechstundenanzahl pro Jahr über die Gesamtdauer der Nachverfolgung		
	N	MW	SD
in gegenseitigem Einvernehmen	127	4.1	1.6
Patientenwunsch	22	4.7	2.1
Empfehlung des Arztes	24	3.8	1.1

Tabelle 12: Mittlere Sprechstundenanzahl pro Jahr über die Gesamtdauer der Nachverfolgung

(N=Anzahl der Patienten)

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der im Mittel wahrgenommenen Sprechstunden pro Jahr nach Transfer je nach Anlass des Transfers (Kruskal-Wallis-Test: Chi-Quadrat=1.0452, $p=0.3597$, N=173).

3.9.2. Zusammenhang zwischen der SWE vor Transfer und der mittleren, wahrgenommenen Sprechstundenanzahl nach Transfer

Anmerkung zur Methodik: Die mittlere Sprechstundenanzahl wurde wie oben beschrieben berechnet. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit ≥ 1 Jahresbogen. Aufgrund fehlender Angaben zur SWE (HbA1c MW+SD, vgl. Kapitel 2.5.1.) vor Transfer *oder/und* zur mittleren Sprechstundenanzahl nach Transfer ergibt sich für diese Analyse ein Patientenkollektiv von N=183.

Es zeigt sich ein signifikanter, schwach positiv gerichteter Zusammenhang zwischen der Stoffwechseleinstellung (HbA1c MW+SD, vgl. Kapitel 2.5.1.) vor Transfer und der mittleren, wahrgenommenen Sprechstundenanzahl nach Transfer ($r_{\text{Spearman}}=0.2602$, $p=0.0004$, N=183).

3.9.3. Zusammenhang zwischen den Jahren nach Transfer und der mittleren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden

Innerhalb von 15 Jahren nach Transfer beträgt die mittlere Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden pro Jahr 4.1 ± 2.2 .

Mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer zeigt sich deskriptiv, dass der Mittelwert pro Jahr leicht abnimmt (von 4.2 ± 2.8 im Jahr 1 nach Transfer auf 3.4 ± 1.4 im Jahr 15 nach Transfer).

Eine Weiterführung der Betrachtung der pro Jahr wahrgenommenen Sprechstunden erfolgt im Kapitel 3.12.

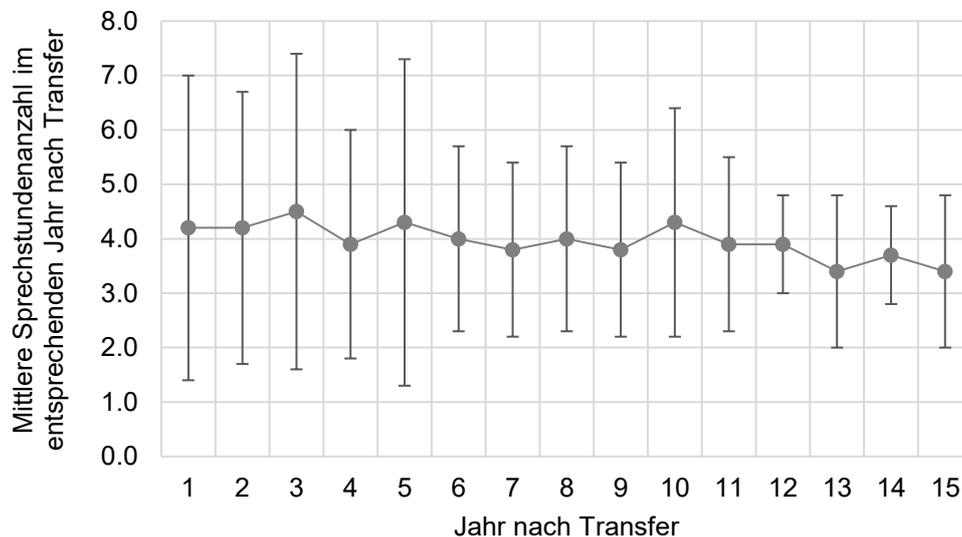


Diagramm 10: Mittlere Anzahl (MW) an wahrgenommenen Sprechstunden je nach Jahr nach Transfer
(Die Fehlerbalken entsprechen \pm der SD)

Jahr nach Transfer	Sprechstundenanzahl im Jahr des Jahresbogens		
	N	MW	SD
1	82	4.2	2.8
2	123	4.2	2.5
3	106	4.5	2.9
4	84	3.9	2.1
5	75	4.3	3.0
6	62	4.0	1.7
7	61	3.8	1.6
8	60	4.0	1.7
9	44	3.8	1.6
10	47	4.3	2.1
11	41	3.9	1.6
12	29	3.9	0.9
13	22	3.4	1.4
14	24	3.7	0.9
15	22	3.4	1.4

Tabelle 13: Daten zu Diagramm 10; „Mittlere Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden je nach Jahr nach Transfer“

(Aufgrund der kleinen Datenmenge wurden die Jahre > 15 nicht berücksichtigt. N=Anzahl der Patienten.)

3.10. Einfluss der Summe der Änderungen des Therapiemanagements und der Praxiswechsel nach Transfer auf die SWE nach Transfer

Für beide nachfolgenden Korrelationen wurden die Daten der Subgruppe 0 (vgl. Kapitel 2.3.1. und 3.1.2.) verwendet.

Zuerst wurde untersucht, ob die Anzahl der Änderung des Therapiemanagements des Diabetes, einen Einfluss auf die SWE (HbA1c MW+SD, vgl. Kapitel 2.5.1.) nach Transfer hat. Als Änderung des Therapiemanagements wurde aufgefasst: Wechsel des Insulintyps, Wechsel des Therapieschemas (CT, ICT, CSII/Insulinpumpe und SUP) und Neueinstellung auf CGM.

Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der SWE nach Transfer und der Anzahl der Änderungen des Therapiemanagements Transfer ($r_{\text{Spearman}} = -0.0365$, $p=0.6907$, $N=121$, bei 2 Patienten ist die Anzahl an Änderungen des Therapiemanagements aufgrund fehlender Angaben nicht bestimmbar).

Anschließend wurde untersucht, ob die Anzahl der Praxiswechsel (bezogen auf die diabetolog. Betreuung) einen Einfluss auf die SWE nach Transfer hat. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der SWE nach Transfer und der Summe an Praxiswechsel über die Gesamtdauer nach Transfer ($r_{\text{Spearman}}=0.0135$, $p=0.8828$, $N=121$, bei 2 Patienten ist die Anzahl an Praxiswechseln aufgrund fehlender Angaben nicht bestimmbar).

3.11. Deskriptive Analyse der Häufigkeit an Praxiswechseln, je nach Jahr nach Transfer

Nach dem Wechsel von der pädiatrischen in die erwachsenen Betreuung, wechselten 41.2 % (91 von 221, bei 3 Patienten fehlen die Angaben) der Patienten über die untersuchte Gesamtdauer von 21 Jahre die Art der Betreuung erneut.

Die meisten Praxiswechsel innerhalb der erwachsenen Betreuung finden in den Jahren 2 (26.3 %), 3 (15.8 %) und 4 (9.7 %) nach Transfer statt. Auch auf die Jahre 5 bis 7 nach Transfer entfällt ein erheblicher Anteil an Praxiswechseln (jeweils zwischen 6.9 % bis 7.3 %). Weniger entfallen auf die Jahre 8 bis 11 nach Transfer, mit jeweils zwischen 3.2 % bis 6.5 % der Praxiswechsel. Ab dem Jahr 12 nach Transfer finden nur noch vereinzelt Praxiswechsel mit $\leq 1.6\%$ je Jahr und zunehmend abnehmender Tendenz statt.

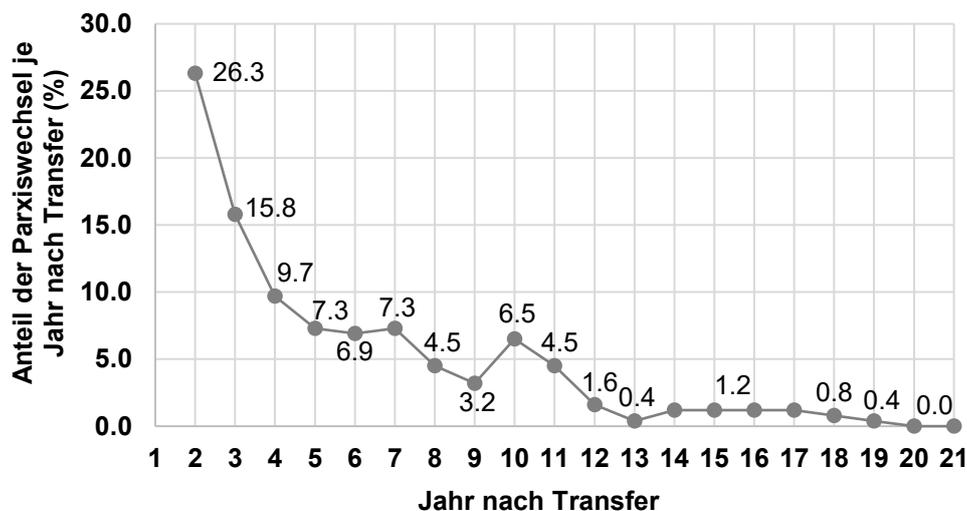


Diagramm 11: Anteil der Praxiswechsel je Jahr nach Transfer (%)
(Die Zahlen neben den Datenpunkten geben die Prozentwerte (%) an.)

3.12. Zusammenhang zwischen der über die Gesamtdauer der Nachverfolgung mittleren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden und der SWE nach Transfer

Die Korrelationsanalyse zwischen mittlerer Anzahl an Sprechstunden nach Transfer und der SWE über die Gesamtdauer der Nachverfolgung (HbA1c MW+SD der Subgruppe 0, vgl. Kapitel 2.3.1. und 4.2.1.) ergibt einen signifikanten Zusammenhang ($r_{\text{Spearman}}=0.2628$, $p=0.0033$, $N=123$). Es ist ein schwach positiv gerichteter Zusammenhang ersichtlich, d.h., je schlechter die SWE nach Transfer ist, desto mehr Sprechstunden finden im Mittel nach Transfer statt.

3.13. Zusammenhang zwischen der nach Transfer wahrgenommenen stationären Aufenthalten zu Schulungszwecken und der SWE nach Transfer

Die Korrelationsanalyse zwischen der Summe an wahrgenommenen stationären Aufenthalten und der SWE über die Gesamtdauer der Nachverfolgung (HbA1c MW+SD der Subgruppe 0, vgl. Kapitel 2.3.1. und 4.2.1.) ergibt einen signifikanten Zusammenhang ($r_{\text{Spearman}}=0.2296$, $p=0.0113$, $N=121$, zu 2 Patienten fehlen Angaben zu stationären Aufenthalten). Es handelt sich um einen schwach positiv gerichteten Zusammenhang, d.h., je schlechter die SWE nach Transfer ist, desto mehr stationäre Aufenthalte finden statt.

3.14. Zusammenhang zwischen notfallbedingten stationären Aufenthalten nach Transfer und der SWE vor sowie nach Transfer

Zunächst wurde untersucht, ob sich die im Mittel erreichte SWE (HbA1c MW+SD, vgl. Kapitel 2.5.1.) der letzten 6 Monate **vor** Transfer unterscheidet, je nachdem ob die Patienten nach Transfer keinen, oder einen notfallbedingten, stationären Aufenthalt, oder einen stationären Aufenthalt zu Schulungszwecken durchgeführt haben. Es wurden nur die stationären Aufenthalte berücksichtigt, die durch den Diabetes bedingt waren. Um eine belastbare Aussage bezgl. der Abwesenheit

von stationären Aufenthalten zu ermöglichen, wurden nur Patienten berücksichtigt, für die Daten über ≥ 10 Jahre nach Transfer vorlagen.

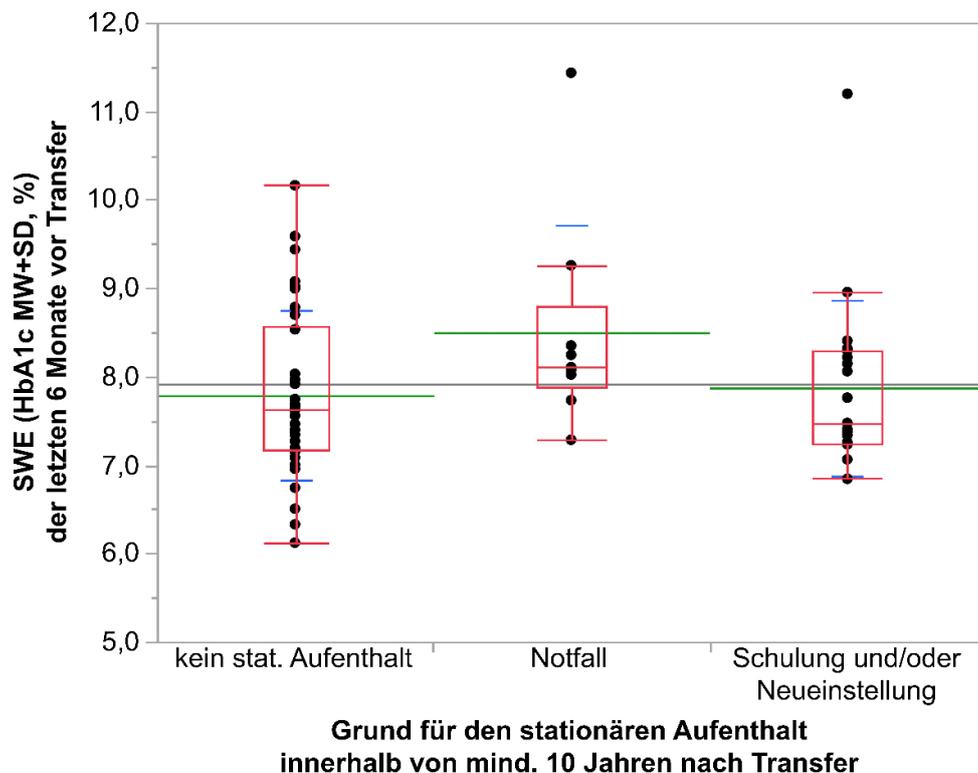


Diagramm 12: Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer und der Art der nach dem Transfer durchgeführten stationären Aufenthalte

Grund für den stat. Aufenthalt	N	HbA1c MW+SD (%) der letzten 6 Monate vor Transfer			
		MW	SD	MD	25-75 P
kein stat. Aufenthalt	34	7.8	1.0	7.6	7.2-8.6
Notfall	9	8.5	1.2	8.1	7.9-8.8
Schulung und/oder Neueinstellung	19	7.9	1.0	7.5	7.2-8.3

Tabelle 14: Daten zu Diagramm 12; „Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer und der Art der nach dem Transfer durchgeführten stationären Aufenthalte“

(N=Anzahl an Patienten mit entspr. Grund für stat. Aufenthalt)

Jene Patienten, die nach dem Transfer mindestens einen notfallbedingten, stationären Aufenthalt aufgrund des Diabetes durchlebt haben, haben im Mittel eine schlechtere SWE vor Transfer, als jene die nach Transfer keinen Aufenthalt oder einen Aufenthalt lediglich zu Schulungszwecken durchgeführt haben (Lagemaße vgl. Tabelle 14). Jedoch unterscheiden sich die mittleren SWEs vor Transfer dieser Gruppen teststatistisch nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis Test: Chi-Quadrat=4.1108, $p=0.1280$, $N=62$).

Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen der SWE (HbA1c MW+SD der Subgruppe 0, vgl. 4.2.1.) über mindestens 10 bis maximal 15 Jahre nach Transfer (Begründung für den Zeitraum vgl. Kapitel 2.3.1.) und dem Grund für einen, durch den Diabetes bedingten, stationären Aufenthalt innerhalb desselben Zeitraumes analysiert.

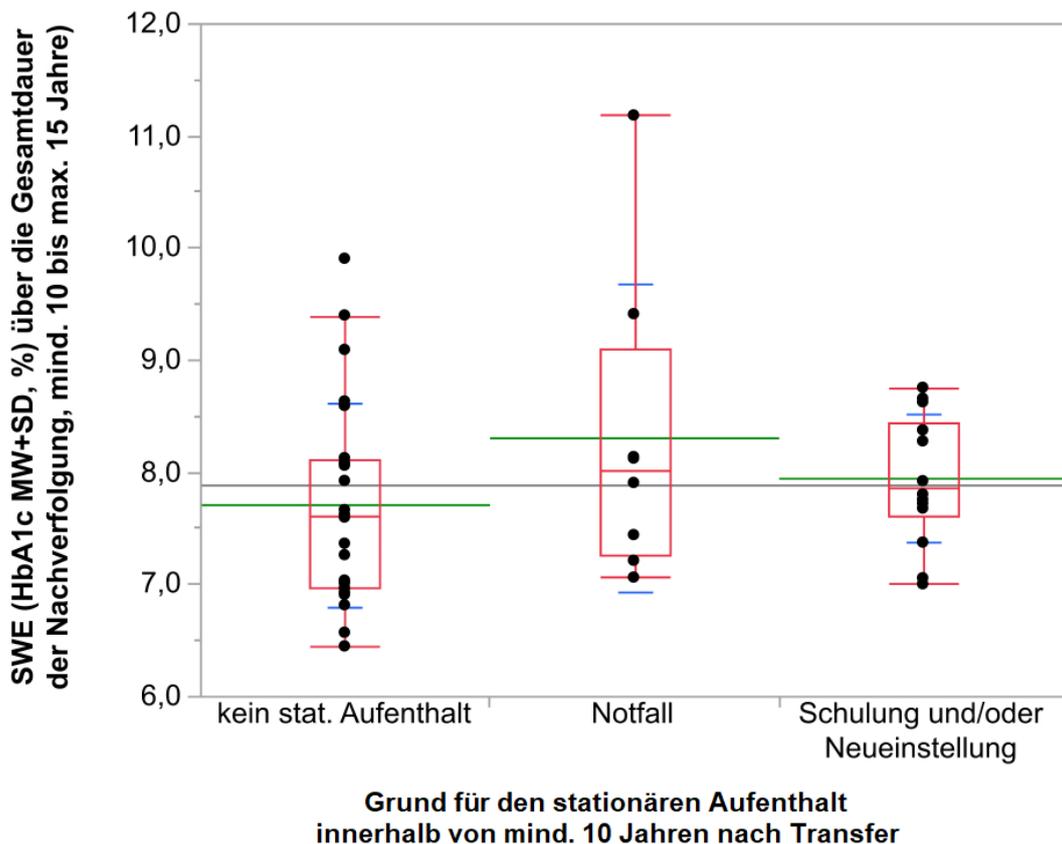


Diagramm 13: Zusammenhang zwischen SWE nach dem Transfer und der Art der nach dem Transfer durchgeführten stationären Aufenthalte

		HbA1c MW+SD (%) über Gesamtdauer der Nachverfolgung (mind. 10 bis max. 15 Jahre)			
Grund für den stat. Aufenthalt	N	MW	SD	MD	25-75 P
kein stat. Aufenthalt	24	7.7	0.9	7.6	7.0-8.1
Notfall	8	8.3	1.4	8.0	7.3-9.0
Schulung und/oder Neueinstellung	14	7.9	0.6	7.9	7.6-8.4

Tabelle 15: Daten zu Diagramm 13; „Zusammenhang zwischen SWE nach dem Transfer und der Art der nach dem Transfer durchgeführten stationären Aufenthalte“
(N=Anzahl an Patienten mit entspr. Grund für stat. Aufenthalt)

Jene Patienten die nach Transfer einen notfallmäßigen, stationären Aufenthalt aufgrund des Diabetes durchleben, haben deskriptiv eine im mittel schlechtere SWE als jene die keinen Aufenthalt, oder einen Aufenthalt lediglich zu

Schulungszwecken durchführen (Lagemaße vgl. Tabelle 15). Jedoch ist dieser Unterschied teststatistisch nicht signifikant (Kruskall-Wallis-Test: Chi-Quadrat=2.9654, p=0.2270, N=46).

3.15. Weiterführende Analysen zum Einfluss des Anlasses für den Transfer auf die Ergebnisse des Transferprozesses

Für Nachfolgende Analysen wurden die Daten des Grundkollektivs (N=224) verwendet. Abweichungen zu N=224 entstehen durch fehlende Angaben in den JBs.

3.15.1. Vergleich des Alters bei Transfer je nach Anlass für den Transfer

Patienten, die auf eigenen Wunsch hin transferieren, haben im Mittel ein Alter von 19.5 ± 2.6 Jahren bei Transfer (MD 19.4 Jahre, 5-95 P 15.7-24.4 Jahre, N=35). Jene die auf Empfehlung des Arztes transferiert werden, von 22.6 ± 2.6 Jahren (MD 22.0 Jahre, 5-95 P 19.2-28.9 Jahre, N=31) und jene, die in gegenseitigem Einvernehmen transferiert werden, von 21.4 ± 2.0 (MD 21.1 Jahre, 5-95 P 18.5-25.7 Jahre, N=139).

Patienten, die von sich aus den Transfer anstreben, verlassen die Betreuung in der Kinderdiabetologie tendenziell früher.

3.15.2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter bei Transfer und Mittlerer Anzahl an Sprechstunden nach Transfer

Die Korrelation zwischen mittlerer Anzahl an Sprechstunden nach Transfer und dem Alter z. Zt. des Transfers, ergibt keinen signifikanten Zusammenhang ($r_{\text{Spearman}} = -0.0693$, p=0.3430, N=189). Der Zusammenhang liegt nahe 0 und es ist keine Richtung ersichtlich.

3.15.3. Zusammenhang zwischen der mittleren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden und der SWE über die Gesamtdauer nach Transfer, bei Transfer auf eigenen Wunsch

Unter Berücksichtigung ausschließlich jener Patienten, die den Transfer auf eigenen Wunsch antraten, ergibt die Korrelation zwischen der mittleren Anzahl an Sprechstunden pro Jahr und der SWE über die Gesamtdauer nach Transfer

einen signifikanten, schwach positiv gerichteten Zusammenhang ($r_{\text{Spearman}}=0.2504$, $p=0.0100$, $N=105$). Für Patienten, die den Transfer auf eigenen Wunsch antraten, finden im Mittel nach Transfer mehr Sprechstunden statt, je schlechter die SWE nach Transfer ist.

3.16. Veränderungen des HbA1c über die Jahre nach Transfer

3.16.1. Subgruppenanalyse zum Einfluss der Zeit auf den HbA1c nach Transfer

Es wurde anhand von Subgruppe A (2 bis 5 Jahre) und B (10 bis 14 Jahre) der Einfluss der Zeit auf den mittleren HbA1c untersucht. Dazu wurden für jede Subgruppe, die HbA1c MWs vor Transfer mit den HbA1c MWs nach Transfer verglichen.

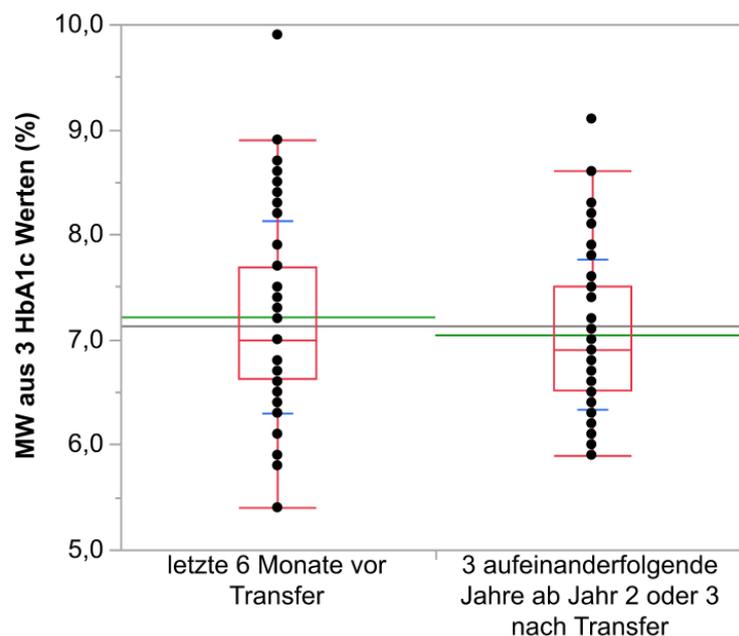


Diagramm 14: Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 3 bis 5 Jahre nach Transfer (Subgruppe A)

	N	MW	SD	MD	25-75 P
MW aus 3 HbA1c-Werten der letzten 6 Monaten vor Transfer (%), Subgruppe A	44	7.2	0.9	7.0	6.6-7.7
MW aus 3 HbA1c-Werten von 3 aufeinanderfolgenden Jahren ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer (%), Subgruppe A	44	7.0	0.7	6.9	6.5-7.5

Tabelle 16: Daten zu Diagramm 14; „Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 3 bis 5 Jahre nach Transfer“
(N =Anzahl an Patienten, vgl. Kapitel 3.2.)

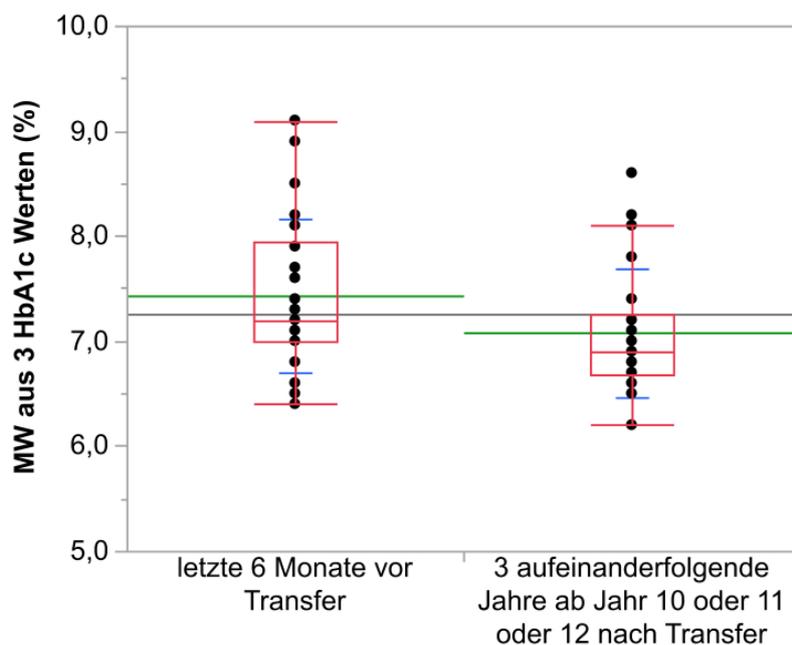


Diagramm 15: Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 10 bis 14 Jahre nach Transfer (Subgruppe B)

	N	MW±SD	MD	25-75 P
MW aus 3 HbA1c-Werten der letzten 6 Monaten vor Transfer (%), Subgruppe B	26	7.4±0.7	7.2	7.0-8.0
MW aus 3 HbA1c-Werten von 3 aufeinanderfolgenden Jahren ab Jahr 10, 11 oder 12 nach Transfer (%), Subgruppe B	26	7.1±0.6	6.9	6.7-7.3

Tabelle 17: Daten zu Diagramm 15; „Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 10 bis 14 Jahre nach Transfer“
(N=Anzahl an Patienten, vgl. Kapitel 3.2.)

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den im Mittel von der Subgruppe A erreichten HbA1c MWs vor zu denen nach Transfer (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben: $z = -0.841$, $p = 0.4$, $N = 44$). Hingegen gibt es für die Werte der Subgruppe B einen signifikanten Unterschied zwischen den im Mittel erreichten HbA1c MWs vor zu denen nach Transfer (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben: $z = -2.307$, $p = 0.021$, $N = 26$).

Untersucht wurde zudem der Verlauf der HbA1c MWs über alle 3 Zeiträume für die Patienten, die sowohl in Subgruppe A als auch in Subgruppe B enthalten sind ($N = 9$).

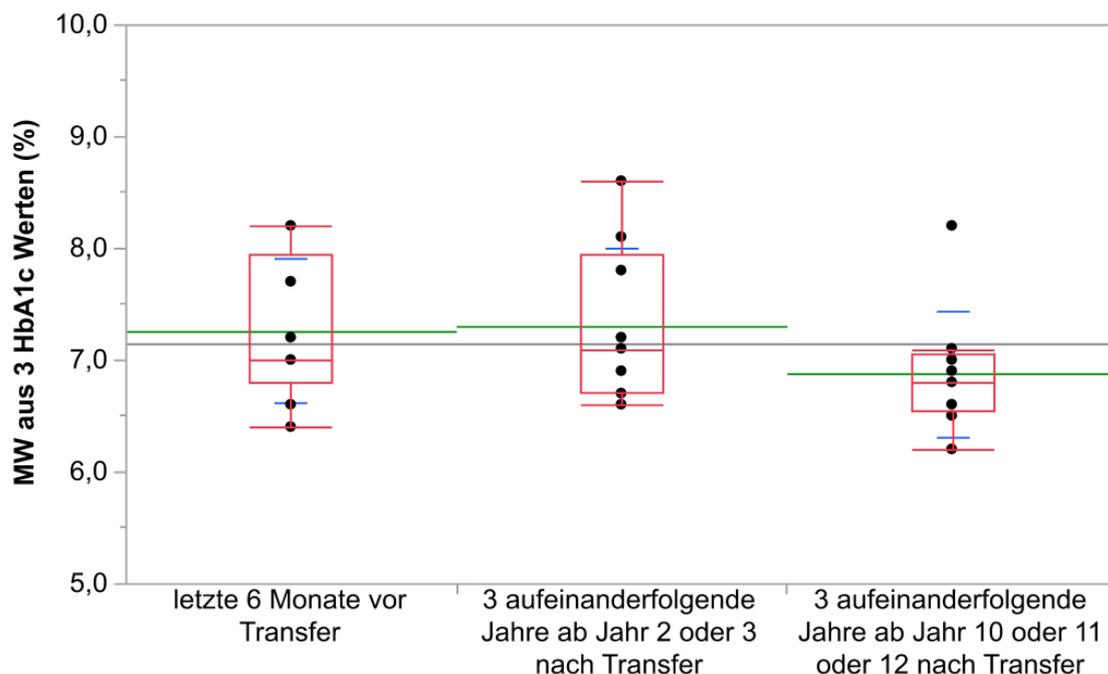


Diagramm 16: Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 3 bis 5 sowie 10 bis 14 Jahre nach Transfer

	N	MW±SD	MD	25-75 P
MW aus 3 HbA1c-Werten der letzten 6 Monaten vor Transfer (%)	9	7.3±0.6	7.0	6.8-8.0
MW aus 3 HbA1c-Werten von 3 aufeinanderfolgenden Jahren ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer (%)	9	7.3±0.7	7.1	6.7-8.0
MW aus 3 HbA1c-Werten von 3 aufeinanderfolgenden Jahren ab Jahr 10 oder 11 oder 12 nach Transfer (%)	9	6.9±0.6	6.8	6.6-7.1

Tabelle 18: Daten zu Diagramm 16; „Zusammenhang zw. den HbA1c-Werten vor Transfer und den HbA1c-Werten 3 bis 5 sowie 10 bis 14 Jahre nach Transfer“
(N=Anzahl an Patienten, vgl. oben)

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen den im Mittel erreichten HbA1c MWs zu den unterschiedlichen Zeiträumen (Friedman-Test: $z=8.222$, $p=0.016$, $N=9$). Der im Anschluss durchgeführte Dunn-Bonferroni Post-hoc Test, ergab einen signifikanten Unterschied zwischen dem im Mittel erreichten HbA1c MW über 3 aufeinanderfolgende Jahre ab Jahr 10,11 oder 12 nach Transfer zu sowohl dem im Mittel erreichten HbA1c MW vor Transfer ($z=1.111$, $p_{\text{korr}}=0.05$, $N=9$) als auch den im Mittel erreichten HbA1c MW über 3 aufeinanderfolgende Jahre ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer ($z=1.222$, $p_{\text{korr}}=0.029$, $N=9$).

3.16.2. Deskriptive Analyse des Einflusses der Zeit auf den HbA1c nach Transfer

Eine weiterführende Analyse des Einflusses der Zeit auf den jährlichen HbA1c nach Transfer wurde zur Bestätigung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse angeschlossen. Hierfür wurden die Daten des Grundkollektivs verwendet.

Zunächst wurden die Mediane der einzelnen HbA1c Werte pro Jahr nach Transfer gebildet und grafisch dargestellt. Für das Jahr des Transfers (Jahr 0) wurde der Median und der IQR der in den 6 Monate vor Transfer erreichten HbA1c MWs gebildet.

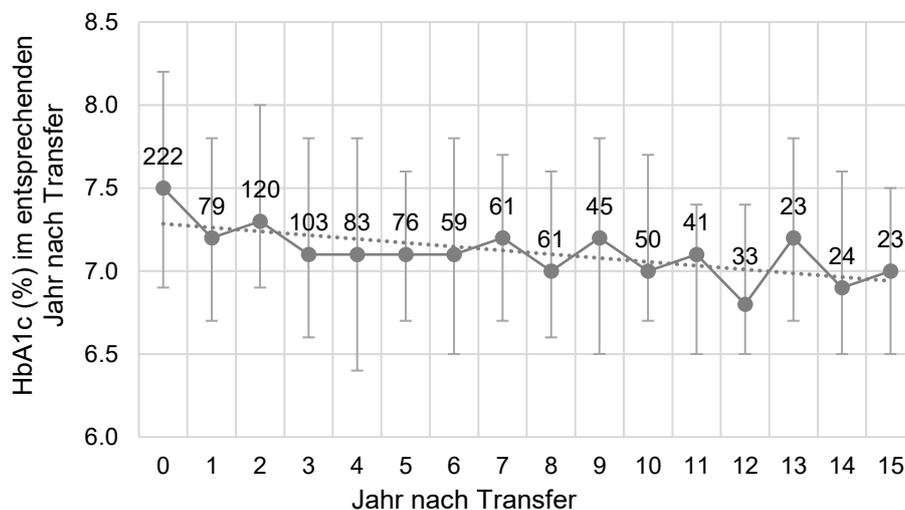


Diagramm 17: Median und IQR der HbA1c-Werte je nach Jahr nach Transfer

(Die Fehlerbalken repräsentieren den IQR. Die Zahlen oberhalb der Datenpunkte geben die Anzahl an HbA1c-Werten an. Aufgrund der kleinen Datenmenge wurden die Jahre > 15 nicht berücksichtigt.)

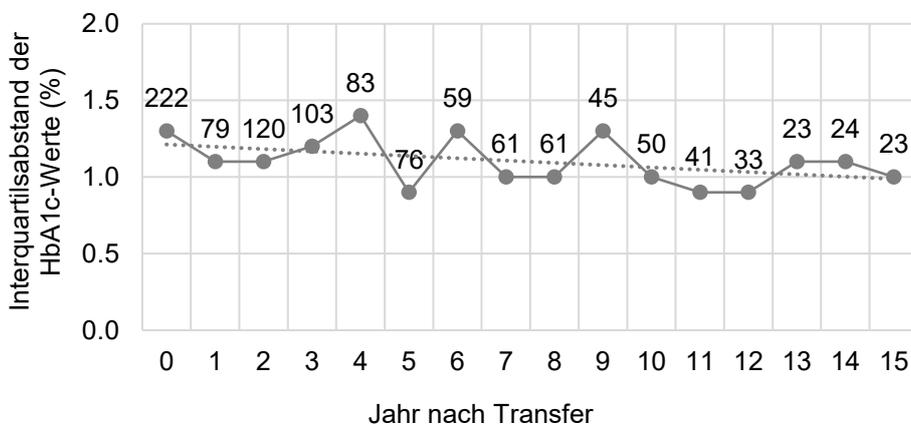


Diagramm 18: Interquartilsabstände der HbA1c-Werte je nach Jahr nach Transfer

(Die Zahlen oberhalb der Datenpunkte geben die Anzahl an HbA1c-Werten an. Aufgrund der kleinen Datenmenge wurden die Jahre > 15 nicht berücksichtigt.)

		HbA1c Wert z.Zt. des Jahresbogens (%)		
Jahr nach Transfer*	N	MW±SD	MD	25-75 P
0	222	7.7±1.2	7.5	6.9-8.2
1	79	7.3±0.8	7.2	6.7-7.8
2	120	7.5±0.9	7.3	6.9-8.0
3	103	7.2±0.9	7.1	6.6-7.8
4	83	7.2±0.9	7.1	6.4-7.8
5	76	7.2±0.9	7.1	6.7-7.6
6	59	7.3±1.0	7.1	6.5-7.8
7	61	7.2±0.7	7.2	6.7-7.7
8	61	7.1±0.7	7.0	6.6-7.6
9	45	7.2±1.1	7.2	6.5-7.8
10	50	7.3±0.9	7.0	6.7-7.7
11	41	7.1±0.9	7.1	6.5-7.4
12	33	7.0±0.7	6.8	6.5-7.4
13	23	7.2±0.6	7.2	6.7-7.8
14	24	7.1±0.6	6.9	6.5-7.6
15	23	7.0±0.6	7.0	6.5-7.5

Tabelle 19: Daten zu den Diagrammen 17; „Median und IQR der HbA1c-Werte je nach Jahr nach Transfer“ und 18; „Interquartilsabstände der HbA1c-Werte je nach Jahr nach Transfer“

(Aufgrund der kleinen Datenmenge wurden die Jahre > 15 nicht berücksichtigt. N=Anzahl der HbA1c-Werte.)

Aus dieser deskriptiven Analyse wird ersichtlich, dass sich sowohl der mittlere HbA1c (Diagramm 17), als auch der IQR der mittleren HbA1c-Werte mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer (Diagramm 18) verringern. Ersteres deckt sich mit den Ergebnissen aus Kapitel 3.16.1. Zur Beurteilung, ob dieser Trend statistische Signifikanz besitzt, wurde im Anschluss ein LMEM angewandt (vgl. Kapitel 3.16.3.).

3.16.3. LMEM Zur Untersuchung des Einflusses der Zeit auf den HbA1c nach Transfer

Weiterführend wurde die Zeitabhängigkeit der jährlichen HbA1c-Werte mittels eines LMEM (Spezifikation vgl. Kapitel 2.5.2.) untersucht. Als Parameter für die Zeit wurden die Diabetesdauer, das Alter und die Jahre nach Transfer verwendet. Die durch dieses LMEM beurteilbare Diabetesdauer beträgt zwischen 4.3 bis 37.4 Jahren, das Alter liegt zwischen 17.1 und 44.1 Jahren und die Jahre nach Transfer zwischen 1 bis 21 Jahren. Korreliert wird für jedes vorhandene Wertepaar entweder die Diabetesdauer mit dem zu diesem Zeitpunkt

vorliegenden HbA1c oder das Alter z.Zt. des Jahresbogens mit dem zu diesem Zeitpunkt vorliegenden HbA1c oder das Jahr nach Transfer mit dem zu diesem Zeitpunkt vorliegenden HbA1c.

Sowohl das Alter, die Diabetesdauer und die Jahre nach Transfer haben einen signifikant negativ gerichteten Effekt, auf den im Mittel erreichten, jährlichen HbA1c, wie die p-Werte und Parameterschätzer in Tabelle 20 zeigen. Dabei haben das Alter und die Jahre nach Transfer einen geringfügig stärkeren Effekt als die Diabetesdauer auf den jährlichen HbA1c (vgl. Parameterschätzer, Tabelle 20).

	N	p	Parameterschätzer	r ²
Anzahl Jahre nach Transfer	919	<0.0001	- 0.03	0.68
Alter z. Zt. des Jahresbogens	919	<0.0001	- 0.03	0.68
Diabetesdauer z. Zt. des Jahresbogens	919	<0.0001	- 0.02	0.68

Tabelle 20: Ergebnisse des LMEMs zur Untersuchung des Einflusses der Zeit auf den HbA1c nach Transfer
(N=Anzahl der HbA1c-Werte)

3.17. Charakterisierung von Therapieschema und Änderung des Therapiemanagements je nach Jahr nach Transfer

Es wurden die Jahre 1 bis 15 nach Transfer auf die Verteilung der Art der angewandten Therapieschemata und -umstellungen untersucht. Die zeitliche Eingrenzung auf die Jahre 1 bis 15 nach Transfer erfolgte, um pro Jahr eine ausreichende Datenmenge und -verteilung zu gewährleisten.

Als Änderung des Therapiemanagements wurden berücksichtigt: Änderung des Insulintyps, Neueinstellung auf eine Insulinpumpe/CSII, Neueinstellung auf ein CGM-System, Neueinstellung auf ein Sensorunterstütztes Pumpensystem.

Als Therapieschema wurden berücksichtigt: ICT, CSII/Insulinpumpe, Sensorunterstütztes Pumpensystem. Aufgrund der geringen Datenlage wird das Sensorunterstützte Pumpensystem nur deskriptiv, jedoch nicht teststatistisch berücksichtigt.

3.17.1. Verteilung und Art der Änderung des Therapiemanagements über die Jahre nach Transfer

Über die Jahre 1 bis 15 nach Transfer, nimmt die Änderung des Insulintyps den größten Anteil an durchgeführten Änderung des Therapiemanagements ein (MW 49.3 %). Dabei liegt das Maximum in den Jahren 2, 3 und 4 nach Transfer (81.0 % (Jahr 2), 76.2 % (Jahr 3) und 81.3 % (Jahr 4)).

Den zweitgrößten Anteil an den über die Jahre 1 bis 15 nach Transfer durchgeführten Änderung des Therapiemanagements nimmt die Neueinstellung auf ein CGM-System ein (MW 27.3 %). Dabei ist deutlich, dass diese ab Jahr 10 nach Transfer vermehrt eingeführt werden (Anteil pro Jahr ≥ 33.3 %). Konkret begannen die Neueinstellungen auf ein CGM-System im Jahr 2016.

Den drittgrößten Anteil an den durchgeführten Änderungen des Therapiemanagements über die Jahre 1 bis 15 nach Transfer nimmt die Neueinstellung auf eine Insulinpumpe/CSII ein (MW 19.1 %). Ein Maximum gibt es hier in den Jahren 5, 6 und 7 nach Transfer (30.0 % (Jahr 5), 31.3 % (Jahr 6) und 40.0 % (Jahr 7)).

Sensorunterstützte Pumpensysteme werden über den betrachteten Zeitraum am wenigsten eingeführt (MW 4.2 %). Auf eine weitere Analyse dieser Art der Therapieeinstellung wurde aufgrund der dazu vorliegenden geringen Datenmenge verzichtet.

3.17.2. Verteilung der Therapieschemata über die Jahre nach Transfer

Mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer verändert sich der Anteil der angewandten Therapieschemata:

Im Jahr 1 nach Transfer verwenden 63.1 % der Patienten das ICT-Schema und 35.7 % eine Insulinpumpe. Bis Jahr 6 nach Transfer bleibt diese Verteilung auf einem relativ konstanten Niveau: Zwischen 61.1 % bis 64.1 % entfallen auf das ICT-Schema und zwischen 32.8 % bis 38.0 % auf eine Insulinpumpentherapie. Bis Jahr 14 nach Transfer steigt der Anteil der Insulinpumpentherapie auf 52.0 %, hingegen fällt jener des ICT-Schemas auf 48.0 %. Im Jahr 15 nach Transfer gibt es einen erneuten Anstieg des Anteils des ICT-Schemas auf 60.9 % und ein Abfall der Insulinpumpentherapie auf 34.8 %, jedoch handelt es sich hierbei

höchstwahrscheinlich um Ausreißer (→ weiterführende Erklärung vgl. Kapitel 4.2.15.).

Die zentrale, deskriptiv ermittelte Tendenz der Anteile je nach Therapieschema, wird durch die Werte des Jahres 15 nach Transfer nicht verändert; über die Zeit nimmt der Anteil an Patienten, die nach ICT-Schema behandelt werden ab, und jener Anteil mit Insulinpumpentherapie zu (zu erkennen an der Steigungsgeraden im Diagramm 19).

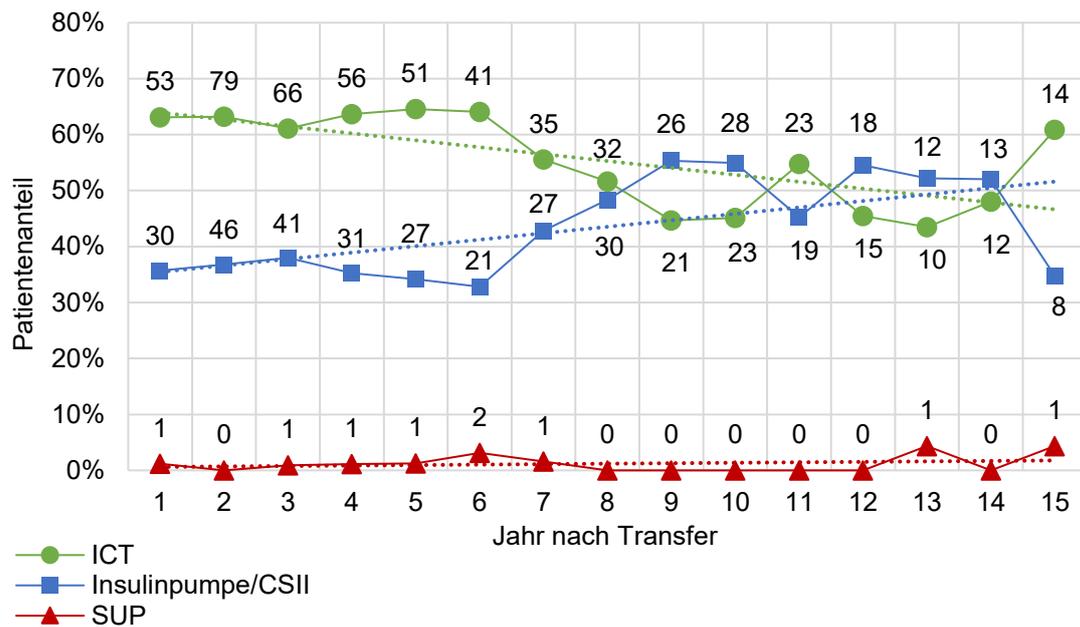


Diagramm 19: Verteilung der Therapieschemata über die Jahre nach Transfer
 (Die Zahlen oberhalb der Datenpunkte geben die Patientenzahl je Therapieschema je Jahr nach Transfer an. Aufgrund der kleinen Datenmenge wurden die Jahre > 15 nicht berücksichtigt.)

Jahr nach Transfer	ICT		Insulinpumpe/CSII		Sensorunterstütztes Pumpensystem	
	N	Anteil pro Jahr	N	Anteil pro Jahr	N	Anteil pro Jahr
1	53	63.1%	30	35.7%	1	1.2%
2	79	63.2%	46	36.8%	0	0.0%
3	66	61.1%	41	38.0%	1	0.9%
4	56	63.6%	31	35.2%	1	1.1%
5	51	64.6%	27	34.2%	1	1.3%
6	41	64.1%	21	32.8%	2	3.1%
7	35	55.6%	27	42.9%	1	1.6%
8	32	51.6%	30	48.4%	0	0.0%
9	21	44.7%	26	55.3%	0	0.0%
10	23	45.1%	28	54.9%	0	0.0%
11	23	54.8%	19	45.2%	0	0.0%
12	14	42.4%	19	57.6%	0	0.0%
13	10	43.5%	12	52.2%	1	4.4%
14	12	48.0%	13	52.0%	0	0.0%
15	14	60.9%	8	34.8%	1	4.4%

Tabelle 21: Daten zu Diagramm 19; „Verteilung der Therapieschemata über die Jahre nach Transfer“

(Aufgrund der kleinen Datenmenge wurden die Jahre > 15 nicht berücksichtigt. N=Anzahl der Patienten je Therapieschema je Jahr nach Transfer.)

3.18. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem nach Transfer durchgeführten Therapieschema und dem HbA1c nach Transfer

3.18.1. Fragestellung und Methodik für Kapitel 3.18.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen der Art des Therapieschemas und dem HbA1c nach Transfer, wurden deskriptive und induktive Analysen durchgeführt. Ein LMEM (nach Kapitel 2.5.2.) fand Anwendung.

Zur Gewährleistung einer ausreichenden Datenmenge und -verteilung je nach Kategorie wurden für die Analysen nur die Jahre 1 bis 15 nach Transfer berücksichtigt. Als Therapieschema wurde zwischen ICT und CSII/Insulinpumpe unterschieden. Daten ohne Angabe zum Therapieschema (N=1) und Daten mit Angabe „Sensorunterstütztes Pumpensystem“ (N=9) wurden ausgeschlossen. Das Sensorunterstützte Pumpensystem wurde aufgrund der geringen Datenmenge nicht berücksichtigt.

So wurden 908 Datenpunkte mit gültiger Angabe zum Therapieschema eingeschlossen. Von diesen lag bei 871 (95.9 %) ein jährlicher HbA1c vor.

3.18.2. Deskriptive Analyse des Therapieschemas

3.18.2.1. Patientenverteilung je nach Therapieschema

Vgl. Kapitel 3.17.2.

3.18.2.2. Je nach Therapieschema im Mittel erreichter HbA1c

Mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer sinkt für beide Therapieschemata der mittlere HbA1c-Wert (ICT: von 7.2 % (25-75 P 6.7-7.6 %) im Jahr 1 auf 7.1 % (25-75 P 6.5-7.3 %) im Jahr 15, CSII/Insulinpumpe: von 7.2 % (25-75 P 6.7-8.1 %) im Jahr 1 auf 7.1 % (25-75 P 6.5-7.7 %) im Jahr 15). Der Abfall des HbA1c ist geringfügig stärker für die Therapie mit einer Insulinpumpe als für die Therapie nach ICT.

Über 2/3 der untersuchten Jahre nach Transfer, liegen die mittleren HbA1c-Werte unter Therapie nach ICT tendenziell niedriger als jene unter Therapie mit einer Insulinpumpe. Ausnahmen bilden die Jahre 1, 2, 9, 12, 13 und 15 nach Transfer. Anhand des nachfolgenden Diagramms 20 ist zu erkennen, dass sich der Unterschied, der unter beiden Therapieschemata erzielten HbA1c-Werte, ab Jahr 9 deutlich geringer ist als in den Jahren davor.

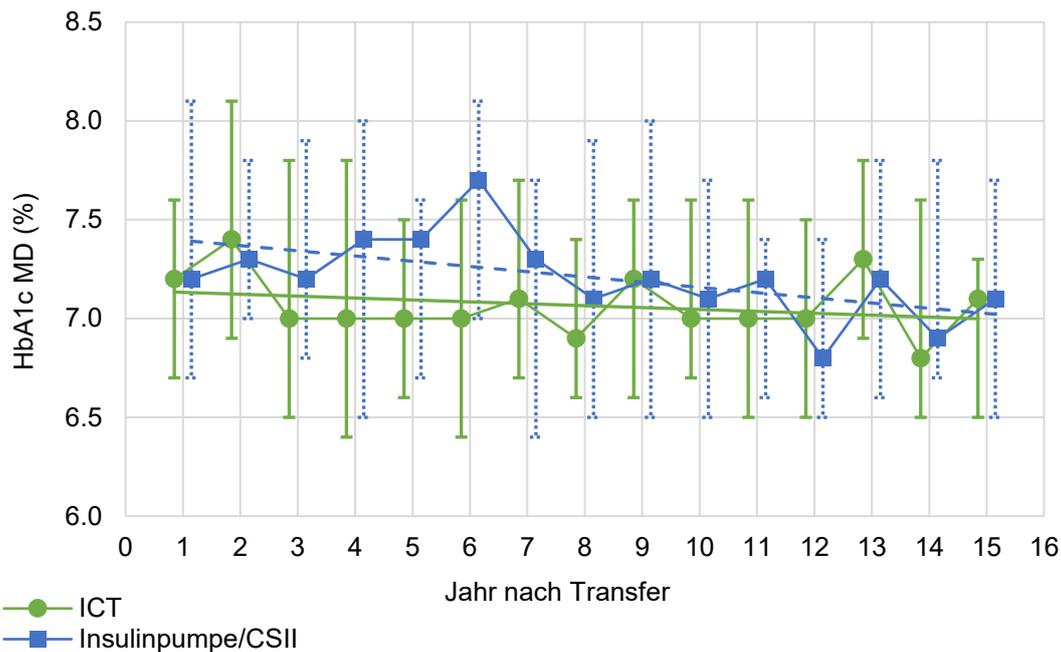


Diagramm 20: Mittlerer HbA1c (MD) je nach Therapieschema im entsprechenden Jahr nach Transfer
 (Die Fehlerbalken repräsentieren den IQR. Aufgrund der kleinen Datenmenge wurden die Jahre > 15 nicht berücksichtigt.)

	ICT				CSII/Insulinpumpe			
	HbA1c (%) im entsprechenden Jahr nach Transfer							
Jahr nach Transfer	N	MW±SD	MD	25-75 P	N	MW±SD	MD	25-75 P
1	49	7.2±0.9	7.2	6.7-7.6	29	7.3±0.8	7.2	6.7-8.1
2	75	7.5±0.9	7.4	6.9-8.1	45	7.4±0.9	7.3	7.0-7.8
3	60	7.3±1.1	7.0	6.5-7.8	41	7.3±0.7	7.2	6.8-7.9
4	53	7.1±0.8	7.0	6.4-7.8	29	7.3±0.9	7.4	6.5-8.0
5	48	7.2±0.9	7.0	6.6-7.5	27	7.3±0.8	7.4	6.7-7.6
6	36	7.0±0.8	7.0	6.4-7.6	21	7.7±1.1	7.7	7.0-8.1
7	33	7.2±0.7	7.1	6.7-7.7	27	7.2±0.8	7.3	6.4-7.7
8	32	7.0±0.6	6.9	6.6-7.4	29	7.2±0.8	7.1	6.5-7.9
9	20	7.1±0.7	7.2	6.6-7.6	25	7.3±1.3	7.2	6.5-8.0
10	23	7.3±0.8	7.0	6.7-7.6	27	7.3±1.0	7.1	6.5-7.7
11	22	7.2±0.9	7.0	6.5-7.6	19	7.1±0.8	7.2	6.6-7.4
12	14	7.1±0.7	6.9	6.5-7.6	19	6.9±0.8	6.8	6.5-7.3
13	10	7.2±0.5	7.3	6.9-7.8	12	7.3±0.8	7.2	6.6-7.8
14	11	7.0±0.5	6.8	6.5-7.6	13	7.1±0.7	6.9	6.7-7.8
15	14	7.0±0.6	7.1	6.5-7.3	8	7.1±0.6	7.1	6.5-7.7

Tabelle 22: Daten zu Diagramm 20; „HbA1c Median und IQR je nach Therapieschema im entsprechenden Jahr nach Transfer“
 (Aufgrund der kleinen Datenmenge wurden die Jahre > 15 nicht berücksichtigt. N=Anzahl an HbA1c-Werten je Therapieschema je Jahr nach Transfer.)

3.18.3. Induktive Analyse des Zusammenhangs zwischen HbA1c und Therapieschema nach Transfer

3.18.3.1. Teststatistisch

Zur Beurteilung, welches Therapieschema sich wie auf den HbA1c der Patienten auswirkt, wurden die im Mittel je nach Therapieschema erreichten HbA1c-Werte zu unterschiedlichen Jahren nach Transfer mittels Testung verglichen.

Im Jahr 4 nach Transfer unterscheiden sich die im Mittel erreichten HbA1c-Werte je nach Therapieschema nicht signifikant voneinander (Wilcoxon-Test: Chi-Quadrat=0.9712, $p_{\text{asymptotisch}}=0.3244$, N=82). Ein Post-hoc Test wurde nicht angeschlossen.

Für das Jahr 12 nach Transfer, zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der im Mittel erreichten HbA1c-Werte je nach Therapieschema (Wilcoxon-Test: Chi-Quadrat=0.3600, $p_{\text{asymptotisch}}=0.5485$, N=33). Ein Post-hoc Test wurde nicht angeschlossen.

Jahr 4 und Jahr 12 wurden hier aufgrund ihrer Repräsentativität für den gesamten Betrachtungszeitraum bezüglich der im Mittel erreichten HbA1c-Werte je nach Therapieschema, der zeitlichen Veränderungen und der geringen Fallzahlunterschiede je Kategorie gewählt.

Trotz mangelnder Signifikanz lässt sich, rein deskriptiv, ein Unterschied und außerdem eine zeitliche Veränderung der im Mittel erreichten HbA1c-Werten je nach Therapieschema erkennen (die Absolutwerte zu nachfolgenden Boxplots stammen aus Tabelle 22; Zeile Jahr 4 und Jahr 12 nach Transfer):

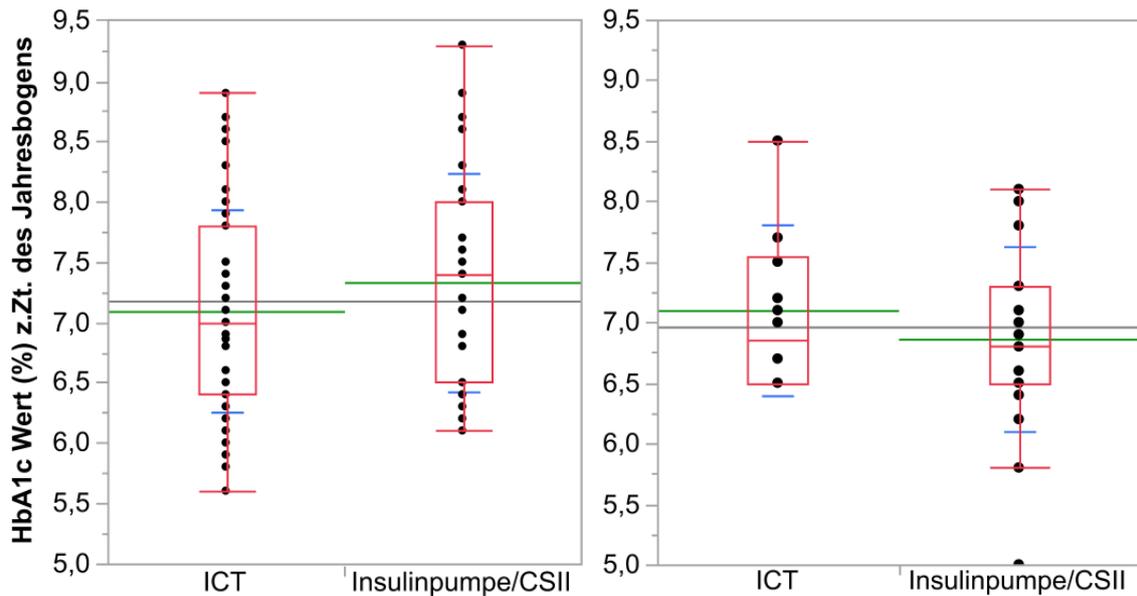


Diagramm 21: Je nach Therapieschema erzielter HbA1c (%) im Jahr 4 (links) und Jahr 12 (rechts) nach Transfer
(Absolutwerte vgl. Tabelle 22; Zeile Jahr 4 und Jahr 12 nach Transfer.)

Im Jahr 4 nach Transfer liegt, der unter ICT-Schema im Mittel erreichte HbA1c-Wert bei $7.1 \pm 0.8 \%$ (MD 7.0 %, 25-75 P 6.4-7.8 %) und damit unter jenem erreicht unter Insulinpumpentherapie (MW \pm SD $7.3 \pm 0.9 \%$, MD 7.4 %, 25-75 P 6.5-8.0 %). Bis Jahr 12 nach Transfer verändert sich der unter ICT-Schema im Mittel erreichte HbA1c-Wert kaum (MW \pm SD $7.1 \pm 0.7 \%$, MD 7.0 %, 25-75 P 6.5-7.5 %). Hingegen sinkt jener erreicht unter Insulinpumpentherapie auf im Mittel $6.9 \pm 0.8 \%$ (MD 6.8 %, 25-75 P 6.5-7.4 %). Dieser punktuelle Langzeitvergleich bestätigt die oben beschriebenen deskriptiven Ergebnisse (vgl. Kapitel 3.18.2.2.).

3.18.3.2. LMEM

Um den Effekt des Therapieschemas auf den jährlichen HbA1c über einen Zeitraum von 15 Jahren nach Transfer beurteilen zu können, wurde ein LMEM nach den Spezifikationen von Kapitel 2.5.2. erstellt.

Unter Berücksichtigung der Messwiederholungen und des zeitl. Einflusses auf den HbA1c, ergeben sich nach diesem Modell folgende HbA1c MWs je nach Therapieschema:

Therapieschema	HbA1c Kleinste-Quadrate-Mittelwert	Std.-Fehler	Parameter-schätzer
ICT	7.3%	0.1	+ 0.066
CSII/Insulinpumpe	7.2%	0.1	- 0.066

Tabelle 23: Ergebnisse des LMEMs zur Untersuchung des Einflusses des gewählten Therapieschemas auf den HbA1c nach Transfer

Der HbA1c Kleinste-Quadrate Mittelwert über 15 Jahre nach Transfer, liegt, unter Berücksichtigung des zeitlichen Einflusses auf den HbA1c sowie der Messwiederholungen, bei Behandlung nach dem ICT-Schema tendenziell höher als unter Behandlung mit einer Insulinpumpe.

Das Modell ergibt jedoch keinen signifikanten Effekt des angewendeten Therapieschemas auf den jährlichen HbA1c ($F(1,693)=3.4917$, $p=0.0621$, $r^2_{\text{korr}}=0.6880$, $f=1.49$, $N=871$).

3.19. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der nach Transfer gewählten Art der Betreuung und dem HbA1c nach Transfer

3.19.1. Fragestellung & Methodik für Kapitel 3.19.

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen dem HbA1c und der nach Transfer gewählten Art der Betreuung, wurden deskriptive und induktive Analysen durchgeführt. Ein LMEM (nach Kapitel 2.5.2.) fand Anwendung.

Zur Gewährleistung einer ausreichenden Datenmenge und -verteilung je nach Kategorie wurden für die Analysen nur die Jahre 1 bis 15 nach Transfer berücksichtigt. Daten ohne Angabe der Betreuung ($N=15$) und Daten mit Angabe „ohne ärztliche Betreuung“ ($N=3$) wurden ausgeschlossen.

So wurden 901 Datenpunkte mit gültiger Angabe zur Art der Betreuung eingeschlossen. Von diesen lag bei 865 (96.0 %) ein jährlicher HbA1c vor.

Für die Art der Betreuung wurde zwischen mit einer Klinik-assoziierten Diabetesambulanzen (KaD), DDG zertifizierten Diabeteszentren - in dieser Arbeit bezeichnet als diabetologische Schwerpunktpraxen (diab. SP), internistische Facharztpraxen (int. FP) - zusammenfassend für alle *nicht* hausärztlich tätigen und *nicht* DDG-zertifizierten Facharztpraxen, und Hausarztpraxen (HA) unterschieden.

3.19.2. Deskriptive Analyse der Art der Betreuung

3.19.2.1. Patientenverteilung je nach Art der Betreuung

Im Jahr 1 nach Transfer, befinden sich 18.5 % der Patienten in Betreuung in einer KaD, 74.1 % in einer diab. SP, 2.5 % in einer int. FP und 4.9 % in einer HA.

Im Verlaufe der Zeit verändert sich diese Verteilung: Bis zum Jahr 10 nach Transfer, nimmt der Anteil an Patienten in Betreuung in einer KaD auf 13.7 % ab. Hingegen steigt der Anteil jener in Betreuung in einer HA auf 13.7 %.

Bis zum Jahr 15 nach Transfer steigt der Anteil an Patienten, der in einer KaD betreut wird, erneut auf 17.4 % an, sodass insgesamt, über alle ausgewerteten Jahre, ein im Mittel konstant bleibender Anteil der in einer KaD betreuten Patienten vorliegt.

Jener Anteil unter Betreuung beim HA steigt bis zum Jahr 15 nach Transfer weiter auf 21.7 %.

Der Anteil der Patienten, die in einer diab. SP betreut werden, nimmt von Jahr 1 bis Jahr 15 nach Transfer von 74.1 % auf 60.9 % kontinuierlich ab.

Der Anteil an Patienten unter Betreuung in einer intern. SP bleibt über die 15 Jahre in etwa konstant gering (0.0 % bis 4.6 %)

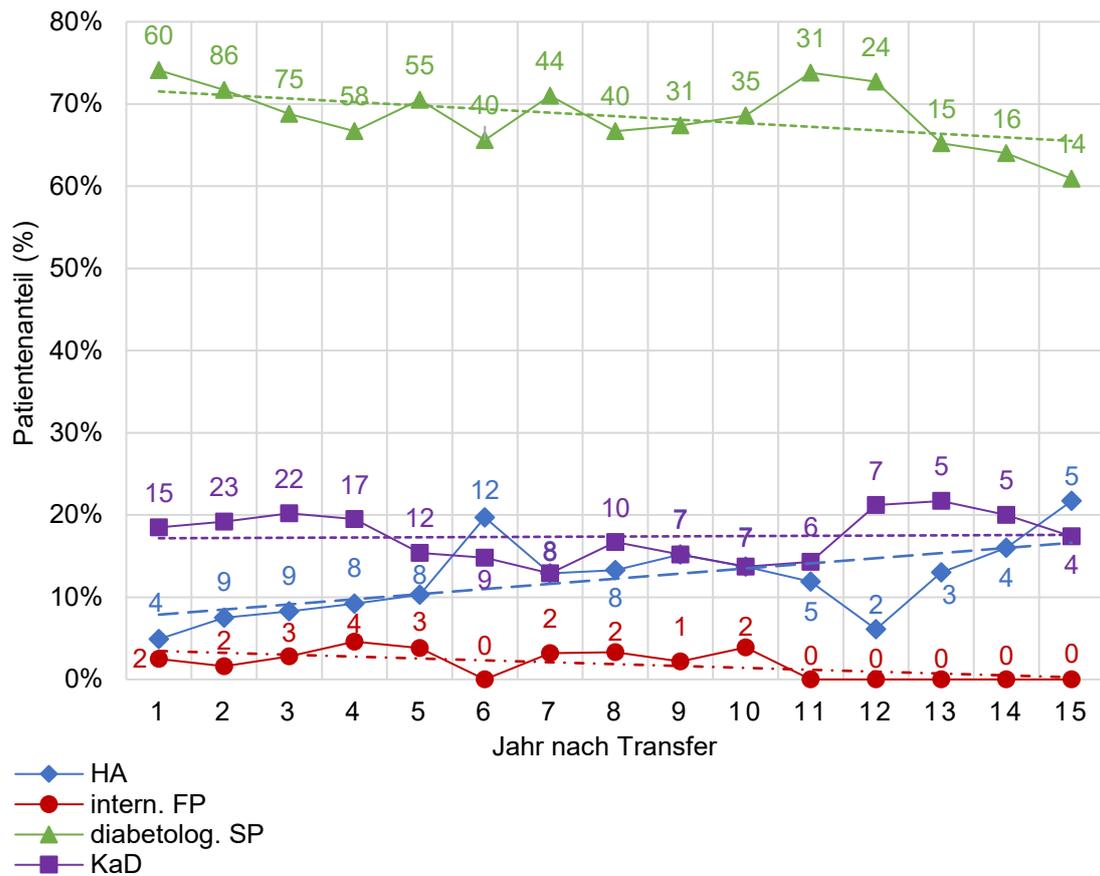


Diagramm 22: Patientenverteilung je nach Art der Betreuung

(Die Zahlen oberhalb der Datenpunkte geben die Patientenzahl je Art der Betreuung je Jahr nach Transfer an. Aufgrund der kleinen Datenmenge wurden die Jahre > 15 nicht berücksichtigt.)

Jahr nach Transfer	Hausarztpraxis		internistische Facharztpraxis		diabetologische Schwerpunktpraxis		Klinik-assoziierte Diabetesambulanz	
	N	Anteil pro Jahr	N	Anteil pro Jahr	N	Anteil pro Jahr	N	Anteil pro Jahr
1	4	4.9%	2	2.5%	60	74.1%	15	18.5%
2	9	7.5%	2	1.6%	86	71.7%	23	19.2%
3	9	8.3%	3	2.8%	75	68.8%	22	20.2%
4	8	9.2%	4	4.6%	58	66.7%	17	19.5%
5	8	10.3%	3	3.8%	55	70.5%	12	15.4%
6	12	19.7%	0	0.0%	40	65.6%	9	14.8%
7	8	12.9%	2	3.2%	44	71.0%	8	12.9%
8	8	13.3%	2	3.3%	40	66.7%	10	16.7%
9	7	15.2%	1	2.2%	31	67.4%	7	15.2%
10	7	13.7%	2	3.9%	35	68.6%	7	13.7%
11	5	11.9%	0	0.0%	31	73.8%	6	14.3%
12	2	6.1%	0	0.0%	24	72.7%	7	21.2%
13	3	13.0%	0	0.0%	15	65.2%	5	21.7%
14	4	16.0%	0	0.0%	16	64.0%	5	20.0%
15	5	21.7%	0	0.0%	14	60.9%	4	17.4%

Tabelle 24: Daten zu Diagramm 22; „Patientenverteilung je nach Art der Betreuung“

(Aufgrund der kleinen Datenmenge wurden die Jahre > 15 nicht berücksichtigt. N= Patientenzahl je Art der Betreuung je Jahr nach Transfer.)

3.19.2.2. Je nach Art der Betreuung im Mittel erreichter HbA1c

Analysiert man die im Mittel erzielten HbA1c-Werte je nach Art der Betreuung für jedes einzelne Jahr nach Transfer, so werden folgende Verläufe ersichtlich: Der im Mittel erreichte HbA1c sinkt mit der Zeit sowohl für die KaD (von 7.2 % im Jahr 1 auf 6.8 % im Jahr 15 nach Transfer) als auch für die diab. SP (von 7.2 % im Jahr 1 auf 7.0 % im Jahr 15 nach Transfer). Auch der im Mittel erreichte HbA1c in einer HA sinkt mit der Zeit (von 8.2 % im Jahr 1 auf 7.3 % im Jahr 15 nach Transfer). Die Abnahme des HbA1c über die Zeit ist deskriptiv somit deutlich stärker für die HA als für die KaD und die diab. SP.

Die Entwicklung des im Mittel erreichten HbA1c in einer int. FP ist aufgrund der geringen Datenlage nicht beurteilbar.

Aus den nachfolgenden Diagrammen ist zu erkennen, dass der IQR der HbA1c-Werte für die Betreuung in einer KaD und in einer diab. SP tendenziell enger ausfällt als für die Betreuung in einer HA.

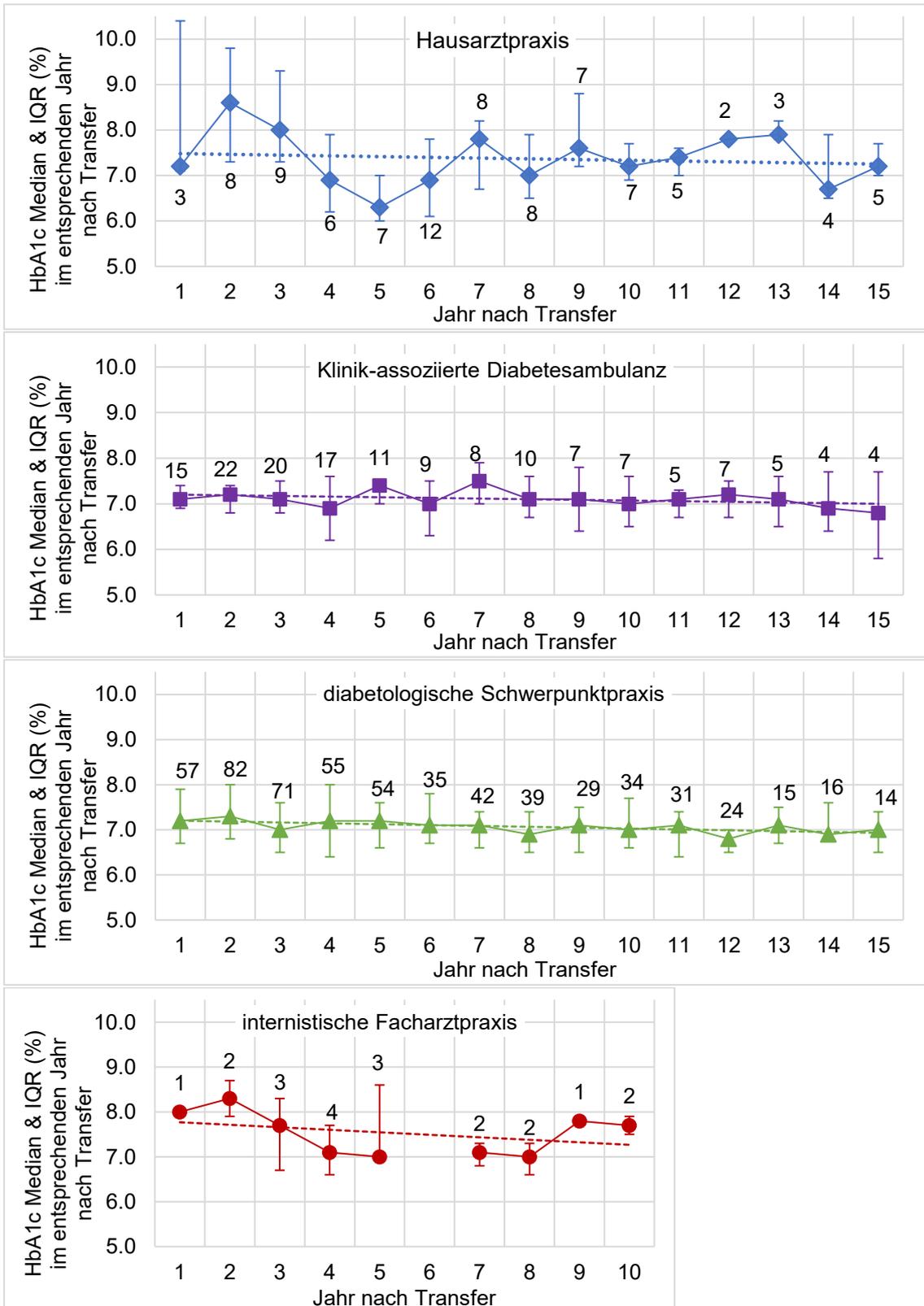


Diagramm 23: Je nach Art der Betreuung im Mittel erreichter HbA1c
 (Die Zahlen oberhalb der Datenpunkte geben die Anzahl an HbA1c-Werten an. Je nach Datenumfang wurden die Jahre > 15, bzw. > 10 für die int. FP nicht berücksichtigt.)

Jahr nach Transfer	Klinik-assoziierte Diabetesambulanz			diabetologische Schwerpunktpraxis			internistische Facharztpraxis			Hausarztpraxis						
	N	MW ± SD	MD	25 – 75P	N	MW ± SD	MD	25 – 75P	N	MW ± SD	MD	25 – 75P	N	MW ± SD	MD	25 – 75P
1	15	7.2 ± 0.6	7.1	6.9 - 7.4	57	7.2 ± 0.8	7.2	6.7 - 7.9	1	.	8.0	8.0 - 8.0	3	8.2 ± 1.9	7.2	7.1 - 10.4
2	22	7.2 ± 0.6	7.2	6.8 - 7.4	84	7.4 ± 0.9	7.3	6.8 - 8.0	2	.	8.3	7.9 - 8.7	8	8.6 ± 1.3	8.6	7.3 - 9.8
3	20	7.2 ± 0.6	7.1	6.8 - 7.5	71	7.1 ± 0.9	7.0	6.5 - 7.6	3	7.6 ± 0.8	7.7	6.7 - 8.3	9	8.1 ± 1.5	8.0	7.3 - 9.3
4	17	7.1 ± 1.0	6.9	6.2 - 7.6	55	7.2 ± 0.9	7.2	6.4 - 8.0	4	7.1 ± 0.5	7.1	6.6 - 7.7	6	7.1 ± 1.0	6.9	6.2 - 7.9
5	11	7.5 ± 0.9	7.4	7.0 - 7.4	54	7.2 ± 0.8	7.2	6.6 - 7.6	3	7.5 ± 1.0	7.0	6.9 - 8.6	7	6.4 ± 0.9	6.3	6.0 - 7.0
6	9	7.0 ± 0.7	7.0	6.3 - 7.5	35	7.3 ± 0.8	7.1	6.7 - 7.8	0	.	.	.	12	6.9 ± 0.9	6.9	6.1 - 7.8
7	8	7.5 ± 0.7	7.5	7.0 - 7.9	42	7.1 ± 0.6	7.1	6.6 - 7.4	2	.	7.1	6.8 - 7.3	8	7.4 ± 0.9	7.8	6.7 - 8.2
8	10	7.1 ± 0.6	7.1	6.7 - 7.6	39	7.0 ± 0.7	6.9	6.5 - 7.4	2	.	7.0	6.6 - 7.3	8	7.1 ± 0.8	7.0	6.5 - 7.9
9	7	7.1 ± 0.7	7.1	6.4 - 7.8	29	7.0 ± 0.9	7.1	6.5 - 7.5	1	.	7.8	7.8 - 7.8	7	8.2 ± 1.6	7.6	7.2 - 8.8
10	7	7.0 ± 0.6	7.0	6.5 - 7.6	34	7.3 ± 1.0	7.0	6.6 - 7.7	2	.	7.7	7.5 - 7.9	7	7.3 ± 0.6	7.2	6.9 - 7.7
11	5	7.0 ± 0.4	7.1	6.7 - 7.3	31	7.1 ± 1.0	7.1	6.4 - 7.4	0	.	.	.	5	7.3 ± 0.3	7.4	7.0 - 7.6
12	7	7.1 ± 0.4	7.2	6.7 - 7.5	24	6.8 ± 0.8	6.8	6.5 - 7.0	0	.	.	.	2	7.8 ± 0.0	7.8	7.8 - 7.8
13	5	7.0 ± 0.6	7.1	6.5 - 7.6	15	7.2 ± 0.6	7.1	6.7 - 7.5	0	.	.	.	3	8.0 ± 0.2	7.9	7.8 - 8.2
14	4	7.0 ± 0.7	6.9	6.4 - 7.7	16	7.1 ± 0.6	6.9	6.8 - 7.6	0	.	.	.	4	7.0 ± 0.8	6.7	6.5 - 7.9
15	4	6.8 ± 1.0	6.8	5.8 - 7.7	14	7.0 ± 0.5	7.0	6.5 - 7.4	0	.	.	.	5	7.3 ± 0.4	7.2	7.0 - 7.7

Tabelle 25: Daten zu Diagramm 23; „Je nach Art der Betreuung im Mittel erreichter HbA1c“

(Je nach Datenumfang wurden die Jahre > 15, bzw. > 10 für die int. FP nicht berücksichtigt. N=Anzahl an HbA1c-Werten je Art der Betreuung je Jahr nach Transfer.)

3.19.3. Induktive Analyse des Zusammenhangs zwischen HbA1c und Art der Betreuung nach Transfer

3.19.3.1. Teststatistisch

Zur Beurteilung, unter welcher Art der Betreuung der günstigste HbA1c der Patienten erzielt wird, wurden zunächst die im Mittel je nach Art der Betreuung erreichten HbA1c-Werte zu unterschiedlichen Jahren nach Transfer mittels Testung verglichen.

Im Jahr 2 nach Transfer unterscheiden sich die im Mittel erreichten HbA1c-Werte je nach Art der Betreuung *signifikant* voneinander (Kruskal-Wallis Test: Chi-Quadrat=10.5994, $p_{\text{asymptotisch}}=0.0141$, N=116). Jedoch zeigt der im Anschluss durchgeführte Games-Howell Post-hoc Test, für die paarweisen Vergleiche der einzelnen Arten der Betreuung, keine signifikanten Unterschiede.

Für das Jahr 10 nach Transfer, gibt es *keine signifikanten* Unterschiede der im Mittel erreichten HbA1c-Werte je nach Art der Betreuung (Kruskal-Wallis Test: Chi-Quadrat=2.3607, $p_{\text{asymptotisch}}=0.501$, N=50). Ein Post-hoc Test wurde nicht angeschlossen.

(Jahr 2 und Jahr 10 wurden hier aufgrund ihrer Repräsentativität für den gesamten Betrachtungszeitraum (Jahr 1 bis Jahr 15) bezüglich der im Mittel erreichten HbA1c-Werte je nach Art der Betreuung, der zeitlichen Veränderungen und der geringen Fallzahlunterschiede je Kategorie gewählt.)

Trotz mangelnder Signifikanz der Tests lässt sich, rein deskriptiv, ein Unterschied, zwischen den im Mittel erreichten HbA1c-Werten je nach Art der Betreuung erkennen (die Absolutwerte zu nachfolgenden Boxplots stammen aus Tabelle 25; Zeile Jahr 2 und Jahr 10 nach Transfer):

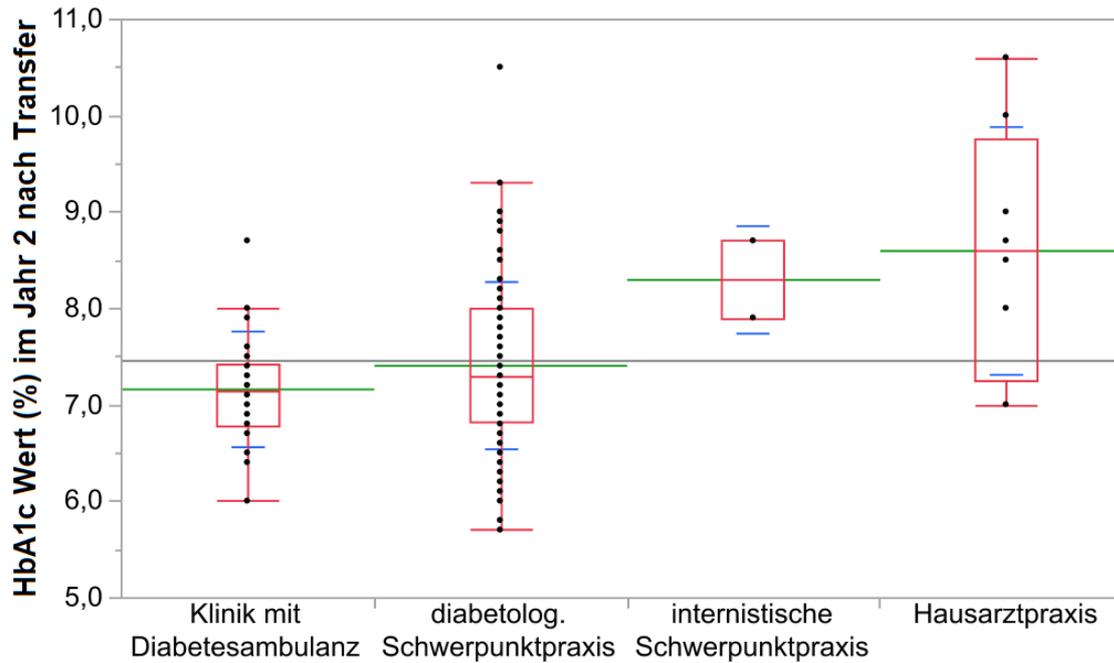


Diagramm 24: HbA1c (%) je nach Art der Betreuung im Jahr 2 nach Transfer
 (Absolutwerte vgl. Tabelle 25; Zeile Jahr 2 nach Transfer.)

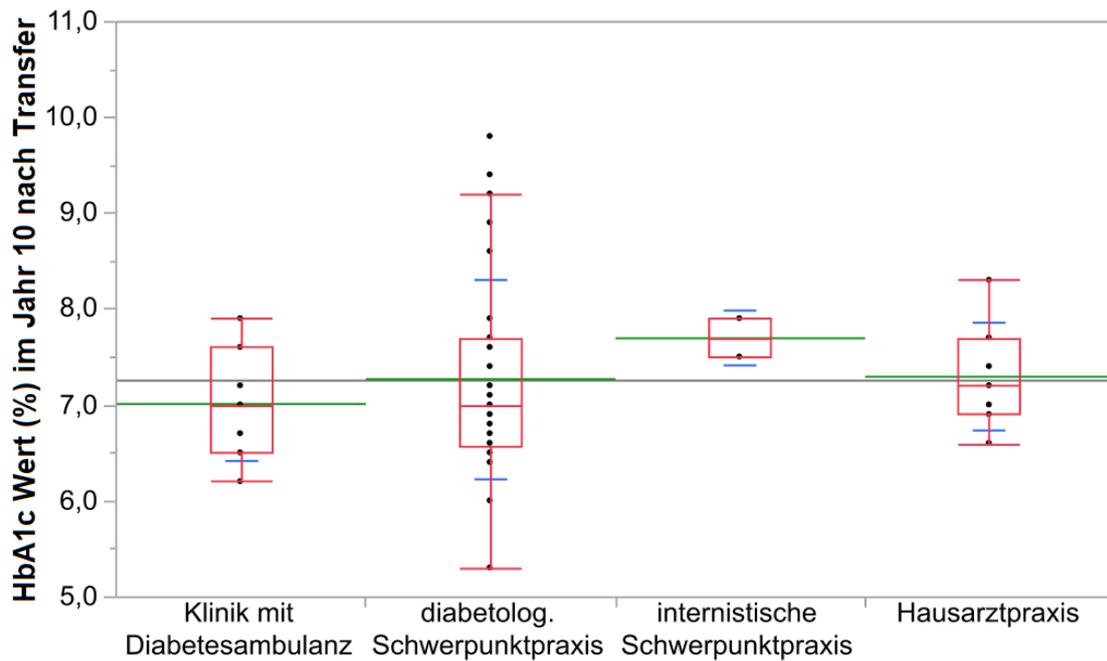


Diagramm 25: HbA1c (%) je nach Art der Betreuung im Jahr 10 nach Transfer
 (Absolutwerte vgl. Tabelle 25; Zeile Jahr 10 nach Transfer.)

Sowohl für die int. FP wie auch die HA liegen die im Mittel erreichten HbA1c-Werte im Jahr 2 und im Jahr 10 nach Transfer höher als jene der diab. SP und der KaD. Es ist ersichtlich, dass der im Mittel erreichte HbA1c unter Betreuung in einer KaD und in einer diab. SP mit der Zeit leicht absinkt. Jener erreicht beim

HA sinkt mit der Zeit ebenfalls, jedoch rein deskriptiv im Mittel stärker ab. Dies deckt sich mit den oben beschriebenen deskriptiven Ergebnissen aus Kapitel 3.19.2.2.

3.19.3.2. LMEM

Um den Effekt der Art der Betreuung auf den jährlichen HbA1c über einen Zeitraum von 15 Jahren nach Transfer beurteilen zu können, wurde ein LMEM nach den Spezifikationen von Kapitel 2.5.2. erstellt.

Das Modell ergibt einen signifikanten Effekt der Art der Betreuung auf den jährlichen HbA1c ($F(3,819)=4.9094$, $p=0.0022$, $r^2_{\text{korr}}=0.6824$, $f=1.47$, $N=865$). Es handelt sich um einen starken Effekt.

Unter Berücksichtigung der Messwiederholungen und des zeitl. Eiflusses auf den HbA1c, ergeben sich nach diesem Modell folgende HbA1c MWs je nach Art der Betreuung:

Art der Betreuung	HbA1c Kleinste-Quadrate-Mittelwert	Std.-Fehler	Parameter-schätzer
Klinik-assoziierten Diabetesambulanz	7.2 %	0.1	- 0.1671
diabetologische Schwerpunktpraxis	7.2 %	0.1	- 0.1400
Internistische Facharztpraxis	7.5 %	0.2	0.1949
Hausarztpraxis	7.4 %	0.1	0.1122

Tabelle 26: Ergebnisse des LMEMs zur Untersuchung des Einflusses der gewählten Art der Betreuung auf den HbA1c nach Transfer

Man sieht, dass der im Mittel erreichte HbA1c-Wert unter Betreuung in einer KaD und in einer diab. SP am niedrigsten ausfällt. Jene, erreicht unter Betreuung in einer intern. SP und in einer HA sind höher als unter Betreuung in einer diab. SP oder in einer KaD.

3.20. Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer mit gewählter Art der Betreuung im Jahr 2 nach Transfer

Untersucht wurde, ob es einen Zusammenhang zwischen der SWE der letzten 6 Monate vor Transfer (HbA1c MW+SD, vgl. Kapitel 2.5.1.) und der im Jahr 2 nach Transfer gewählten Art der Betreuung gibt. (Das Jahr 2 nach Transfer wurde hier

aufgrund der besseren Datenlage dem Jahr 1 nach Transfer vorgezogen. Die internistische Facharztpraxis wurde aufgrund der geringen Datenanzahl (N=1) nicht in dieser Analyse berücksichtigt.)

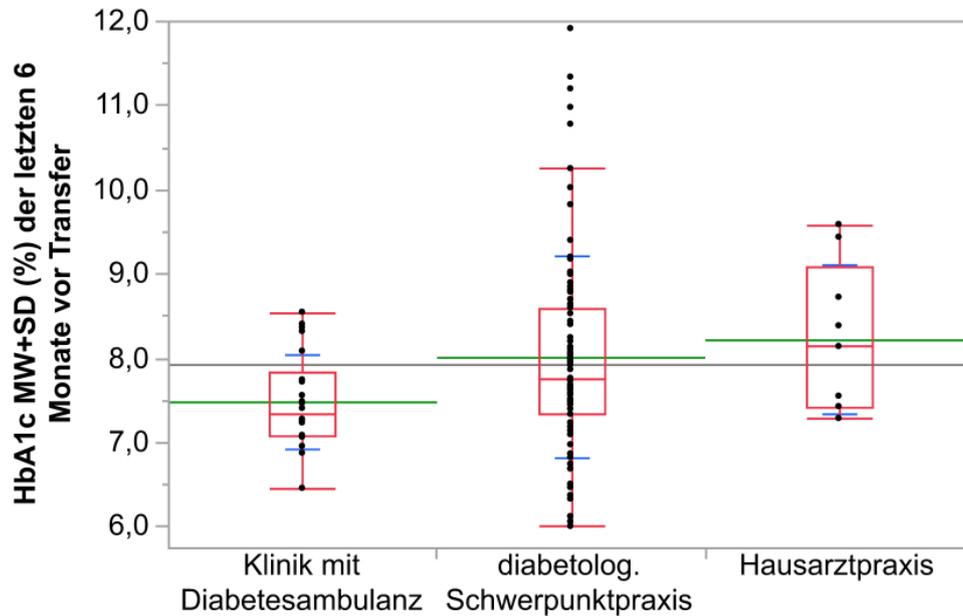


Diagramm 26: Zusammenhang zwischen der SWE vor Transfer und der im Jahr 2 nach Transfer gewählten Art der Betreuung

Art der Betreuung	HbA1c MW+SD (%) der letzten 6 Monate vor Transfer			
	N	MW+SD	MD	25-75 P
Klinik mit Diabetesambulanz	22	7.5±0.6	7.3	7.1-7.8
diabetolog. Schwerpunktpraxis	82	8.0±1.2	7.8	7.3-8.6
internistische Facharztpraxis	1	8.3±0.0	8.3	8.3-8.3
Hausarztpraxis	9	8.2±0.9	8.1	7.4-9.1

Tabelle 27: Daten zu Diagramm 26; „Zusammenhang zwischen der SWE vor Transfer und der im Jahr 2 nach Transfer gewählten Art der Betreuung“

(N=Anzahl an (HbA1c MW+SD)-Werten je nach Transfer gewählter Art der Betreuung.)

Die im Jahr 2 nach Transfer gewählten Arten der Betreuung unterscheiden sich *signifikant* hinsichtlich der durch die jeweiligen Patienten vor Transfer erreichten SWE (Kruskal-Wallis-Test: Chi-Quadrat=6.1533, p=0.0461, N=114).

3.21. Charakterisierung der Art der Betreuung

3.21.1. Rekapitulation relevanter Ergebnisse aus vorherigen Kapiteln

Es wurde gezeigt, dass die Betreuung in einer diab. SP und in einer KaD jener in einer HA und in einer int. FP hinsichtlich des *Effekts* auf den HbA1c überlegen ist. Zudem wurde gezeigt, dass unter Betreuung in einer KaD und in einer diab. SP im Mittel niedrigere HbA1c-Werte erzielt werden als in einer HA und einer int. FP (Kapitel 3.19.).

3.21.2. Fragestellung & Methodik für Kapitel 3.21.

Zur Beantwortung der Fragen, was die unterschiedlichen Arten der Betreuung charakterisiert und ob darüber die Ursache für deren Effekt auf den HbA1c erschlossen werden kann, wurde die im Jahr durchgeführten Sprechstundenanzahl, die Anzahl an stationären Aufenthalten zu Schulungszwecken, die Anzahl und Art der Änderungen des Therapiemanagements sowie die angebotenen Therapieschemata je nach Art der Betreuung deskriptiv ausgewertet. Es wurden die Jahre 1 bis 15 nach Transfer berücksichtigt, um eine ausreichende Datenmenge und -verteilung zwischen den Arten der Betreuung zu gewährleisten. Auf teststatistische Verfahren wurde aufgrund der Datenmenge und -verteilung verzichtet.

3.21.3. Ergebnisse

3.21.3.1. Anzahl und Verteilung der untersuchten medizinischen Versorgungseinrichtungen

Insgesamt wurden 133 verschiedene medizinische Versorgungseinrichtungen über alle vorliegenden Jahresbögen genannt. Davon sind 66 (49.6 %) diabetologische Schwerpunktpraxen, 23 (17.3 %) Klinik-assoziierte Diabetesambulanzen, 40 (30.1 %) Hausarztpraxen und 4 (3.0 %) internistische Facharztpraxen.

3.21.3.2 Wahrgenommene Sprechstundenanzahl

Unter allen 4 Arten der Betreuung werden als Betreuungsschema am häufigsten 4 Sprechstunden pro Jahr wahrgenommen. In 77.6 % der unter Betreuung in

einer KaD ausgefüllten Jahresbögen werden 4 Sprechstunden pro Jahr angegeben. Unter Betreuung in einer diab. SP sind es 81.3 %, unter Betreuung in einer int. FP 100 % und unter Betreuung beim HA 68.1 %. Am zweit-häufigsten werden 2 Sprechstunden pro Jahr angegeben (KaD 9.2 %, diab. SP 7.8 %, HA 14.3 %). (Aus Übersichtsgründen wurde sich hier auf die 2 am häufigsten angebotenen Sprechstundenanzahlen konzentriert.)

3.21.3.3. Wahrgenommene stationäre Aufenthalte zu Schulungszwecken

Unter Betreuung in einer KaD erfolgte im jeweiligen Jahr des Jahresbogens bei 21.8 % ein stationärer Aufenthalt zu Schulungszwecken. Unter Betreuung in einer diab. SP erfolgte im Jahr des Jahresbogens bei 3.0 %, in einer int. FP bei 8.7 % und beim HA bei 4.2 % ein stationärer Aufenthalt zu Schulungszwecken. Bei Patienten, die in einer KaD betreut werden, erfolgt demnach häufiger ein stationärer Aufenthalt zu Schulungszwecken, als bei Patienten die sich für eine andere Art der Betreuung entscheiden. Am wenigsten erfolgen stationäre Aufenthalte zu Schulungszwecken bei Patienten unter Betreuung in einer diab. SP.

3.21.3.4. Anzahl durchgeführter Änderungen des Therapiemanagements

Sowohl KaD als auch diab. SP führen häufiger eine Änderung des Therapiemanagements durch, als die int. FP und der HA: In 22.7 % der Jahresbögen mit Betreuung in einer KaD werden ein oder zwei Änderungen des Therapiemanagements angegeben. Bei Betreuung in einer diab. SP werden in 21.3 % der Jahresbögen Änderungen des Therapiemanagements angegeben. Hingegen werden bei Betreuung in einer int. FP in 17.4 % und beim HA in 17.2 % der Jahresbögen eine oder zwei Änderungen des Therapiemanagements angegeben.

3.21.3.5. Art der durchgeführten Änderungen des Therapiemanagements

Nachfolgende Angaben beziehen sich auf den Zeitraum von Jahr 1 bis Jahr 15 nach Transfer:

Bei 13.2 % der in einer KaD durchgeführten Änderungen des Therapiemanagements wird der Insulintyp geändert. Bei 2.6 % erfolgt eine Neueinstellung auf eine Insulinpumpe und bei 3.9 % eine Neueinstellung auf ein

CGM-System. Bei 0.7 % der Änderungen des Therapiemanagements handelt es sich um eine Neueinstellung auf ein Sensorunterstütztes Pumpensystem.

In einer diab. SP entfallen 11.6 % der Änderungen des Therapiemanagements auf eine Änderung des Insulintyps, 3.9 % auf eine Pumpenneueinstellung, 4.5 % auf eine CGM-Neueinstellung und 0.5 % auf eine Neueinstellung auf ein SUP-System.

In einer int. FP handelt es sich bei 4.4 % der Änderungen des Therapiemanagements um eine Änderung des Insulintyps und bei 13.0 % um eine Pumpenneueinstellung. In dieser Art der Betreuung gibt es für den Untersuchungszeitraum weder eine Neueinstellungen auf ein CGM noch auf ein Sensorunterstütztes Pumpensystem.

Beim HA entfallen 11.3 % der Änderungen des Therapiemanagements auf eine Änderung des Insulintyps, 2.1 % auf eine Pumpenneueinstellung und 3.1 % auf eine CGM-Neueinstellung. 1 % der Änderungen des Therapiemanagements entfallen auf die Neueinstellung mit einem Sensorunterstützten Pumpensystem. Zusammenfassend handelt es sich für alle 4 Arten der Betreuung bei den meisten Änderungen des Therapiemanagements um eine Änderung des Insulintyps.

Die Anzahl an Neueinstellungen auf CGM-Systeme und Insulinpumpen unterscheidet sich tendenziell kaum zwischen den unterschiedlichen Arten der Betreuung.

Da zum Zeitpunkt der Studiauswertung das Sensorunterstützte Pumpensystem, verglichen mit den anderen Therapieschemata, deutlich kürzer auf dem Markt war, ist dessen Anteil an der Art der Änderungen des Therapiemanagements für alle Arten der Betreuung mit Abstand am geringsten.

3.21.3.6. Praktiziertes Therapieschema

In 73.3 % aller Jahresbögen unter Betreuung in einer KaD, gibt der Patient an, nach ICT-Schema behandelt zu werden. In 25.5 % mit Insulinpumpentherapie und in 1.3 % mit Sensorunterstütztem Pumpensystem.

In einer diab. SP wird in 53.1 % aller Jahresbögen angegeben, mit einem ICT-Schema, bei 46.1 % mit einer Insulinpumpe und bei 0.8 % mit Sensorunterstütztem Pumpensystem behandelt zu werden.

In 65.2 % der Jahresbögen unter Betreuung in einer int. FP, gibt der Patient an nach ICT-Schema und in 34.8 % mit einer Insulinpumpe behandelt zu werden. Eine Behandlung mit Sensorunterstütztem Pumpensystem wird hier nicht angegeben.

In 55.7 % der Jahresbögen unter Betreuung beim Hausarzt wird eine Behandlung nach ICT-Schema angegeben, in 42.3 % mit Insulinpumpe und in 2.1 % mit Sensorunterstütztem Pumpensystem.

Das ICT-Schema stellt, unabhängig von der Art der Betreuung, das am häufigsten angewendete Therapieschema dar. Dennoch ist ein Unterschied hinsichtlich des Verhältnisses zwischen Therapie mit Insulinpumpe und nach ICT zu sehen: die diab. SP neigt tendenziell mehr zu einer Behandlung mit Insulinpumpe als die KaD und die HA. Die KaD hingegen neigt tendenziell am stärksten zu einer Therapie nach ICT.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse in Tabellenform findet sich in Kapitel 4.2.19.

4. Diskussion

4.1. Methodik

(1) Stärken der hier ausgewerteten Studie sind der große Datenumfang, die lange Studiendauer, die Größe der für die Auswertung berücksichtigten Grundkohorte (N=224) und die hohe Beteiligung der Studienteilnehmer (bei 84.8 % der Patienten (N=190) liegt mindestens ein Jahresbogen vor, vgl. Kapitel 2.2.).

(2) Die Datengewinnung erfolgte mittels Fragebögen, die von den Studienteilnehmern selbstständig, in ein-jährlichem Rhythmus ausgefüllt wurden. Eine nachfolgende Validierung der eingetragenen Angaben und Parameter durch die medizinische Versorgungseinrichtung wurde nicht durchgeführt. Dadurch sind die Datenqualität, -kontinuität und -menge stark abhängig von der Mitarbeit, Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Patienten. So kann es bei der Datenerhebung zu fehlenden und unbemerkt fehlerhaften Angaben durch die Patienten gekommen sein. Die Gründe dafür können sowohl bewusster als auch unbewusster Natur, wie z.B. Relativierung, Scham oder durch die Zeit (gemeint ist der Abstand zwischen den Jahresbögen) bedingte Verzerrung, sowie diskontinuierliches Ausfüllen und Rücksenden der Jahresbögen sein.

Schwierig ist der Umgang mit den uneinheitlichen Rückmeldungszeiträumen zwischen den Jahresbögen und die zum Teil stark unterschiedlichen Gesamtdauern der Nachverfolgung zwischen den Patienten. In der statistischen Auswertung musste dies berücksichtigt werden. Dafür wurden, je nach Fragestellung, passende Auswahlkriterien der Daten festgelegt, Subgruppen erstellt und sinnvolle Bezugszeiträume für die Berechnungen gewählt (vgl. Methodenteil, Kapitel 2.3.).

Des Weiteren erfolgen diabetolog. Beratungen in der Erwachsenenmedizin meist im Abstand von 3 Monaten (= 4-mal pro Jahr, vgl. Kapitel 3.9.3.). I.d.R. wird zu jedem dieser Termine, also 4-mal im Jahr, ein HbA1c Wert erhoben. Da die Jahresbögen jedoch nur einmal jährlich ausgefüllt wurden, teilweise sogar seltener (siehe oben), ergeben sich Lücken bzgl. der Beurteilung der SWE der Patienten. Des Weiteren wurden die HbA1c-Werte von unterschiedlichen Laboren erhoben. Diese Labore verwenden jeweils eigene und daher

verschiedene Analysegeräte zur HbA1c-Bestimmung. Dies setzt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse herab.

(3) Angaben zu diabetesbedingten Folgeerkrankungen unterschieden sich teilweise in aufeinanderfolgenden Jahresbögen eines Patienten. Dies kann dadurch bedingt sein, dass der pathologische Befund dauerhaft erhoben wird und der Patient eine weiterführende Angabe daher als irrelevant empfindet, oder dass es sich um einen temporären pathologischen Befund (vor allem bezogen auf die Mikroalbuminurie) handelt. Die Auswertungen aus Kapitel 3.5. wurden unter Bezugnahme auf *alle* Jahresbögen eines Patienten, nach bestem Wissen und Gewissen, bestmöglich durchgeführt. Ungenauigkeiten müssen jedoch angenommen werden.

(4) Bei 14.0 % (31 von 221) der beurteilbaren Patienten wird von einer Nicht-Teilnahme an der Studie ausgegangen (vgl. Kapitel 2.2.) und für diese fehlen somit Langzeitdaten. Dadurch entsteht eine Verzerrung bei der Beurteilung des Einflusses von SWE und Parametern vor Transfer auf jene nach Transfer. Da angenommen wird, dass diese ‚drop-out‘ Patienten nach Transfer eine schlechte SWE aufweisen und dadurch mehr FEs entwickeln (vgl. Kapitel 4.2.7.) betrifft die Verzerrung vor allem die Beurteilung der sich nach Transfer entwickelnden FEs.

(5) Die Einteilung der Art der Betreuung erfolgte anhand der vom Patienten auf dem Jahresbogen angegebenen Kontakt-Daten des Arztes bzw. der medizinischen Versorgungseinrichtung. Demzufolge wurde, sofern vorhanden, die Internetpräsenz der entsprechenden Arztpraxis konsultiert sowie ein Abgleich über die Arztsuche-Funktion der DDG [18] durchgeführt. Die Einteilung erfolgte nach bestem Wissen und Gewissen. Ein gewisser Anteil an Fehleinteilungen ist jedoch aufgrund fehlender Internetpräsenzen und ungenauer oder sich widersprechenden Angaben zwischen dieser und den Daten der DDG Arztsuche-Funktion anzunehmen.

(6) Diese Arbeit wurde m.H. einer Datentabelle in Excel, die eigenständig erstellt und kontinuierlich überarbeitet und ergänzt wurde, angefertigt. Da die Eingaben zum Teil manuell erfolgten, muss, trotz mehrfacher Überprüfungen, vom Vorhandensein von Eingabefehlern ausgegangen werden. Diese Fehler

setzten sich auch in der statistischen Auswertung fort. Aufgrund der großen Datenmenge sollten diese jedoch die Ergebnisse der Analysen kaum verändern.

4.2. Ergebnisse

4.2.0. Gegenüberstellung wichtiger Charakteristika der Grundkohorte und der Subgruppen

Aus der Tabelle 6 (vgl. Kapitel 3.3.) wird ersichtlich, dass die Subgruppen 0, A und B repräsentativ für die Grundkohorte sind.

4.2.1. Untersuchung des Zusammenhangs von HbA1c MW und SD

Wie die Korrelationsanalysen aus Kapitel 3.4. zeigen, geht eine instabilere langzeit-SWE (parametrisiert durch die SD der einzelnen HbA1c-Werte von ihrem MW) mit einem höheren, mittleren HbA1c einher (vgl. Diagramme 6 und 7).

In der Literatur wurde bereits vielfach die Aussagekraft des HbA1c über die Güte der Stoffwechseleinstellung eines Diabetespatienten diskutiert [20, 47, 48]. Dabei stellt sich die Frage, ob der HbA1c ausreichend für die Beurteilung der SWE geeignet ist, da auch die Schwankungen der einzelnen Blutzucker (BZ)-Werte, sowie die Schwankungen der einzelnen HbA1c-Werte eine klinische Relevanz besitzen.

Da die Korrelationsanalysen in dieser Arbeit (vgl. Kapitel 3.4.) eine signifikante, positive Korrelation zwischen HbA1c MW und SD vor sowie nach Transfer zeigen, wurde entschieden, einen neuen Parameter „HbA1c MW+SD“ zur besseren Beurteilung der langzeit-SWE einzuführen: Für alle Analysen, die die SWE vor Transfer oder die SWE über die Gesamtdauer der Nachverfolgung (Daten der Subgruppe 0) als Variable verwenden, wurde die Summe aus HbA1c-MW und -SD als Parameter für die SWE gebildet und eingesetzt (vgl. Gleichung Kapitel 2.5.1.). Dadurch wird der Zusammenhang zwischen den zu untersuchenden Faktoren und der tatsächlichen langzeit-SWE besser analysierbar.

4.2.2. Analysen zu diabetesbedingten Folgeerkrankungen

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit (vgl. Kapitel 3.5.) lässt sich ableiten, dass ca. 6 % der Patienten, die im Kindes- und Jugendalter in der Diabetes-Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden, innerhalb von 21 Jahren nach Transfer mindestens eine diabetesbedingte FE entwickelt haben. Im Vergleich zu anderen Studien zur Prävalenz von diabetesbedingten FEs in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, ist dieser Anteil gering: Bryden et al. (2003) berichten von einem Anteil an Patienten mit diabetesbedingten mikrovaskulären Komplikationen von ca. 37 % nach einer Studienlaufzeit von 11 Jahren und bei einem mittleren Erkrankungsalter von 15.8 bis 27.0 Jahren [8], Carlsen et al. (2017) berichten von einer Prävalenz der diabetesbedingten Retinopathie von 13.6 % und Mikroalbuminurie von 9.3 % bei einer Diabetesdauer zwischen 10 bis 20 Jahren [12] und Stephenson et al. (1994) beschreiben eine jährlich in etwa konstant bleibende Prävalenz der diabetesbedingten Mikroalbuminurie von 18-25 % bei einer Diabetesdauer von mehr als 5 Jahren und eine Prävalenz der diabetesbedingten Retinopathie von 82 % bei einer Diabetesdauer von mehr als 20 Jahren [68].

Die Daten dieser Studie zeigen, dass Männer tendenziell häufiger eine FE entwickeln als Frauen, wobei Frauen eher zur Entwicklung eines pathologischen Augenhintergrundes, Männer hingegen eher zur Entwicklung einer manifesten Mikroalbuminurie neigen (vgl. Kapitel 3.5.). In der EURODIAB IDDM Complications Study wurde ebenfalls eine erhöhte Prävalenz der Mikroalbuminurie bei Männern im Vergleich zu Frauen festgestellt. Hingegen wurden keine Unterschiede bezüglich der Prävalenz für eine diabetesbedingte Retinopathie je nach Geschlecht festgestellt [68].

Kapellen et al. (2018) stellten einen signifikanten Anstieg der Entwicklung von diabetesbedingter Mikroalbuminurie und Retinopathie nach dem Transfer fest [43]. Bryden et al. (2003) berichten von einer Zunahme der diabetesbedingten Komplikationen von 3-37 % mit steigender Diabetesdauer über einen Zeitraum von 11 Jahren [8]. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchungen zeigen erwartungsgemäß, dass mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer, die Anzahl an Patienten mit einer diabetesassoziierten FE zunimmt. Dabei weisen jene,

die eine FE entwickeln sowohl vor als auch nach Transfer eine schlechtere SWE auf (vgl. Diagramm 8). Der Unterschied ist allerdings teststatistisch nicht signifikant, sondern ausschließlich deskriptiv zu erkennen. Diese Zunahme an diabetesbedingten FEs ist durch die zunehmende Diabetesdauer und eine schlechte SWE zu erklären, so wie es auch Stephenson et al. (1994) und Carlsen et al. (2017) begründen [12, 68].

Wie oben beschrieben, ist die Prävalenz von diabetesbedingten FEs in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer unter den Patienten der Tübinger Transferstudie im Vergleich zu anderen Studienergebnissen (vgl. oben) gering. Dies kann durch Verlust der Daten der Patienten, die nach der Erhebung der Basisdaten nicht weiter an der Studie teilgenommen haben, erklärt werden. Diese Patienten wiesen bereits in den 6 Monaten vor Transfer eine schlechtere SWE auf (vgl. Kapitel 3.1.1.), und eine schlechtere SWE ist mit einer höheren Rate an FE-Entwicklung assoziiert (siehe oben). Daher ist anzunehmen, dass diese Patienten im weiteren Verlauf vermehrt diabetesbedingte FEs haben.

4.2.3. Einfluss von HbA1c-MW und -SD vor Transfer auf HbA1c-MW und -SD nach Transfer

In Kapitel 3.6. wurde gezeigt, dass der HbA1c MW vor Transfer mit dem HbA1c MW nach Transfer korreliert. Die HbA1c SD vor Transfer korreliert hingegen nicht mit der HbA1c SD nach Transfer.

Der erstgenannte Effekt zeigt sich allerdings nur bei dem HbA1c MW vor Transfer und jenem über 3 aufeinanderfolgende Jahre ab Jahr 2 oder 3 nach Transfer. Danach, d.h. ab Jahr 10 nach Transfer, kann diese Korrelation nicht mehr festgestellt werden. Das heißt, mit zunehmender Zeit nach Transfer geht die Korrelation des HbA1c vor Transfer mit dem HbA1c nach Transfer verloren. Eine geringe Stabilität der HbA1c-Werte vor Transfer hängt hingegen zu keinem Zeitpunkt mit einer geringeren Stabilität der HbA1c-Werte nach Transfer zusammen.

Bereits Farrel et al. (2018), Steinbeck et al. (2015) und Garvey et al. (2012b) arbeiteten als Prädiktor für den HbA1c nach Transfer, den HbA1c vor Transfer heraus [23, 28, 67].

Auch Alassaf et al. (2017) berichten, dass der unter pädiatrischer Betreuung erzielte HbA1c als Prädiktor für den mittleren HbA1c des Erwachsenenalters gesehen werden kann. Interessanterweise stellten auch sie fest, dass sich der Einfluss der pädiatrischen auf die adulte SWE mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer verliert [2].

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen, im Einvernehmen mit den ersten Auswertungen von Neu et al. vom Jahr 2010, wie wichtig es ist, bereits während der pädiatrischen Betreuung eine gute SWE anzustreben (vgl. [52]). Denn vor allem dies bedingt eine weiterführende, gute Einstellung auch durch das Erwachsenenalter hindurch.

4.2.4. Zusammenhang von Alter und Diabetesdauer z. Zt. des Transfers und der SWE bzw. dem HbA1c vor sowie nach Transfer

Aktuell gibt es keinen eindeutig festgelegten und wissenschaftlich begründeten Zeitpunkt für den Transfer, bzw. den Beginn der Transition [11, 29]. So finden sich unterschiedliche Angaben zum mittleren Alter der Patienten z.Zt. des Transfers in der Literatur. Meist wird von einem Transfer zwischen dem 18. bis 24. Lebensjahr berichtet, also in der ersten Hälfte des „aufkommenden Erwachsenenalters“ (engl. emerging adulthood, vgl. [27]).

Die Charakterisierung der Grundkohorte (vgl. Kapitel 3.1.1.) zeigt, dass das Alter z.Zt. des Transfers der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte, mit einem Median (MD) von 20.9 Jahren, auch in diesen Zeitraum fällt. Die Diabetesdauer z.Zt. des Transfers liegt bei 10.7 Jahren (MD).

Helgeson et al. (2013) und Carlsen et al. (2017) zeigen, dass ein jüngeres Transferalter mit einer schlechteren SWE nach dem Transfer zusammenhängt [12, 31]. Diese Ergebnisse konnten mit den vorliegenden Untersuchungen (vgl. Kapitel 3.7.) nicht bestätigt werden, denn die Ergebnisse von Kapitel 3.7., zeigen, dass weder die Diabetesdauer noch das Alter z.Zt. des Transfers einen Einfluss auf den mittleren HbA1c zu den analysierten Zeitpunkten nach Transfer haben. Damit unterstützen die Ergebnisse jene von Garvey et al. (2012b) (vgl. [28]). Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien sind vermutlich primär durch die unterschiedlichen Altersspektra der Studienteilnehmer bedingt: Z.Zt. des

Transfers sind die Studienteilnehmer bei Helgeson et al. (2013) sowie Carlsen et al. (2017) jünger (im Mittel etwa 17 bis 18 Jahren) als bei Garvey et al. (2012b) (im Mittel 19.5 Jahre) und den Teilnehmern dieser Arbeit (im Mittel 21.2 Jahre) (vgl. [12, 28, 31]).

Letztlich kann durch den Vergleich der Studien geschlussfolgert werden, dass jüngere Patienten schlechter für den Transfer geeignet sind als ältere (vgl. [12, 31]), und dass daher in diesem Zeitraum, das Alter zum Transfer noch eine größere Rolle spielt. Vermutlich nimmt die Rolle des Alters bei Transfer, unter Bezugnahme auf die Ergebnisse von Garvey et al. (2012b) (vgl. [28]) und dieser Studie, mit zunehmendem Alter ab, sodass bei Untersuchung eines älteren Patientenkollektivs, keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Effektes des Transfers auf die SWE, je nach Alter z.Zt. des Transfers, mehr festgestellt werden können.

Abschließend kann festgestellt werden, dass im Zweifel, ein höheres Alter für den Transfer abgewartet werden sollte.

Interessanterweise zeigen die Analysen von Kapitel 3.7. (vgl. Diagramm 9), dass die Patienten mit einer schlechteren SWE vor Transfer z.Zt. des Transfers tendenziell jünger sind. Auch Carlsen et al. (2017) stellten fest, dass jene Patienten, die den Transfer in jüngeren Jahren vollziehen, vor dem Transfer einen schlechteren HbA1c aufweisen, als Patienten die bei Transfer älter sind [12]. Mögliche Erklärungen für diesen Zusammenhang sind, dass jüngere Patienten, und von diesen vor allem jene in der Pubertät, per se, einen schwieriger einzustellenden Blutzucker haben, oder/und dass durch den Transfer zu einer neuen medizinischen Versorgungseinrichtung, eine bessere SWE angestrebt wird.

Alles in allem sollte ein früher Transfer gut durchdacht, und dem Alter z.Zt. des Transfers nicht die größte Bedeutung beigemessen werden (vgl. [45]).

Die Findung des richtigen Alters für den Transfer bedarf, aufgrund der vielen zu berücksichtigenden Einflussfaktoren, eines komplexen Lösungsansatzes [45]. Es gibt vermehrt die Meinung, dass aufgrund des hohen Anforderungsniveaus an die Jugendlichen und jungen Erwachsenen, welches mit der Transition

einhergeht, der beste Zeitpunkt für den Transfer jener wäre, der sich einerseits nicht mit anderweitig wichtigen Lebensereignissen, wie z.B. dem Schulabschluss oder dem Universitäts-Beginn, überschneidet [29] und der, andererseits, nach dem Erreichen der vollen sozialen Reife liegt [26, 52]. Dadurch könnte der erhebliche Stress, der mit dieser Lebensphase verbunden ist, reduziert werden. Letztendlich wird eine individuelle Herangehensweise für das Finden des besten Transferzeitpunktes empfohlen [9, 26, 52]. Dadurch kann am besten auf die Bedürfnisse, Wünsche, Lebenssituation und den Krankheitsverlauf des Patienten eingegangen werden [9].

Die oben genannten Ergebnisse unterstützen diese Empfehlung, denn durch das Fehlen einer Korrelation zwischen Alter und Diabetesdauer z.Zt. des Transfers und der SWE nach Transfer, ist die Freiheit gegeben, zu unterschiedlichen Zeitpunkten, und damit primär nach individuellen Bedürfnissen, den Transfer anzugehen, ohne, aus statistischer Sicht, eine schlechtere SWE nach Transfer befürchten zu müssen.

4.2.5. Zusammenhang zwischen Therapieschema bei und Anlass für den Transfer und dem HbA1c nach Transfer

Aus Kapitel 3.8. geht hervor, dass sich die im Mittel erreichten HbA1c MWs über die Jahre 2 bis 4 und 3 bis 5 nach Transfer nicht signifikant je nach Anlass für den Transfer und auch nicht je nach Therapieschema bei Transfer unterscheiden. Gleiches gilt für die im Mittel erreichten HbA1c MWs über die Jahre 10 bis 12, 11 bis 13 und 12 bis 14 nach Transfer (vgl. Tabelle 10). Auch rein deskriptiv lassen sich keine eindeutigen Tendenzen zwischen den beiden Gruppen, und damit den analysierten Zeitfenstern erkennen (vgl. Tabelle 11). Der Anlass für den Transfer und das bei Transfer verwendete Therapieschema haben daher in den analysierten Zeitfenstern keinen direkten Einfluss auf den HbA1c nach Transfer.

4.2.6. Zusammenhang zwischen der SWE vor Transfer sowie dem Anlass für den Transfer und der mittleren, wahrgenommenen Sprechstundenanzahl nach Transfer

Die Ergebnisse von Kapitel 3.9.1. zeigen, dass jene, die auf eigenen Wunsch den Transfer antraten, nach Transfer tendenziell mehr Sprechstunden für die Diabetesbetreuung wahrnehmen, als jene die ausschließlich auf Empfehlung des Arztes hin den Transfer antraten (vgl. Tabelle 12).

Weiterführende Beurteilungen hierzu finden sich in Kapitel 4.2.13.

Die Ergebnisse aus Kapitel 3.9.2. zeigen, dass je schlechter die Stoffwechseleinstellung vor Transfer ist, desto häufiger werden Sprechstunden nach Transfer wahrgenommen. Dabei liegt der Mittelwert bei 4.1 ± 1.7 Sprechstunden pro Jahr.

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von Kipps et al. (2002), die berichten, dass jene Patienten, die bei Transfer einen höheren HbA1c aufweisen, nach Transfer tendenziell seltener diabetolog. Beratungstermine in einer Klinik wahrnehmen [45].

Unter Bezugnahme auf die Ergebnisse von Kapitel 3.6. und 4.2.3., ist zu vermuten, dass die Patienten, mit einer schlechteren SWE vor Transfer, auch nach Transfer eine schlechtere SWE haben, und daher nach dem Transfer häufiger Sprechstunden wahrnehmen, um diese zu verbessern (vgl. Kapitel 3.12. und 4.2.10.). Vereinbar mit den Ergebnissen von Kipps et al. (2002) wird dies, indem man die Compliance der Patienten als Verzerrung (engl. Bias) berücksichtigt: Patienten mit guter Compliance werden bei einer schlechten SWE eher den Vorgaben ihres Arztes folgen, und daher häufiger Sprechstunden wahrnehmen, als jene mit schlechter Compliance [45]. Kipps et al. (2002) vermuten, dass eine bereits vor dem Transfer bestehende schlechte Compliance, mit dem höheren HbA1c zusammenhängt, und nach Transfer eine geringere Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden bedingt. Daher ist zu vermuten, dass die Compliance der Patienten, die von der Diabetes-Ambulanz des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen transferierten,

vergleichsweise höher ist, als jene von den Patienten der Studie von Kipps et al. (vgl. [45]).

Es ist zudem zu beachten, dass in der Tübinger Transferstudie zu jenen Patienten, die nach Erhebung der Basisdaten keine weiteren Jahresbögen zurückschickten, Aussagen über deren Inanspruchnahme diabetolog. Beratungstermine fehlen (vgl. Kapitel 4.2.7.). Es ist anzunehmen, dass diese vergleichsweise seltener einen diabetolog. Beratung aufsuchen, d.h. eine geringere Compliance aufweisen. Das Fehlen dieser Datenpunkte kann als eine weitere Ursache für die zu Kipps et al. (2002) unterschiedlichen Ergebnisse gesehen werden.

Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren, wird der dargestellte Unterschied zu Kipps et al. (2002) erklärbar (vgl. [45]).

4.2.7. Zusammenhang zwischen den Jahren nach Transfer und der mittleren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden je nach Jahr nach Transfer

Kapitel 3.9.3. zeigt, dass mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer, die mittlere Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden pro Jahr abnimmt (vgl. Diagramm 10).

Auch in der Literatur wird vermehrt von einer, nach dem Transfer stattfindenden und besorgniserregenden Abnahme, der Anzahl wahrgenommener Sprechstunden zur ärztlichen, diabetolog. Beratung berichtet [9, 26, 45, 50, 64, 74]. Junge Menschen empfinden es nach dem Transfer schwieriger, die medizinische Versorgung aufrecht zu erhalten [64].

Die Ursache für die Abnahme der Anzahl wahrgenommener Sprechstunden mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden. Es steht die Befürchtung im Raum, dass eine Abnahme an wahrgenommener Sprechstunden mit einem höheren Risiko für diabetesbedingte Komplikationen [73] und einer schlechteren SWE einhergeht. Die Ergebnisse dieser Arbeit, bestätigen dies jedoch nicht, da einerseits in Kapitel 3.12. dargestellt wurde, dass, je schlechter die SWE nach Transfer ist, desto mehr Sprechstunden finden im Mittel nach Transfer statt, und andererseits in Kapitel 3.16. gezeigt wurde, dass der HbA1c mit steigender Anzahl an Jahren

nach Transfer besser wird. So lässt sich vermuten, dass mit steigender Diabetesdauer und mit steigendem Lebensalter, die Konstanz im Leben und die Kompetenz im Umgang mit dem Diabetes zunehmen, und dadurch eine bessere SWE - trotz abnehmender Frequenz an wahrgenommener Sprechstunden - erzielt werden kann. Des Weiteren sinkt, mit Abschluss der Pubertät, der Spiegel des Hormones Somatotropin (GH). Es ist bekannt, dass dieses Hormon, welches während der Pubertät vermehrt freigesetzt wird, mit einer Verringerung der Insulinsensitivität einhergeht [14]. Dies bedingt bei vielen Patienten eine schlechtere Stoffwechsel-Führbarkeit während der Pubertät. Mit Abschluss der Pubertät, und dem Abfall des GH-Spiegels, wird meist die SWE deutlich stabiler und besser. Auch das ist eine Erklärung dafür, dass sich, trotz abnehmender Frequenz an wahrgenommenen Sprechstunden, die SWE mit zunehmender Diabetesdauer und steigendem Lebensalter verbessert.

Trotz allem muss die Wichtigkeit der Weiterführung einer spezialisierten, medizinischen Versorgung (unabhängig von deren Frequenz) auch für das Erwachsenenalter betont werden: So gibt es die Vermutung, dass ein Loslösung von der spezialisierten, medizinischen Versorgung, eine schlechtere SWE bedingt (vgl. [9, 28]) und das sogenannte ‚Drop-out‘ oder ‚lost to follow-up‘ Patienten, ein erhöhtes Risiko für diabetesbedingte Komplikationen haben, als jene Patienten, die sich weiterhin in kontinuierlicher ärztlicher Betreuung befinden [9, 23, 28]). Als ‚Drop-out‘ oder ‚lost to follow-up‘ werden Patienten bezeichnet, die nach dem Verlassen der pädiatrischen Betreuung ihrer chronischen Erkrankung keine oder nur unregelmäßig weitere, spezialisierte Betreuung in der Erwachsenenmedizin wahrnehmen.

Wichtig ist daher, jene Patienten genauer zu beachten, die weiterführend nicht an der Tübingen Studie teilgenommen haben (14.0 %, vgl. Kapitel 2.2.): Sowohl der mittlere HbA1c als auch dessen SD **vor** Transfer liegt bei diesen Patienten deutlich höher, als bei jenen Patienten die mindestens einen Jahresbogen ausgefüllt und zurückgeschickt haben (vgl. Kapitel 3.1.1.). Auch Farrell et al. (2018) stellen fest, dass Patienten, die nach dem Transfer keine weiteren, regulären Termine zu deren Studiendurchführung wahrgenommen haben, zum Zeitpunkt des Transfers einen höheren HbA1c aufwiesen [23]. Außerdem

beschreiben sie, dass die Patienten, die nicht an den jeweiligen Untersuchungstagen der Studie teilnahmen, nach dem Transfer signifikant weniger Sprechstunden zur diabetologischen Beratung in der Erwachsenenmedizin wahrnahmen, als jene die teilnahmen [23]. So lässt sich vermuten, dass die 14.0 % der Patienten (N=31, vgl. Kapitel 2.2.), die die Tübinger-Studie nicht weitergeführt haben, nach dem Transfer seltener diabetesbezogene Sprechstunden in der Erwachsenenmedizin wahrnehmen.

Eine Aussage über die weitere SWE dieser ‚Drop-out‘ oder ‚lost to follow-up‘ Patienten, ist aufgrund der fehlenden Datenlage nicht möglich. Dennoch ist zu befürchten, dass sie ihre bereits vor dem Transfer vorhandene schlechtere SWE auch nach dem Transfer nicht merklich verbessern können (vgl. Kapitel 3.1.1., 3.6. und 4.2.3.) - unter anderem, weil sie weniger Sprechstunden nach Transfer wahrnehmen. Ursache dafür kann eine deutlich geringere Compliance und Zuverlässigkeit der Patienten sein, jedoch bedarf es dafür weiterführender Untersuchungen.

Patienten mit bereits vor dem Transfer schlecht eingestelltem Blutzuckerprofil, sollten aus oben genannten Gründen als ‚Risikopatienten‘ für den Transfer identifiziert werden. Dadurch kann für sie, deren Umfeld und zukünftige medizinische Versorgungseinrichtung eine gute und gezielte Vorbereitung auf den Transfer bereitgestellt werden (vgl. [73]). Das Ziel dabei ist, einen bestmöglichen Effekt des Transfers sowie eine bessere SWE während des Erwachsenenalters zu fördern. Durch eine geplante und kontrollierte Transition *plus* zusätzlicher Unterstützung dieser ‚Risikopatienten‘ während des Transfers könnte dies deutlich besser erreicht werden (vgl. [67, 73]).

4.2.8. Einfluss der Summe der Änderungen des Therapiemanagements und der Praxiswechsel nach Transfer auf die SWE nach Transfer

In Kapitel 3.10. zeigt sich kein Einfluss der Summe an Änderungen des Therapiemanagements oder der Praxiswechsel nach Transfer auf die SWE nach Transfer. Es wurde vermutet, dass eine erhöhte Instabilität in der Therapieführung mit einer schlechteren SWE einhergeht. Dies konnte allerdings nicht bestätigt werden. Vielmehr dienen die Änderung des Therapiemanagements und die Praxiswechsel dazu, eine bessere SWE, durch

Adaption der Behandlungs- und Beratungsqualität an aktuelle Bedürfnisse des Patienten, zu erzielen.

4.2.9. Deskriptive Analyse der Häufigkeit an Praxiswechseln, je nach Jahr nach Transfer

Aus Kapitel 3.11. geht hervor, dass über die Gesamtdauer der Nachverfolgung, 41.2 % der Patienten mindestens einmal die Praxis nach dem Transfer in die Erwachsenenmedizin wechseln.

Busse et al. (2007) beschreiben, dass nach dem Transfer 52.5 % (53 von 101) der Patienten mindestens 1-mal die Praxis wechseln. Bei dieser Studie handelte es sich um eine Querschnittsstudie, bei der die Patienten genau 1-mal, ≥ 6 Monate nach dem Transfer dazu befragt wurden, wie oft sie bis zum Zeitpunkt der Befragung, die Praxis gewechselt haben [9].

Die vormals von Neu et al. (2010) veröffentlichten Studienergebnisse aus dem Jahr 2010, ergaben bei 50 % der Patienten mindestens einen Praxiswechsel nach Transfer [52].

Die Veränderung des prozentualen Anteils, die sich aus der aktuellen, in dieser Arbeit durchgeführten Auswertung ergeben, sind, im Vergleich zu Busse et al. (2007) durch ein anderes Studiendesign (vgl. [9]), und im Vergleich zu Neu et al. (2010), durch eine größere Datenmenge ($N_{\text{aktuell}}=221$ vs. $N_{\text{alt}}=99$, „N“ steht für die Anzahl der Angaben zu Praxiswechseln) einerseits und das Studiendesign andererseits (vgl. [52]) zu erklären: Dadurch, dass in der Tübinger Studie kein eindeutiger Endpunkt der Dauer der Nachverfolgung vorgesehen ist, fließen Daten von Patienten ein, die zum Zeitpunkt der Auswertung unterschiedlich lange nachverfolgt wurden. Durch die Weiterführung der Studie, steigt die Anzahl an Studienteilnehmern. Die neuen Studienteilnehmer weisen jedoch eine kürzere Gesamtdauer der Nachverfolgung auf. So nehmen mit größerer Anzahl an Studienteilnehmern, einerseits die Unterschiede zwischen den erfassten Gesamtdauern der Nachverfolgung, andererseits die Anzahl an erfassten zeitl. kürzeren Gesamtdauern der Nachverfolgung zu. Da die Praxiswechsel, die nach dem Zeitpunkt der Auswertung stattfinden, nicht erfasst werden, bewirkt die längere Studiendauer eine Verringerung des prozentualen Anteils der stattgefundenen Praxiswechsel. Zudem fließen in die neue Auswertung deutlich

mehr Datenpunkte (N=221 vs. N=99, siehe oben) ein, was im vorliegenden Fall eine Verschiebung des Ergebnisses bedingt und zudem, rein statistisch, eine zuverlässigere Auswertung ermöglicht.

So kann als Anhaltspunkt für den Anteil an Patienten, der nach dem Transfer mindestens 1-mal die Praxis wechselt, 41 bis 52 % angenommen werden.

Die meisten Praxiswechsel innerhalb der Betreuung der Erwachsenenmedizin finden dabei in den ersten 3 Jahre nach Transfer statt. Danach nimmt die Anzahl der Wechsel kontinuierlich ab. Folglich haben ca. ab dem Jahr 5 nach Transfer, die meisten Patienten ein stabiles, medizinisches Betreuungsverhältnis aufgebaut.

4.2.10. Zusammenhang zwischen der über die Gesamtdauer der Nachverfolgung mittleren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden und der SWE nach Transfer

Kapitel 3.12. zeigt, dass jene Patienten mit schlechterer SWE häufiger Sprechstunden zur diabetologischen, ärztlichen Beratung und Betreuung wahrnehmen, als jene mit guter SWE. Vermutlich werden diese Patienten zur besseren Therapiekontrolle und -optimierung häufiger von ihrer diabetologischen Versorgungseinrichtung einbestellt, oder suchen selbst nach vermehrter Beratung diesbezüglich.

4.2.11. Zusammenhang zwischen der nach Transfer wahrgenommenen Anzahl stationärer Aufenthalte zu Schulungszwecken und der SWE nach Transfer

Kapitel 3.13. zeigt, dass jene Patienten mit schlechterer SWE nach Transfer, häufiger stationäre Aufenthalte zu Schulungszwecken durchführen als jene mit guter SWE nach Transfer. Es ist zu vermuten, dass für Patienten mit schlechterer SWE häufiger eine stationäre Schulung angeordnet wird, als für jene mit besserer SWE, um diese zu optimieren.

Diese Vermutung unterstützt auch das Ergebnis aus Kapitel 3.14., welches zeigt, dass Patienten die nach dem Transfer mindestens einen stat. Aufenthalt zu Schulungszwecken durchführten, einerseits eine bessere SWE nach Transfer haben als jene, die einen stat. Aufenthalt wegen eines Notfalls aufweisen,

andererseits eine schlechtere SWE nach Transfer haben als jene, die gar keinen stat. Aufenthalt durchführten. Somit scheint der stat. Aufenthalt zur Schulung, einen notfallbedingten Aufenthalt vorzubeugen, und ist nötig, um eine bessere SWE zu erzielen, wenn diese nicht bereits ohne zusätzliche Schulung erzielt wird.

4.2.12. Zusammenhang zwischen notfallbedingten stationären Aufenthalten nach Transfer und der SWE vor sowie nach Transfer

Die in Kapitel 3.14. dargestellten Daten zeigen, dass eine schlechte SWE vor Transfer ein Prädiktor dafür ist, ob der Patient nach dem Transfer innerhalb von ≤ 21 Jahren mindestens einmal notfallmäßig, stationär aufgenommen werden wird.

Alassaf et al. (2017) nennen die Rate an notfallmäßiger Krankenhauseinweisung vor Transfer sowie den Bildungsstand, als Prädiktoren für die diabetesbedingte Hospitalisierungsrate nach Transfer [2]. Mit den Ergebnissen aus dieser Arbeit, kann diese Liste an Prädiktoren nun durch die SWE vor Transfer erweitert werden.

Zudem wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht, ob es eine Veränderung und einen Zusammenhang zwischen der Anzahl von vor und nach dem Transfer stattgefundenen Hospitalisierungen aufgrund diabetesbedingter Notfälle gibt. Die Ergebnisse diesbezüglich unterscheiden sich je nach Studie. Eine eindeutige Aussage, ob der Transfer mit einem Anstieg der diabetesbedingten Hospitalisierungen assoziiert ist, ist somit nicht möglich [64]. Da die Basisbögen aus der Tübinger Studie (vgl. Anlage 1) keine Aussage über die Hospitalisierungsrate vor Transfer erlauben, konnte diesem Sachverhalt hier nicht nachgegangen werden.

4.2.13. Weiterführende Analysen zum Einfluss des Anlasses für den Transfer auf Ergebnisse des Transferprozesses

Bei den meisten Patienten erfolgt der Transfer auf eigenen Wunsch und im Einvernehmen mit dem Arzt (66.8 %). Die Anteile an Patienten die ausschließlich auf eigenen Wunsch oder der Empfehlung des Arztes den Transfer antreten, sind deutlich weniger und haben den gleichen Anteil, mit 16.3 % und 14.9 % (vgl. Kapitel 3.1.1.).

In Kapitel 3.7. und 3.8 wurde gezeigt, dass sich der im Mittel erreichte HbA1c nach Transfer nicht signifikant je nach Alter z. Zt. des Transfers und auch nicht signifikant je nach Anlass für den Transfer unterscheidet.

Es wurde auch gezeigt, dass Patienten, die auf eigenen Wunsch transferiert werden, nach dem Transfer im Mittel mehr Sprechstunden pro Jahr wahrnehmen, als jene die nicht auf eigenen Wunsch transferiert werden (Kapitel 3.9.1.). Es wurde jedoch auch gezeigt, dass jene Patienten mit einer schlechteren SWE im Mittel mehr Sprechstunden pro Jahr wahrnehmen als jene mit einer besseren SWE (Kapitel 3.12.).

So stellt sich die Frage, ob der Wunsch des Patienten einen Einfluss auf das Gelingen des Transfers hat und ob diesem mehr Wichtung beigemessen werden sollte als dem Alter oder der Diabetesdauer bei Transfer.

Zusammen mit den Analysen zum Einfluss des Anlasses für den Transfer auf die Ergebnisse des Transferprozesses (vgl. Kapitel 3.15). ergibt sich ein ambivalentes Bild.

Auf der einen Seite können folgende Aussagen getroffen werden:

- Ein Transfer auf eigenen Wunsch hin, hat keinen Effekt auf den HbA1c nach Transfer.
- Patienten, die auf eigenen Wunsch hin transferiert werden, besuchen häufiger Sprechstunden nach dem Transfer als jene, die auf Empfehlung des Arztes transferiert werden.
- Jene, die auf eigenen Wunsch hin transferiert werden, werden zu einem jüngeren Alter transferiert als jene, die auf Empfehlung des Arztes transferiert werden.

Auf der anderen Seite stehen diese, teilweise entgegengesetzte Aussagen:

- Patienten, die zu einem jüngeren Alter transferiert werden, nehmen nicht mehr ärztliche Betreuung nach Transfer wahr als ältere.
- Ein jüngeres Alter bei Transfer hat keinen Einfluss auf den HbA1c nach Transfer.

- Außerdem ist eine höhere Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden mit einer schlechteren SWE assoziiert. Dies gilt auch für Patienten, die den Transfer auf eigenen Wunsch hin antreten (vgl. Kapitel 3.15.3.).

Unter Bezugnahme auf die Ergebnissen und Beurteilungen aus Kapitel 3.7. und 4.2.4., kann abschließend gesagt werden, dass das Alter bei Transfer eine, im Vergleich zum Anlass des Transfers, untergeordnete Rolle für den Erfolg der Transition spielt. Weder das Alter bei Transfer noch ein Transfer auf eigenen Wunsch hin gehen mit einem besseren HbA1c nach Transfer einher (vgl. Kapitel 4.2.4. und 4.2.5.). Jedoch ist der Wunsch zum Transfer, im Gegensatz zum Alter bei Transfer, mit einer höheren Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden nach Transfer assoziiert (vgl. Kapitel 4.2.6.).

Es ist dabei zu beachten, dass eine schlechtere SWE nach dem Transfer mit häufiger wahrgenommenen Sprechstunden assoziiert ist, was auch für die Patienten gilt, die den Transfer auf eigenen Wunsch antreten (vgl. Kapitel 3.12. und 3.15.2.). Wie in Kapitel 4.2.10. beschrieben, ist dies jedoch durch eine häufigere Einbestellung der schlechter eingestellten Patienten zum Zwecke der SWE-Optimierung zu erklären.

Zur Interpretation des Einflusses des Anlasses für den Transfer auf die Häufigkeit der nach dem Transfer wahrgenommenen Sprechstunden, ist hingegen eine andere Herangehensweise sinnvoller:

Ein Transfer der auf eigenen Wunsch des Patienten hin passiert, geht womöglich mit einer geringeren psychologischen Belastung einher, als jener der allein durch den Arzt empfohlen wird. Somit ist der Patient, der den Transfer selbst wünscht, vermutlich eher bestrebt, eine kontinuierliche, ärztliche Betreuung auch über die Dauer des Transfers hinaus aufrecht zu erhalten und nimmt daher mehr Sprechstunden nach dem Transfer wahr, als jene die ohne eigenen Wunsch diesen antreten mussten.

4.2.14. Veränderungen des HbA1c über die Jahre nach Transfer

Durch die Testungen von Kapitel 3.16.1. konnte eine abnehmende Tendenz des HbA1c mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer gezeigt werden. Der Unterschied der HbA1c-Werte ist dabei am deutlichsten zwischen dem Zeitpunkt

vor Transfer und ab Jahr 10 nach Transfer (vgl. Diagramme 14 und 15). Je länger die Zeit nach Transfer vorangeschritten ist, desto niedriger wird der mittlere HbA1c.

Die deskriptiven Analysen von Kapitel 3.16.2. verdeutlichen und unterstützen die teststatistischen Ergebnisse von Kapitel 3.16.1. indem sie zeigen, dass sich sowohl der mittlere HbA1c als auch der IQR der mittleren HbA1c-Werte mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer verringern (vgl. Diagramme 17 & 18). Das Ergebnis des LMEMs (vgl. Kapitel 3.16.3.) zeigt, dass sowohl mit steigender Diabetesdauer als auch mit steigendem Alter und mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer, der HbA1c abnimmt. Dabei nimmt der HbA1c mit steigendem Alter und mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer geringfügig stärker ab, als mit steigender Diabetesdauer (zu erkennen an den unterschiedlichen Parameterschätzern, vgl. Tabelle 20 aus Kapitel 3.16.3.).

Aufgrund des sehr kleinen Unterschiedes zwischen den Parameterschätzern, ist fraglich ob dieser Unterschied von Relevanz ist. Berücksichtigt man ihn dennoch, so kann interpretiert werden, dass die psychologische Reife (entsprechend des Alters) und/oder die dem Alter entsprechenden Lebensumstände, einen stärkeren Einfluss auf den HbA1c haben, als die Erfahrung im Umgang mit dem Diabetes (gemessen an der Diabetesdauer).

Wichtig bei dieser Auswertung, ist folgendes zu berücksichtigen:

Zum Zeitpunkt des Transfers beträgt das mittlere Alter des Grundkollektivs 21.2 ± 2.5 Jahren (MD 20.9 Jahre, 25-75 P 19.6-22.4 Jahre). Die Diabetesdauer zum Zeitpunkt des Transfers liegt hingegen bei 11.3 ± 4.3 Jahren (MD 10.7 Jahre, 25-75 P 7.9-14.3 Jahre) (vgl. Kapitel 3.1.1.).

Dabei unterscheiden sich die Spannweiten beider Variablen erheblich: die Diabetesdauer bei Transfer liegt zwischen mindestens 2.5 bis maximal 26.5 Jahren (Spannweite 16.9 Jahre), das Alter bei Transfer hingegen zwischen mindestens 15.3 bis maximal 32.2 Jahren (Spannweite 24.0 Jahre). Im Umkehrschluss bedeutet das, dass die Patienten zu deutlich unterschiedlichen Erfahrungszuständen bezgl. des Diabetes, hingegen aber zu ähnlichem Alter, und damit psychologischem Entwicklungszustand und ähnlicher Lebensphase, transferiert werden. Diese Unterschiede setzten sich innerhalb der Grundkohorte

auch nach dem Transfer fort, wodurch die Diabetesdauern, die in die Korrelationsanalyse einfließen, sich deutlich stärker unterscheiden als die Altersangaben. Daher ist der Einfluss der Diabetesdauer auf den HbA1c wesentlich schwieriger beurteilbar. Die Ergebnisse zum Einfluss des Alters und der Jahre nach dem Transfer auf den HbA1c sollten daher hier primär Beachtung finden.

Auch Pyatak et al. (2017) stellen fest, dass sich der HbA1c über den Beobachtungszeitraum deren Studie verringert [61]. Auch Bryden et al. (2003) und Carlsen et al. (2017) berichten von einer Abnahme des HbA1c nach dem späten Jugendalter [8, 12]. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen somit mit den aktuell gängigen Auffassungen zur Langzeit-Entwicklung des HbA1c (vgl. [12]) überein und bestätigen diese.

Was der Grund für diese Tendenz ist, kann lediglich vermutet werden: Zum einen nimmt mit steigendem Alter die Konstanz im Leben zu, was sich vermutlich förderlich auf die Einstellung des Diabetes auswirkt. Zum anderen finden laufend Weiterentwicklungen des Therapiemanagements des Diabetes statt (z.B. die Entwicklung von CGM- und SUP-Systemen). Diese neuen Systeme können das Erreichen eines Besseren, d.h. niedrigeren HbA1c, und damit eine bessere SWE, fördern. Des Weiteren wird vermutet, dass es mit steigendem Alter eine Zunahme der Selbstfürsorge gibt (vgl. [8]). Auch dies kann als Erklärung für die Verbesserung des HbA1c über die Zeit gesehen werden.

Zudem ist wichtig, dass der mittlere HbA1c in den ersten 1 bis 2 Jahren, direkt nach Transfer, abfällt. In der Literatur wird der direkte Effekt des Transfers auf die SWE/den HbA1c sehr uneinheitlich beschrieben [50, 64, 73]. So wird von einigen Autoren eine Verschlechterung der SWE/des HbA1c während/unmittelbar nach dem Transfer [12, 40, 43, 49], von anderen werden keine Veränderungen [2, 9, 23, 50, 52] oder gar Verbesserungen des HbA1c während/nach dem Transfer beschrieben [37, 50].

Zu der Uneinheitlichkeit der Aussagen kommt es unter anderem, da sich die Bezugszeiträume, über welche die Änderung des HbA1c vor zum HbA1c nach

dem Transfer bewertet werden, unterscheiden. Die Veränderung der SWE bzw. des HbA1c über die Dauer des Transfers ist zudem abhängig von den analysierten Altersbereichen und Erkrankungsdauern, die sich in den Studien ebenfalls unterscheiden.

Nach dem Status der bisher vorliegenden Studienergebnisse, kann der Einfluss des Transfers auf die SWE/den HbA1c somit nicht eindeutig bewertet werden.

Die Daten der hier untersuchten Patientengruppe unterstützen jene Beobachtungen, die eine Verbesserung des HbA1c nach Transfer feststellten. Jedoch ist aus der der Tübinger Transferstudie zu entnehmenden Datenbasis eine klare Ursachenzuschreibung, woher der Abfall des HbA1c nach dem Transfer rührt - ob nun vom Transfer selbst, dem Alter, der Reife, den Lebensumständen oder der Diabetesdauer des Patienten - nicht möglich.

Es stellt sich die Frage, nach welchem Kriterium sollte der Transferzeitpunkt gewählt werden, nach Diabetesdauer oder nach Alter, oder doch unabhängig davon, allein vom Wunsch des Patienten?

Unter Berücksichtigung aller Erkenntnisse aus dieser Arbeit, sollte primär der Reife des Patienten Berücksichtigung geschenkt werden. Das Alter kann in gewissem Maße als Richtlinie für eine psychologische Reife gesehen werden. In diesem Kapitel wurde gezeigt, dass das Alter, und damit der Reifezustand des Patienten, einen signifikanten Einfluss auf den jährlichen HbA1c hat.

Des Weiteren wurde gezeigt, dass die wahrgenommene Sprechstundenanzahl nach Transfer im Mittel höher ist für jene Patienten, die auf eigenen Wunsch hin transferieren (vgl. Kapitel 4.2.6. und 4.2.13.).

Gallwitz et al. (2018) und Neu et al. (2010) empfehlen, den Transfer erst nach dem Erreichen der vollen sozialen Reife zu initiieren [26, 52]. Zusammen mit den Aussagen aus Kipps et al. (2002), die vermuten, dass eine schlechte Compliance mit einem höheren HbA1c zusammenhängt [45], lässt sich ableiten, dass das eigene Interesse und Bestreben des Patienten, den Transfer erfolgreich zu vollziehen, dafür wichtig und förderlich sind.

Somit sind, unter Berücksichtigung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse und der genannten Literatur, vor allem die Reife und das Interesse des Patienten von größter Bedeutung für das Gelingen des Transfers.

4.2.15. Charakterisierung von Therapieschema und -umstellungen nach Jahr nach Transfer

Aus Kapitel 3.17. geht hervor, dass das ICT-Schema mit zunehmender Zeit nach Transfer seltener, die Insulinpumpentherapie hingegen häufiger angewandt werden (vgl. Diagramm 19).

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Farrell et al. (2018), die angeben, dass die Anwendung einer Insulinpumpe (CSII-Schema) mit steigender Anzahl an Jahren nach Transfer signifikant zunimmt [23]. Als Ursachen dafür können die voranschreitende Modernisierung und Technifizierung in der Therapie des Diabetes gesehen werden. Ältere Therapieschemata (z.B. ICT) scheinen durch die neueren zunehmend abgelöst zu werden.

Bei den Änderungen des Therapiemanagements nimmt die Änderung des Insulintypes den größten Anteil an durchgeführten Umstellungen ein, gefolgt von der Neueinstellung auf ein CGM-System und der Neueinstellung auf eine Insulinpumpe. Bei der Betrachtung der Neueinstellung auf CGM-Systeme ist zu beachten, dass deren Anwendung erst im Jahr 2012 deutlich an Popularität gewann, und in der hier untersuchten Studienpopulation erst ab dem Jahr 2016 dokumentiert wurden. Dadurch kann die vermehrte Einführung dieser Systeme ab Jahr 10 nach Transfer erklärt werden: Das Jahr 10 nach Transfer liegt für alle Patienten per se - unabhängig von deren Transferdatum - sowohl bezogen auf die Studiendauer als auch auf die generellen Jahre, zu einem späteren Zeitpunkt und somit mehrheitlich um oder nach dem Zeitpunkt der CGM-Markteinführung in Deutschland.

Sensorunterstützte Pumpensysteme werden am seltensten eingeführt. Dies ist vermutlich dadurch bedingt, dass diese Systeme zum Zeitpunkt der Auswertung im Verhältnis zu den anderen Therapieschemata noch nicht lange auf dem Markt und daher von geringer Bekanntheit waren und noch nicht allzu häufig verordnet wurden.

4.2.16. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem nach Transfer durchgeführten Therapieschema und dem HbA1c nach Transfer

Nach den Ergebnisse des Kapitels 3.18. und auf Grund der Tatsache, dass alle statistischen Tests sowie das Modell keine signifikanten Ergebnisse lieferten, sind ICT-Schema und Insulinpumpentherapie gleichwertig im Hinblick auf den darunter erreichten HbA1c-Wert. Da man dennoch deskriptive Unterschiede erkennen kann, ist es sinnvoll, diese in den Entscheidungsprozess für ein Therapieschema einfließen zu lassen und mit dem Patienten zu kommunizieren: Für beide Therapieschemata nimmt der unter ihnen erreichte mittlere HbA1c-Wert mit der Zeit ab, die Abnahme ist für die Insulinpumpentherapie stärker als für die Therapie nach ICT-Schema. Dadurch ist ab Jahr 10 nach Transfer der mittlere HbA1c-Wert unter Insulinpumpentherapie im Vergleich zu jenem unter ICT klinisch in etwa gleichwertig, teilweise sogar besser (vgl. Diagramm 20 und Tabelle 22).

Letztendlich liegt es vor allem am Umgang mit und an der Umsetzung des Therapieschemas, wie gut der HbA1c-Wert ausfällt. Beides ist davon abhängig, mit welchem Therapieschema der Patient besser umgehen und in seinen Alltag integrieren kann und welches er bevorzugt. Stoffwechsellinstabilen Patienten würde man dabei eher die Therapie mit einer Insulinpumpe empfehlen.

4.2.17. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der nach Transfer gewählten Art der Betreuung und dem HbA1c nach Transfer

Aus Kapitel 3.19.2.1. geht hervor, dass sich die meisten Patienten direkt nach Transfer in Betreuung in einer diab. SP (74.1 %) begeben, gefolgt von der Betreuung in einer KaD (18.5 %). Deutlich seltener begeben sich die Patienten direkt nach dem Transfer in Betreuung in eine HA (4.9 %) und kaum in eine int. FP (2.5 %) (vgl. Diagramm 22). Auch Busse et al. (2007) berichten in Ihrer Studie am Universitätsklinikum Leipzig, dass sich die meisten Patienten nach Transfer in Betreuung in eine diab. SP, und am zweithäufigsten in eine KaD begeben [9]. Hingegen geben Kipps et al. (2002) an, dass sich die Patienten deren Studie nach dem Transfer mehrheitlich in Betreuung in eine KaD begeben [45]. Es handelt sich hierbei jedoch um eine Studie aus dem Vereinigten Königreich. Der

unterschiedliche Aufbau des Gesundheitssystems kann hier als Erklärung für die unterschiedlichen Anteile der direkt nach dem Transfer gewählten Art der Betreuung gesehen werden.

Aus den Ergebnissen der statistischen Tests und der deskriptiven Analysen in Kapitel 3.19.2.2. und 3.19.3., lässt sich ableiten, dass der mittlere HbA1c unter Betreuung in einer diab. SP und in einer KaD klinisch gesehen besser ist als unter Betreuung in einer HA und einer int. FP (vgl. Diagramme 23, 24, 25 und Tabelle 26).

Überdies ist zu erkennen, dass der IQR der HbA1c-Werte für die Betreuung in einer KaD und in einer diab. SP tendenziell enger ausfällt als für die Betreuung in einer HA. Das deutet auf ein ähnliches HbA1c-Niveau aller Patienten unter Betreuung in einer KaD oder in einer diab. SP hin, was wiederum auf ein strengeres Einhalten von Therapierichtlinien von den Patienten in diesen zwei Betreuungsarten deutet. Hervorzuheben ist auch, dass der IQR der HbA1c-Werte für die Betreuung in einer HA mit den Jahren geringer wird (vgl. Diagramm 23). Das kann vor allem auf den positiven Effekt der Zeit auf den HbA1c zurückgeführt werden (vgl. Kapitel 3.16., Diagramm 18).

Aus dem LMEM wurde ersichtlich, dass die KaD und die diab. SP den von allen betrachteten Arten der Betreuung klinisch gesehen den positivsten Effekt auf den HbA1c haben. Durch Anwendung dieses Modells, wurde es möglich den verzerrenden Effekt der über die Zeit erfolgten Umverteilung der Patienten hin in die hausärztliche Betreuung einerseits, und die mit der Zeit besser werdenden HbA1c andererseits zu reduzieren. So kann man abschließend sagen, dass, bezogen auf einen Zeitraum von 15 Jahren nach Transfer, die Betreuung in einer diab. SP und in einer KaD den, aus klinischer Sicht, den positivsten Effekt auf den HbA1c der Patienten haben ($\text{Schätzer}_{\text{KaD}} = - 0.1671$, $\text{Schätzer}_{\text{diab.SP}} = - 0.1400$, $\text{Schätzer}_{\text{int.SP}} = 0.1949$, $\text{Schätzer}_{\text{HA}} = 0.1122$, vgl. Tabelle 26 aus Kapitel 3.19.3.2.).

Ähnlich wie in den Studien zum Alter bei Transfer (vgl. Kapitel 4.2.4.) werden in den oben zitierte Studien (vgl. [9, 45]) unterschiedliche Anteile, der nach dem Transfer gewählten Art der Betreuung angegeben. Der Trend der Angaben stimmt jedoch überein und zeigt, dass sich die Mehrheit der Patienten nach dem

Transfer in die Betreuung einer auf den Diabetes spezialisierten Einrichtung begibt. Ein deutlich kleinerer Teil der Patienten begibt sich nach dem Transfer direkt in Betreuung bei einem Hausarzt. Diese Verhältnisse unterstützen die in Ergebnisse aus der Tübinger Studie.

In der Literatur ist zudem von bis zu 1/3 der Patienten die Rede, die sich nach dem Transfer *nicht* in eine für den Diabetes spezialisierte Art der Betreuung begeben [73]. Hierbei handelt es sich um Daten aus Australien. Dieser Anteil stellt zwar nicht die Mehrheit der Patienten dar, ist aber dennoch zu beachten: wie die Ergebnisse aus Kapitel 3.19. zeigen, geht die nicht-spezialisierte Betreuung beim Hausarzt mit einem schlechteren HbA1c einher, verglichen zu einer Betreuung in einer für den Diabetes spezialisierten Versorgungseinrichtung. Anzustreben ist daher, dass möglichst alle Patienten nach dem Transfer in letzterer weiterbetreut werden. Um dies zu erreichen, sind eine Verbesserung des Transitionsprozesses und weiterführende Nachverfolgung nach dem Transfer dringend nötig (vgl. [73]).

Nach aktuellem Kenntnisstand ist diese Analyse bislang die einzige, die auf Grundlage eines solch großen Datenumfanges, den Einfluss der unterschiedlichen Betreuungsarten innerhalb der Erwachsenenmedizin auf den Langzeit-HbA1c nach Transfer untersucht. Die Betreuungseinrichtungen der Erwachsenenmedizin sind zu gleichen, wenn nicht sogar zu größeren Teilen an einer gelungenen Transition beteiligt als jene der Kinder- und Jugendmedizin. Daher ist eine gute Versorgungsqualität darin unerlässlich. Um diese jedoch evaluieren zu können, sollten dringend weitere, speziell für diese Fragestellung gestaltete Studien durchgeführt werden. Dabei ist auf möglichst gleichgroße Vergleichsgruppen und Erhebung weiterer Parameter zur optimalen Einschätzung der Versorgungs- sowie Betreuungsqualität der unterschiedlichen Betreuungsarten zu achten (vgl. Kapitel 4.4. ‚Weiterführende Gedanken und Ausblick‘).

4.2.18. Zusammenhang zwischen SWE vor Transfer mit gewählter Art der Betreuung im Jahr 2 nach Transfer

Die Ergebnisse in Kapitel 3.20. zeigen sowohl deskriptiv als auch teststatistisch, dass sich jene Patienten mit besserer SWE vor Transfer, nach dem Transfer eher

in Betreuung in eine KaD oder diab. SP befinden. Die Patienten mit einer schlechteren SWE vor Transfer befinden sich nach Transfer eher in Betreuung bei einem HA (vgl. Diagramm 26).

Auch Kipps et al. (2002) berichten, dass sich jene Patienten, die innerhalb der letzten 2 Jahre vor Transfer einen höheren mittleren HbA1c aufwiesen, nach dem Transfer entweder zu einem Hausarzt in die Betreuung begaben oder in den ersten 2 Jahren nach Transfer keinerlei ärztliche Betreuung wahrnahmen (vgl. ‚Drop-out‘, vgl. Erklärung Kapitel 4.2.7.) [45].

Somit kann die SWE vor Transfer als prädiktiver Anhaltspunkt für die nach Transfer gewählte Art der Betreuung gesehen werden.

4.2.19. Charakterisierung der Art der Betreuung

Nachfolgende Tabelle fasst die in Kapitel 3.21. herausgearbeiteten Charakteristika der unterschiedlichen Arten der Betreuung zusammen.

Charakteristikum		KaD	diab. SP	int. FP	HA	Bezug der prozentualen Anteile
HbA1c Kleinste Quadrate MW (erhalten über LMEM, vgl. Kapitel 3.19.3.2)		7.2%	7.2%	7.5%	7.4%	-
Angabe zur pro Jahr wahrgenommenen Sprechstundenanzahl*	4h	77.6%	81.3%	100%	68.1%	% der unter der jeweiligen Art der Betreuung ausgefüllten Jahresbögen (restl. Prozent entfallen auf andere Sprechstundenanzahlen)
	2h	9.2%	7.8%	0.0%	14.3%	
Angabe von erfolgten stationären Aufenthalten zu Schulungszwecken		21.8%	3.0%	8.7%	4.2%	% der unter der jeweiligen Art der Betreuung ausgefüllten Jahresbögen (restl. Prozent entfallen auf „kein Aufenthalt“)
Angabe von durchgeführten Änderungen des Therapiemanagements		22.7%	21.3%	17.4%	17.2%	% der unter der jeweiligen Art der Betreuung ausgefüllten Jahresbögen (restl. Prozent entfallen auf andere/undef. Betreuung)
Angabe zur Art der durchgeführten Therapieumstellung	Änderung des Insulintyps	13.2%	11.6%	4.4%	11.3%	% aller unter der jeweiligen Art der Betreuung durchgeführten Änderungen des Therapiemanagements (restl. Prozent entfallen auf „keine Änderungen“)
	CSII / Insulinpumpen-Neueinstellung	2.6%	3.9%	13.0%	2.1%	
	CGM-Neueinstellung	3.9%	4.5%	0.0%	3.1%	
	SUP-Neueinstellung	0.7%	0.5%	0.0%	1.0%	
Angabe zu durchgeführtem Therapie-schemata	ICT	73.3%	53.1%	65.2%	55.7%	% der unter der jeweiligen Art der Betreuung ausgefüllten Jahresbögen (restl. Prozent entfallen auf andere Therapieschemata)
	CSII/Insulinpumpe	12.5%	46.1%	34.8%	42.3%	
	Sensor-unterstütztes Pumpensystem	1.3%	0.8%	0.0%	2.1%	

Tabelle 28: Charakterisierung der Art der Betreuung, Übersicht

* nur die 2 häufigsten pro Jahr wahrgenommenen Sprechstundenanzahlen wurden aufgeführt

Nach dem LMEM aus Kapitel 3.19.3.2., haben die Betreuungsarten der diab. SP und der KaD den größten Effekt auf den HbA1c nach Transfer.

Diab. SP und KaD zeichnen sich beide durch am häufigsten 4 pro Jahr wahrgenommenen Sprechstunden und einer im Vergleich zur int. FP und HA

hohen Zahl an durchgeführten Anpassungen des Therapiemanagements aus. Am häufigsten erfolgt dabei eine Änderung des Insulintypes. Die hohe Anzahl an Änderungen des Therapiemanagements kann als Zeichen für eine präzise Einstellung der SWE sowie ein aufmerksames Eingehen auf die Bedürfnisse des Patienten gedeutet werden.

Unterschiede zwischen diab. SP und KaD liegen vor allem in der Anzahl an verordneten stationären Aufenthalten und des Therapieschemas: Die KaD weist von allen Arten der Betreuung den größten Anteil an Patienten auf, die zu Schulungszwecken einen stationären Aufenthalt durchlaufen. Die diab. SP hingegen den geringsten Anteil. Die Ursache für diesen Unterschied ist vermutlich infrastruktureller und ökonomischer Natur: Die diab. SP kann, aufgrund ihres geschulten Personals, Schulungen selbstständig und ambulant durchführen. Die KaD wird Schulungen aufgrund der Lokalisation einerseits, und aus logistischen Gründen andererseits, eher stationär über einen kumulierten Zeitraum anbieten.

Die diab. SP behandelt einen größeren Anteil ihrer Patienten mit einer Insulinpumpe als die KaD. Die KaD hingegen behandelt einen deutlich größeren Anteil ihre Patienten nach dem ICT-Schema, verglichen mit der diab. SP. Diese Verteilung ist erstaunlich, da zu erwarten wäre, dass, aufgrund der näheren Forschungsanbindung einer KaD, dort vermehrt aktuelle, zeitgemäße Therapieschemata (wie z.B. die Insulinpumpe) Anwendung finden. Jedoch gilt letztere Vermutung nur für Ambulanzen die einem Universitätsklinikum angehören, und weniger für Ambulanzen von Kreiskrankenhäusern. In der Tübinger Studie liegen Daten zu 11 Ambulanzen an Universitätskliniken und zu 18 Ambulanzen an Kreiskrankenhäusern vor. Somit ist der Anteil an untersuchten Ambulanzen, die an Kreiskrankenhäusern angegliedert sind, höher. Dies kann als eine Begründung für die oben genannte Verteilung der Therapieschemata zwischen diab. SP und KaDs gesehen werden.

Eine weitere mögliche Erklärung für diese Verteilung ist, dass sich das Verhältnis von Studienteilnehmern zur Anzahl an berücksichtigten diab. SPs zu jenem von Studienteilnehmern zur Anzahl an berücksichtigten KaDs wie folgt unterscheidet: In der Studie wurden insgesamt 224 Patienten berücksichtigt (vgl. Kapitel 2.2.).

Von diesen wurde in 645 Jahresbögen, die Betreuung in einer diab. SP und nur in 164 Jahresbögen, die Betreuung in einer KaD angegeben. Insgesamt wurden 66 verschiedene diab. SPs und 23 verschiedene KaDs berücksichtigt (vgl. Kapitel 3.21.3.1.). Somit verteilen sich die 645 Betreuungen in einer diab. SP auf 66 Praxen (Verhältnis 9.8) und die 164 Betreuungen in einer KaD auf 23 Kliniken (Verhältnis 7.1). Somit finden ca. 10 der Betreuungen in ein und derselben diab. SP und ca. 7 in ein und derselben KaD statt. Mögliche Vorlieben eines Therapiemanagements einer bestimmten Versorgungseinrichtung bzw. eines Arztes, werden daher eher bei den Betreuungen in einer diab. SP sichtbar. Für das oben beschriebene Verhältnis zwischen ICT und Insulinpumpentherapie kann man daher vermuten, dass es unter den 66 untersuchten diab. SPs, Einrichtungen gibt, die eher auf die Therapie mit einer Insulinpumpe setzten, als auf die ICT.

Der starke Effekt der Betreuung in einer KaD oder einer diab. SP auf den HbA1c kann auf die Sprechstundenanzahl und die Anzahl an durchgeführten stationären Aufenthalten zu Schulungszwecken zurückgeführt werden: Zwar ist eine größere Zahl an durchgeführten stationären Aufenthalten sowie wahrgenommenen Sprechstunden mit einer schlechteren SWE verbunden, doch werden diese, wie in Kapitel 4.2.10. und 4.2.11. vermutet, zur Verbesserung der schlechten SWE durchgeführt und bedingen nicht selbst eine schlechte SWE. Diese Annahme wird durch den in Kapitel 3.19. nachgewiesenen positiven Effekt der Betreuung in einer diab. SP und in einer KaD auf den HbA1c unterstützt, denn beide sind durch eine hohe Anzahl an wahrgenommenen Sprechstunden und zu Schulungszwecken durchgeführten, stationären Aufenthalten charakterisiert. Somit kann geschlossen werden, dass diab. SP und KaD, die regelmäßigste und strukturierteste Betreuung unter den untersuchten Arten der Betreuung anbieten und dadurch ihren positiven Effekt auf den HbA1c erhalten.

Ursachen für den negativen Effekt der Betreuung in einer HA oder int. FP (Kapitel 3.19.3.2.) ergeben sich aus nachfolgender Beschreibung: Unter der Betreuung in der HA werden häufig nur 2 pro Jahr wahrgenommene Sprechstunden angegeben. Unter Betreuung in einer HA und in einer int. FP werden, im

Vergleich zur KaD, deutlich weniger stationäre Aufenthalte verordnet, im Vergleich zur diab. SP jedoch mehr. Auch dies kann durch infrastrukturelle Gegebenheiten erklärt werden (vgl. oben): die diab. SP verfügt, wie oben beschrieben, über speziell ausgebildetes Personal für die Diabetes-Schulung. Dieses spezialisiertes diabetologisches Fachpersonal steht in einer int. FP und HA nicht zur Verfügung, weshalb diese ihre Patienten, bei Bedarf einer Schulung, direkt in eine Klinik überweisen müssen.

Unter beiden Arten der Betreuung werden, im Vergleich zur KaD und diab. SP, seltener Änderungen des Therapiemanagements durchgeführt, was auf eine schlechtere Therapieanpassung an die Bedürfnisse und die SWE des Patienten hindeutet.

Abschließend, ist der Transfer in eine KaD oder diab. SP klinisch am besten für die Stoffwechseleinstellung nach Transfer.

4.2.20. Qualität der medizinischen Erwachsenenbetreuung

Bislang bekannte und anerkannte Hindernisse des Transitionsprozesses sind der Umgang mit Eltern und Familie der Patienten [64], die Beendigung einer langjährigen therapeutischen Beziehung zwischen Arzt und Patient, der Mangel an definierten Protokollen für das Management der Transition, sowie Mängel an der Qualität der medizinischen Erwachsenenbetreuung.

Daraus ableitbar ist ein weiterer wichtiger Punkt, der erheblich zur Verbesserung der Transition beitragen kann: Die Optimierung der Betreuungsqualität der Versorgungseinrichtungen der Erwachsenenmedizin sowie deren Anpassung an die Bedürfnisse von Transfer-Patienten.

Die Transition wurde ursprünglich in der Verantwortung der Kinder- und Jugendmedizin gesehen. Diese Ansicht ist jedoch nur teilweise richtig, da die Erwachsenenmedizin mindestens zu gleichen Teilen am Transitionsprozess beteiligt ist und daher eine wichtige Rolle darin einnimmt und ebenso viel Verantwortung für das Gelingen der Transition zu tragen hat (vgl. [16]). Es ist daher wichtig, dass alle, an der Transition beteiligten Versorgungseinrichtungen, zusammen, und zu gleichen Anteilen, den Prozess planen und vorbereiten [16].

Junge Erwachsene fühlen sich in der Erwachsenenmedizin nicht ganzheitlich als Mensch gesehen [39], sind unzufrieden, wenn ihre emotionalen Bedürfnisse verkannt werden [65] und wünschen sich eine stärkere Berücksichtigung und Integration ihrer aktuellen Lebensumstände in die Therapieempfehlungen [72]. Durch dieses, aktuell in der Erwachsenenmedizin mehrheitlich durchgeführte primär sachlich-rationale Betreuungsverhältnis, besteht das Risiko, dass psychosoziale Probleme, die durch den Diabetes bedingt sind, bei Erwachsenen schlechter wahrgenommen und auf diese nicht eingegangen wird. Lotstein et al. (2013) fanden zudem heraus, dass die SWE von Patienten unter Betreuung in der Erwachsenenmedizin schlechter ist als von Patienten unter Betreuung in der Kinder- und Jugendmedizin [49]. Es stellt sich die Frage, woher die schlechtere Einstellung kommt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich der HbA1c signifikant mit steigendem Alter und steigender Dauer nach Transfer verbessert (vgl. Kapitel 3.16.). Das Alter und die damit verbundenen Lebensumstände scheinen somit nicht die Ursache für die schlechte Einstellung nach dem Transfer zu sein. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die schlechtere Einstellung auch durch eine mindere Versorgungsqualität in der Erwachsenenmedizin bedingt ist. Eine Schulung des Personals der Erwachsenenversorgung, sowie eine Optimierung der Versorgungsprozesse darin sollte dringend in Erwägung gezogen werden. Bislang ist bekannt, dass Internisten, die Teil der medizinischen Versorgung Erwachsener sind, Bedenken und Besorgnisse bezgl. des Umgangs mit jungen Patienten mit bereits in der Kindheit manifestierten, chronischen Krankheiten haben [58]. Da die Versorgung in der Erwachsenenmedizin anders organisiert ist als jene der Kinder- und Jugendmedizin (vgl. Kapitel 1.2.1.), sehen sich diese Internisten vor einen unbekanntem Umgang mit den neuen Patienten gestellt. Vor allem sind sie vielfach besorgt bzw. verunsichert [72] über die Reife und Selbstständigkeit, die psychosozialen Bedürfnisse, die Einbindung der Familie in die Therapie, ihre eigene medizinische Kompetenz bezgl. der chronischen Erkrankungen, und den Ablauf der Transition [58]. Diese, in der von Peter et al. (2009) veröffentlichten Studie identifizierten Besorgnisse, unterstreichen, wie dringend nötig eine adäquate Vorbereitung und Anpassung der Versorgungsstrukturen der Erwachsenenmedizin auf die Transfer-Patienten

ist (vgl. [58]). Um jedoch sinnvolle Schulungsprogramme zu erstellen, sind vorerst weitere, statistisch zuverlässige Studien über die medizinische Versorgungsqualität und -infrastruktur von Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen nötig.

4.2.21. Psychische und soziale Faktoren und Transition

Neben den Belastungen, mit denen alle Jugendliche und junge Erwachsene in der Zeit des Erwachsen-Werdens umgehen müssen, sehen sich jene mit Typ 1 Diabetes durch die Transition erhöhten Anforderungen ausgesetzt. Die Transition ist für sie eine Zeit, in welcher das Selbst-Management mit dem Typ 1 Diabetes intensiv erlernt und gefestigt werden muss (vgl. Kapitel 1.2.1., 'Problematik der Transition'). Um die Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes bei der Erfüllung all der, mit der Transition verbundenen Aufgaben emotional zu unterstützen, sollte es einen helfenden Ansprechpartner für sie geben [4, 7]. Wichtig für die Schulung eines solchen ist jedoch eine Evaluation sozialer und emotionaler Faktoren, die den Kurzzeit- sowie Langzeit-Erfolg der Transition beeinflussen. Zu diesem Thema sind bereits Studien ausgewertet und veröffentlicht worden [4, 24, 36, 39], jedoch werden in diesen Arbeiten vor allem die konkret während und mit der Transition assoziierten Emotionen der Jugendlichen und Familien ausgewertet. Eine Langzeitbetrachtung des Einflusses sozialer und emotionaler Faktoren während und vor allem nach der Transition auf deren Erfolg wurde hingegen noch nicht in großem Umfang durchgeführt.

So ist bekannt, dass sich die aktuelle Literatur vorwiegend mit der Vorbereitung auf den Transfer und die Transition beschäftigt. Weitere Forschung ist jedoch nötig, um auch die Zeit nach erfolgtem Transfer in die Erwachsenenmedizin zu beurteilen [30]. Dies ist mit den hier ausgewerteten Studiendaten erstmals im größeren Umfang erfolgt. Die vorhandenen Daten, der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie, erlauben eine solche psychosoziale Langzeituntersuchung: Entsprechend der Erhebungspunkte des Jahresbogens (siehe Anlage 2 und 3), sowie m.H. zahlreicher persönlicher Notizen der Patienten auf oder neben den Jahresbögen, sind Informationen zur sozialen und emotionalen Situation der Patienten direkt und später nach dem Transfer

vorhanden und sollten, in einer weiterführenden Arbeit, ausgewertet werden. Zusammen mit den Ergebnissen der vorangegangenen Studien (siehe oben), könnte eine gezieltere soziale und emotionale Unterstützung der Jugendlichen und jungen Erwachsenen während sowie nach dem Transfer erreicht und bereitgestellt werden.

4.3. Schlussfolgerungen

Mit dieser Arbeit wurden sowohl bereits in der Literatur genannte Ergebnisse bestätigt als auch um weitere ergänzt. Hervorzuheben sind dabei, dass mit zunehmenden Jahren nach Transfer der HbA1c abnimmt und dass die Arten der Betreuung unterschiedliche Einflüsse auf den HbA1c haben.

Für Letzteres wurde gezeigt, dass die Behandlung in einer auf den Diabetes spezialisierten medizinischen Versorgungseinrichtung, nämlich der Klinik-assoziierten Diabetesambulanz oder der diabetologischen Schwerpunktpraxis, einen langfristig positiven Effekt auf den HbA1c nach Transfer hat.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse dieser Studie, kann geschlossen werden, dass der ideale Zeitpunkt für den Transfer auf einer individuellen Basis, in enger Rücksprache und in Einvernehmen mit dem Patienten getroffen werden sollte. Dabei sollten die psychologische Reife und der Wunsch des Patienten besondere Beachtung finden.

Wichtig für den Erfolg der Transition ist vor allem, wie die Patienten in Kindheit und Jugend gelernt haben, den Diabetes in ihr Leben zu integrieren und ihren BZ zuverlässig und gut einzustellen. Das verdeutlicht, wie wichtig eine gute Betreuung und Beratung bereits während der Behandlung durch die Kinder- und Jugendmedizin für das weitere gesundheitliche Leben eines Menschen mit Typ 1 Diabetes ist, und dass die Kinderdiabetologen diesbezüglich eine große Verantwortung tragen.

Es ist wichtig und notwendig, Patienten, die bereits vor dem Transfer einen erhöhten HbA1c aufweisen, zu identifizieren und ihnen eine spezielle Unterstützung während und nach dem Transfer anzubieten.

Eine ideale Therapie für den Typ 1 Diabetes gibt es (zumindest aktuell noch) nicht. Die in dieser Arbeit untersuchten Therapieschemata unterscheiden sich nicht hinsichtlich ihres Langzeit-Effektes auf den HbA1c. Letztlich sind die Therapieschemata nur so gut, wie ihre Anwender sie handhaben. Die Eigenmotivation der Patienten spielt dabei die bedeutendste Rolle. Welches Therapieschema das Beste für den Patienten ist, ist eine individuelle Entscheidung.

Mit steigender Dauer nach Transfer, verringert sich die Inanspruchnahme von Beratung und Betreuung durch medizinische Versorgungseinrichtungen. Ob dieser Effekt tatsächlich negativ für die Stoffwechseleinstellung ist, muss weiterführend untersucht werden.

Die Arbeit bestätigt den seit langem anerkannten Zusammenhang zwischen einer schlechten Stoffwechseleinstellung und einer erhöhten Rate an diabetesbezogenen, notfallbedingten stationären Aufenthalten sowie Folgeerkrankungen. Eine gute SWE während des gesamten Erkrankungszeitraums, d.h. vor, während und nach dem Transfer, ist daher unerlässlich und ist das primäre Ziel der Betreuung von Menschen mit Typ 1 Diabetes von sowohl der Kinder- und Jugend- als auch der Erwachsenenmedizin sein.

Der Aufbau einer stabilen und vertrauensvollen Arzt-Patient Beziehung scheint zum Erreichen dieses Ziels unerlässlich.

4.4. Weiterführende Gedanken und Ausblick

Der Transfer zwischen diabetologischer Betreuung in der Kinder- und Jugendmedizin hin in die Erwachsenenmedizin ist generell mit einer schlechteren SWE assoziiert - unabhängig von der vor dem Transfer erreichten SWE. Um auch in und nach der Transfer-Zeit eine, für die Gesundheit bestmögliche SWE zu erreichen, sollte den Patienten zusätzliche Unterstützung diesbezüglich bereitgestellt werden [49]. Denn viele Patienten empfinden den

Transitionsprozess als unangenehm, und fühlen sich nicht ausreichend darauf vorbereitet [24, 28, 40, 72].

Zur Evaluation des Aufbaus und des Erfolgs eines strukturierten Transitions-Programmes sind weitere, statistisch hochwertige Studien nötig [25, 28, 29]. An den aktuell vorliegenden Studien wird vor allem der Mangel an Kontrollgruppen beklagt [50]. Daher ist es erforderlich, kontrollierte Studien aufzusetzen [29, 64] um Faktoren, welche den Transitionsprozess beeinflussen, identifizieren und deren Einfluss genauer untersuchen zu können [27]. Vor allem Faktoren wie die Kontinuität der Betreuung in der Erwachsenenmedizin, die Vorbereitung auf die Transition und die Intensivierung von Austausch und Kollaboration zwischen Kinder-, Jugend- und Erwachsenenmedizin sollten betrachtet werden [64].

Für den zukünftigen und positiven Umgang mit der Transition, gelten derzeit folgende Empfehlungen (vgl. [40]):

- Etablierung einer guten Kommunikation zwischen den unterschiedlichen, beteiligten Versorgungsanbietern [40],
 - eine team-basierte Herangehensweise [40],
 - Schulung zum Vorgehen während der Transition von sowohl Kinderdiabetologen [1] als auch den Ärzten der Erwachsenenmedizin [58]
 - eine Vorab-Evaluierung der Bereitschaft und krankheitsbezogenen Kompetenz der Patienten, die den Transfer antreten sollen und ggf. Angebot weiterführender Unterstützung und Schulung [40],
 - Identifizierung von psychosozialen Bedürfnissen der Transfer-Patienten [40]
 - Fokussierung auf den Aufbau einer vermehrt psychosozial fokussierten Arzt-Patient-Beziehung in der Erwachsenenmedizin, unter Reduktion deren formalen Charakters [40],
 - ein koordiniertes, geplantes Vorgehen bei der Transition [1, 73]
- und

- die Beibehaltung eines möglichst ähnlichen Betreuungsschema in der Erwachsenenmedizin, so wie es in der Kinder- und Jugendmedizin durchgeführt wird [67, 73].

Eine weitere Empfehlung ist, einen noch vor dem endgültigen Transfer stattfindenden Kontakt mit der späteren Versorgungseinrichtung in der Erwachsenenmedizin zu gewährleisten [45], sowie die Vorbereitungen auf den Transfer mindestens ein Jahr zuvor zu beginnen [62]. Beide Empfehlungen werden bereits in der Diabetes-Ambulanz der Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen umgesetzt.

Das Ziel sollte sein, auch während und nach der Transition, eine gute SWE des Patienten zu erzielen und dadurch Langzeit-Komplikationen vorzubeugen. Jedoch sollte dieses Ziel nicht rein formal und Vorgabengetreu, sondern vielmehr durch eine gesamtheitliche, personalisierte Herangehensweise an die Bedürfnisse des Patienten erreicht werden [73]. Weitere, statistisch aussagekräftige Studien sind zur Konsolidierung und Erweiterung der genannten Empfehlungen nötig.

5. Zusammenfassung

Fragestellung

Mit Erreichen des Erwachsenenalters, wechseln Patienten mit Typ 1 DM von der Versorgungseinrichtung für Kinder/Jugendliche zu einer Versorgungseinrichtung für Erwachsene. Dieser Prozess wird als Transfer bezeichnet. Die Zeit des Transfers steht im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der SWE sowie einer Veränderung des gesundheitsbezogenen Verhaltens. In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen des Transfers auf die SWE sowie auf das für den Diabetes relevante gesundheitliche Verhalten untersucht.

Patienten und Methodik

Es wurden Daten von 224 Patienten ausgewertet. Von diesen lagen jeweils Daten der letzten 6 Monate vor sowie z.Zt. des Transfers vor. Von 190 lagen zudem Daten über mindestens 1 Jahr nach Transfer vor. Die Daten nach Transfer wurden m.H. jährlicher, postalischer Fragebögen erhoben.

Ergebnisse

Der HbA1c der letzten 6 Monate vor Transfer beeinflusst maßgeblich den HbA1c der Zeit nach Transfer. Zwischen Alter und Diabetesdauer z.Zt. des Transfers und der SWE nach Transfer besteht hingegen keine signifikante Korrelation. Der Anlass für den Transfer hat keinen direkten Einfluss auf den HbA1c nach Transfer. Patienten, die auf eigenen Wunsch transferieren, nehmen nach dem Transfer im Mittel mehr Sprechstunden wahr. Das bei Transfer verwendete Therapieschema hat keinen Einfluss auf den HbA1c nach Transfer. Hingegen ist nach Transfer der HbA1c bei Betreuung in einer Diabetesspezialisierten Einrichtung besser als in anderen Versorgungseinrichtungen. Die meisten Praxiswechsel nach Transfer finden in den ersten 3 Jahre statt, danach nimmt die Häufigkeit kontinuierlich ab. Eine höhere Anzahl an Praxiswechseln hat jedoch keinen Einfluss auf die SWE nach Transfer.

Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse dieser Studie, sollte der ideale Zeitpunkt für den Transfer auf einer individuellen Basis erfolgen. Dabei sollten die

psychologische Reife und der Wunsch des Patienten besondere Beachtung finden. Wichtig für den Erfolg der Transition ist, ob die Patienten in Kindheit und Jugend gelernt haben ihre SWE gut einzustellen. Patienten, die bereits vor dem Transfer einen erhöhten HbA1c aufweisen, sollten identifiziert und ihnen eine Unterstützung während und nach dem Transfer angeboten werden. Zudem sollte der Transfer in eine auf Diabetes spezialisierte Versorgungseinrichtung erfolgen.

6. Literaturverzeichnis

1. Agarwal S, Garvey KC, Raymond JK, and Schutta MH. Perspectives on care for young adults with type 1 diabetes transitioning from pediatric to adult health systems: A national survey of pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(7): 524-31.
2. Alassaf A, Gharaibeh L, Grant C, and Punthakee Z. Predictors of type 1 diabetes mellitus outcomes in young adults after transition from pediatric care. *J Diabetes*. 2017; 9(12): 1058-64.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, and Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014; 383(9911): 69-82.
4. Babler E, and Strickland CJ. Moving the Journey Towards Independence: Adolescents Transitioning to Successful Diabetes Self-Management. *J Pediatr Nurs*. 2015; 30(5): 648-60.
5. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019; 42(3): 400-5.
6. Blum RWM, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions: A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health*. 1993; 14(7): 570-6.
7. Bridgett M, Abrahamson G, and Ho J. Transition, It's More Than Just An Event: Supporting Young People With Type 1 Diabetes. *Journal of Pediatric Nursing*. 2015; 30(5): e11-e4.
8. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, Peveler RC, and Neil HAW. Poor Prognosis of Young Adults With Type 1 Diabetes. *A longitudinal study*. 2003; 26(4): 1052-7.
9. Busse FP, Hiermann P, Galler A, Stumvoll M, Wiessner T, Kiess W, et al. Evaluation of patients' opinion and metabolic control after transfer of young adults with type 1 diabetes from a pediatric diabetes clinic to adult care. *Horm Res*. 2007; 67(3): 132-8.
10. Cadario F, Prodam F, Bellone S, Trada M, Binotti M, Trada M, et al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. *Clinical Endocrinology*. 2009; 71(3): 346-50.
11. Callahan ST, Winitzer RF, and Keenan P. Transition from pediatric to adult-oriented health care: a challenge for patients with chronic disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2001; 13(4): 310-6.
12. Carlsen S, Skriverhaug T, Thue G, Cooper JG, Goransson L, Lovaas K, et al. Glycemic control and complications in patients with type 1 diabetes - a registry-based longitudinal study of adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(3): 188-95.
13. Cherubini V. In: Cherubini V, Elleri D, and Zucchini S eds. *Glucose Sensor Use in Children and Adolescents: A Practical Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2020:35-48.
14. Cho YH, Craig ME, and Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15(1): 18-26.

15. Cleff T. *Deskriptive Statistik und Explorative Datenanalyse, Eine computergestützte Einführung mit Excel, SPSS und STATA, Kapitel 33 Boxplot – Erster Einblick in die Verteilung, p 52*. Gabler Verlag, © Springer Fachmedien Wiesbaden; 2015.
16. Colver A, Rapley T, Parr JR, McConachie H, Dovey-Pearce G, Le Couteur A, et al. *Facilitating the transition of young people with long-term conditions through health services from childhood to adulthood: the Transition research programme*. Southampton (UK); 2019.
17. Daneman D. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2006; 367(9513): 847-58.
18. DDG-Arztliche. <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/behandlung/arztliche>. Stand 2020.
19. Delli AJ, and Lernmark Å. *Autoimmune (Type 1) Diabetes*. Academic Press, Elsevier Inc.; 2013.
20. Derr R, Garrett E, Stacy GA, and Saudek CD. Is HbA1c Affected by Glycemic Instability? *Diabetes Care*. 2003; 26(10): 2728-33.
21. Deutschen-Diabetes-Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie Typ-1-Diabetes 2. Auflage, Langfassung. 09.04.2018: 1ff.
22. Dimitropoulos G, Morgan-Maver E, Allemang B, Schraeder K, Scott SD, Pinzon J, et al. Health care stakeholder perspectives regarding the role of a patient navigator during transition to adult care. *BMC Health Serv Res*. 2019; 19(1): 390-400.
23. Farrell K, Fernandez R, Salamonson Y, Griffiths R, and Holmes-Walker DJ. Health outcomes for youth with type 1 diabetes at 18months and 30months post transition from pediatric to adult care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 139: 163-9.
24. Fernandes SM, O'Sullivan-Oliveira J, Landzberg MJ, Khairy P, Melvin P, Sawicki GS, et al. Transition and transfer of adolescents and young adults with pediatric onset chronic disease: The patient and parent perspective. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 2014; 7: 43-51.
25. Findley MK, Cha E, Wong E, and Faulkner MS. A Systematic Review of Transitional Care for Emerging Adults with Diabetes. *Journal of pediatric nursing*. 2015; 30(5): e47-e62.
26. Gallwitz B, and Neu A. Diabetes mellitus at the interface between pediatric and adult medicine. *Internist (Berl)*. 2018; 59(11): 1133-7.
27. Garvey KC, Markowitz JT, and Laffel LMB. Transition to Adult Care for Youth with Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2012; 12(5): 533-41.
28. Garvey KC, Wolpert HA, Rhodes ET, Laffel LM, Kleinman K, Beste MG, et al. Health Care Transition in Patients With Type 1 Diabetes. *Young adult experiences and relationship to glycemic control*. 2012; 35(8): 1716-22.
29. Hanna KM, and Woodward J. The transition from pediatric to adult diabetes care services. *Clin Nurse Spec*. 2013; 27(3): 132-45.
30. Hart LC, Patel-Nguyen SV, Merkle MG, and Jonas DE. An evidence map for interventions addressing transition from pediatric to adult care: A systematic review of systematic reviews. *J Pediatr Nurs*. 2019; 48: 18-34.
31. Helgeson VS, Reynolds KA, Snyder PR, Palladino DK, Becker DJ, Siminerio L, et al. Characterizing the transition from paediatric to adult

- care among emerging adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2013; 30(5): 610-22.
32. Hemmerich W. Einfaktorielle ANOVA: mit Ausreißern umgehen. <https://statistikguru.de/spss/einfaktorielle-anova/mit-ausreissern-umgehen.html>. Aufgerufen April, 2020.
 33. Hemmerich W. StatistikGuru.de. <https://statistikguru.de/>. Updated Version 1.96 Aufgerufen April, 2020.
 34. Herold G, and Herold G. Gerd Herold; 2017a:718-45.
 35. Herold G, and Herold G. Gerd Herold; 2017b:801-17.
 36. Hislop J, Mason H, Parr JR, Vale L, and Colver A. Views of Young People With Chronic Conditions on Transition From Pediatric to Adult Health Services. *Journal of Adolescent Health.* 2016; 59(3): 345-53.
 37. Holmes-Walker DJ, Llewellyn AC, and Farrell K. A transition care programme which improves diabetes control and reduces hospital admission rates in young adults with Type 1 diabetes aged 15–25 years. *Diabetic Medicine.* 2007; 24(7): 764-9.
 38. Ilnat MA, Thorpe JE, and Ceriello A. Hypothesis: the ‘metabolic memory’, the new challenge of diabetes. *Diabetic Medicine.* 2007; 24(6): 582-6.
 39. Iversen E, Kolltveit BH, Hernar I, Martensson J, and Haugstvedt A. Transition from paediatric to adult care: a qualitative study of the experiences of young adults with type 1 diabetes. *Scand J Caring Sci.* 2019; 33(3): 723-30.
 40. Iyengar J, Thomas IH, and Soleimanpour SA. Transition from pediatric to adult care in emerging adults with type 1 diabetes: a blueprint for effective receivership. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019; 5: 3-9.
 41. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabetic Medicine.* 2004; 21(7): 657-65.
 42. Jones SE, and Hamilton S. The missing link: paediatric to adult transition in diabetes services. *British Journal of Nursing.* 2008; 17(13): 842-7.
 43. Kapellen T, Mütter S, Schwandt A, Grulich-Henn J, Schenk B, Schwab K, et al. Transition to adult diabetes care in Germany—High risk for acute complications and declining metabolic control during the transition phase. *Pediatric Diabetes.* 2018; 19(6): 1094-9.
 44. Keller D. Statistik und Beratung. <https://statistik-und-beratung.de/>. Updated 2019 Aufgerufen März & April, 2020.
 45. Kipps S, Bahu T, Ong K, Ackland FM, Brown RS, Fox CT, et al. Current methods of transfer of young people with Type 1 diabetes to adult services. *Diabetic Medicine.* 2002; 19(8): 649-54.
 46. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM, and Group DER. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014; 37(1): 39-43.
 47. Lind M, Odén A, Fahlén M, and Eliasson B. A systematic review of HbA1c variables used in the study of diabetic complications. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2008; 2(4): 282-93.

48. Lind M, Odén A, Fahlén M, and Eliasson B. The true value of HbA1c as a predictor of diabetic complications: simulations of HbA1c variables. *PLoS one*. 2009; 4(2): e4412-e.
49. Lotstein DS, Seid M, Klingensmith G, Case D, Lawrence JM, Pihoker C, et al. Transition From Pediatric to Adult Care for Youth Diagnosed With Type 1 Diabetes in Adolescence. *Pediatrics*. 2013; 131(4): e1062-e70.
50. Lyons SK, Becker DJ, and Helgeson VS. Transfer from pediatric to adult health care: effects on diabetes outcomes. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15(1): 10-7.
51. Nathan DM, and Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care*. 2014; 37(1): 9-16.
52. Neu A, Lösch-Binder M, Eehalt S, Schweizer R, Hub R, and Serra E. Follow-up of Adolescents with Diabetes after Transition from Paediatric to Adult Care: Results of a 10-year Prospective Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118(06): 353-5.
53. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB, and Wuerttemberg tDgB-. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation. *Pediatric Diabetes*. 2003; 4(2): 77-81.
54. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Kehrer M, Hub R, and Ranke MB. Häufigkeit des Diabetes mellitus im Kindesalter in Deutschland Ein epidemiologischer Überblick. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2001; 149(7): 636-40.
55. NIST/SEMATECH. e-Handbook of Statistical Methods. <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>. Updated 30.10.2013 Aufgerufen April, 2020.
56. Parris J. Significantly Statistical Methods - a Free Online Statistics Course with JMP Software. https://www.jmp.com/en_us/academic/ssms.html. Aufgerufen März, 2020.
57. Parris J. Significantly Statistical Methods - a Free Online Statistics Course with JMP Software, Module 2:8 - One Factor Repeated Measures. https://www.jmp.com/en_us/academic/ssms.html#2-8. Aufgerufen März, 2020.
58. Peter NG, Forke CM, Ginsburg KR, and Schwarz DF. Transition From Pediatric to Adult Care: Internist's Perspectives. *Pediatrics*. 2009; 123(2): 417-23.
59. Piper W, and W. P. *Innere Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013a:255-325.
60. Piper W, and W. P. *Innere Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013b:439-507.
61. Pyatak EA, Sequeira PA, Vigen CLP, Weigensberg MJ, Wood JR, Montoya L, et al. Clinical and Psychosocial Outcomes of a Structured Transition Program Among Young Adults With Type 1 Diabetes. *J Adolesc Health*. 2017; 60(2): 212-8.
62. Pyatak EA, Sequeira PA, Whittemore R, Vigen CP, Peters AL, and Weigensberg MJ. Challenges contributing to disrupted transition from

- paediatric to adult diabetes care in young adults with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2014; 31(12): 1615-24.
63. Schwarz J, and Bruderer Enzler H. Methodenberatung. <https://www.methodenberatung.uzh.ch/de.html>. Updated 23.05.2019
Aufgerufen März & April, 2020.
 64. Sheehan AM, While AE, and Coyne I. The experiences and impact of transition from child to adult healthcare services for young people with Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2015; 32(4): 440-58.
 65. Shulman R, Chafe R, and Guttmann A. Transition to Adult Diabetes Care: A Description of Practice in the Ontario Pediatric Diabetes Network. *Can J Diabetes*. 2019; 43(4): 283-9.
 66. Spaic T, Robinson T, Goldbloom E, Gallego P, Hramiak I, Lawson ML, et al. Closing the Gap: Results of the Multicenter Canadian Randomized Controlled Trial of Structured Transition in Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42(6): 1018-26.
 67. Steinbeck KS, Shrewsbury VA, Harvey V, Mikler K, Donaghue KC, Craig ME, et al. A pilot randomized controlled trial of a post-discharge program to support emerging adults with type 1 diabetes mellitus transition from pediatric to adult care. *Pediatric Diabetes*. 2015; 16(8): 634-9.
 68. Stephenson J, Fuller JH, and Group EICS. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1994; 37(3): 278-85.
 69. Toutenburg H, Schomaker M, Wißmann M, and Heumann C. *Arbeitsbuch zur deskriptiven und induktiven Statistik*. Springer-Verlag; 2009.
 70. Viñals C, Quirós C, Giménez M, and Conget I. Real-Life Management and Effectiveness of Insulin Pump with or Without Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2019; 10(3): 929-36.
 71. Walther B. Statistik am PC - Excel, SPSS, R. <https://www.youtube.com/channel/UCK1rZmGakkss0bvnxspzg3g/videos>. 2019/2020.
 72. Weissberg-Benchell J, Wolpert H, and Anderson BJ. Transitioning From Pediatric to Adult Care. *Diabetes Care*. 2007; 30(10): 2441-6.
 73. White M, O'Connell MA, and Cameron FJ. Transition to adult endocrine services: What is achievable? The diabetes perspective. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 29(3): 497-504.
 74. White M, O'Connell MA, and Cameron FJ. Clinic attendance and disengagement of young adults with type 1 diabetes after transition of care from paediatric to adult services (TrACeD): a randomised, open-label, controlled trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2017; 1(4): 274-83.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung Kinderheilkunde III für Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie und Entwicklungsneurologie und Diabetologie unter Betreuung von PD Dr. med. Roland Schweizer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Andreas Neu.

Die Datenerhebung und -sammlung erfolgte durch Frau Martina Loesch-Binder. Erste Auswertungen und Kodierungen erfolgten durch Frau Julia Uber, Diplom Psychologin. An diese knüpfen die in dieser Arbeit vorgestellten Auswertungen an und erweiterten sie.

Sämtliche statistischen Testungen und Auswertung wurden eigenständig von mir entworfen, geplant, überarbeitet und umgesetzt. Dabei wurden die in Kapitel 2.4.4. aufgeführten Quellen genutzt. Bei Fragen bzgl. meiner Auswertungsplanung und-Vorgehensweise, habe ich fachlich-theoretische Beratung beim Institut für Biometrie der med. Fakultät Heidelberg, bei Frau Dr. Regina Brinster, eingeholt. Es fanden insgesamt 3 solcher Beratungsgespräche statt.

PD Dr. med. Schweizer verfasste in Zusammenarbeit mit Julia Uber, Martina-Lösch Binder, Prof. Dr. med. Andreas Neu und mir, Clara Hayn, unter Verwendung der Ergebnisse aus **Kapitel 3.19.** („Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der nach Transfer gewählten Art der Betreuung und dem HbA1c nach Transfer“) und **Kapitel 3.21.** („Charakterisierung der Art der Betreuung“) einen Abstrakt, welcher für die Gemeinsamen Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie und der Dt. Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie im Juni 2021, sowie für den 55. Diabetes Kongress der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) im Mai 2021 eingereicht wurde. Zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Dissertationsschrift liegen beide Veranstaltungen noch in der Zukunft, die Abstrakt-Einreichung ist jedoch bereits erfolgt.

(Fortsetzung zur Erklärung zum Eigenanteil, siehe nächste Seite.)

Reutlingen, den 12.08.2021



Für die Abbildung des Diagramms 3 ‚Boxplot‘ wurde am 23.08.2020 die Genehmigung von © Springer Fachmedien Wiesbaden eingeholt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig, unter Rücksprache mit Dr. med. Roland Schweizer verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

(Ende der Erklärung zum Eigenanteil.)

Reutlingen, den 12.08.2021



Danksagung

Ich danke allen, die meinen Weg akzeptieren. Noch mehr danke ich denen, die ihn würdigen. Am meisten jedoch, danke ich jenen, die mich auf und in diesem Weg unterstützen.

Anlagen

TRANSFER-STUDIE

BASISBOGEN

Persönliche Daten

[Adreßkleber]

Diabetes seit:

Diabeteseinstellung im Jahr vor Transfer

HbA_{1c}-Werte des letzten Jahres: / / /

gHb-Werte des letzten Jahres: / / /

AA (Datum, Befund):

MA (Datum, Befund):

Therapie (CT, ICT, Zahl der Injektionen):

Diabeteseinstellung bei Transfer (Datum:)

Größe (cm):

Gewicht (kg):

Beruf: [] in Ausbildung zu

[] abgeschlossene Berufsausbildung als

Wohnsituation: [] bei Eltern

[] eigene Wohnung/Zimmer

[] ledig

[] verheiratet mit Kindern

Anlaß für Transfer:

[] Wunsch des Patienten [] Akutintervention

[] Initiative des Arztes [] erforderliche Neueinstellung

Anlage 1: Basisbogen

TRANSFER-STUDIE
JAHRES-ERHEBUNGSBOGEN

Persönliche Daten

[Name]

[Straße]

[Ort]

1. Wo findet die diabetologische Betreuung statt?

[Name des Arztes]

[Klinik]

[Straße, Ort]

2. Wie oft finden / fanden Sprechstunden statt?

keine Sprechstunde

monatlich

vierteljährlich

halbjährlich

eigene Angaben: _____

3. Wurde eine Therapieumstellung vorgenommen?

ja nein

wenn ja, in welcher Form:

06/2000 Hub/bg

4. Hat ein stationärer Aufenthalt stattgefunden?

ja nein

wenn ja: zur Neueinstellung
 zur Schulung
 Notfall

5. Aktuelle Diabeteseinstellung:

a) HbA_{1c}: %

b) Gewicht: kg

c) Augenärztlicher Befund:
 normal auffällig weiß nicht

d) Nierenbefund insbesondere Mikroalbuminurie:
 normal auffällig weiß nicht

6. Persönliche Angaben:

Beruf: in Ausbildung zu
 abgeschlossene Berufsausbildung als

Wohnsituation: bei Eltern
 eigene Wohnung/Zimmer

Familienstand: ledig
 verheiratet
 Kinder

06/2000 Hub/bg