

*Retrospektive Analyse von glykämischen Entgleisungen bei Diabetes in
der internistischen Notaufnahme am LKH Universitätsklinikum Graz*

eingereicht von

Monika Cigler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia Mader,

Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Medizinische Universität Graz

Ass. Dr. Verena Schwetz

Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Medizinische Universität Graz

Graz, am 1. 4. 2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.04.2017

Monika Cigler eh

Danksagung

Mein großer Dank gilt meiner Betreuerin, Fr. Ass.Prof. Priv.Doz. Dr. Julia Mader, die für meine Fragen und Probleme zu jeder Tages- und Nachtzeit, auch am Wochenende, immer ein offenes Ohr gehabt hat und mir bei der Erstellung meiner Diplomarbeit immer äußerst verständnisvoll, kompetent, schnell und geduldig zur Seite gestanden ist.

Ich möchte mich auch bei Prof. Priv.Doz. Dr. Harald Sourij recht herzlich bedanken, der mir ebenfalls mit seinen Ratschlägen sehr geholfen hat, sowie beim ganzen Team der Diabetes-Ambulanz.

Mein weiterer Dank gilt meinem Mann und meiner Mutter, die über Jahre hinweg einen Großteil ihrer Zeit der Betreuung unserer drei Kinder geschenkt haben, um mir das Medizinstudium zu ermöglichen.

Zusammenfassung der Diplomarbeit

Einleitung und Fragestellung

Retrospektive Studien aus den USA belegen eine Zunahme hypoglykämiebedingter Einweisungen in Krankenhaus-Notaufnahmen. Hauptursache dafür ist die zunehmende Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie. Ziel dieser Untersuchung war es, die Häufigkeit von Notaufnahmebesuchen aufgrund von Hypoglykämien/Hyperglykämien sowie Ursachen und therapeutische Konsequenzen dieser Akutfälle zu erheben und Veränderungen über die Zeit zu erfassen.

Material und Methoden

In die retrospektive Auswertung wurden alle PatientInnen eingeschlossen, die in den Jahren 2008, 2011 und 2014 in der internistischen Notaufnahme des LKH Universitätsklinikum Graz aufgrund von Hypo- oder Hyperglykämien vorstellig wurden (insgesamt 583 PatientInnen, 298 männlich / 285 weiblich). Die Datenanalyse erfolgte nach elektronischer Datenabfrage aus Medocs und konsekutiver Durchsicht der Patientenakten.

Ergebnisse

Die jährlichen Besuchsfrequenzen aller internistischen Fälle waren 17747 (2008), 18636 (2011) und 20413 (2014). Die Häufigkeit von Notaufnahmezuweisungen aufgrund von schweren Hypo- und Hyperglykämien betrug 2008: 88 (0,5%) /121 (0,68%), n (% aller Fälle); 2011: 71 (0,38%) /101 (0,54%); 2014: 67 (0,33%) /135 (0,66%). Jeweils nach Jahren (2008/2011/2014) aufgeteilt betragen „patientInnenenbezogene“ Ursachen für Notaufnahmebesuche (z.B. Insulindosierungsfehler, Alkohol, Schulungsdefizite, etc.): 31,1%/26,2%/28,7%. Durch Komorbiditäten bedingte Ursachen (Infekt, Steroidtherapie, akutes Nierenversagen etc.) lagen bei 56,9%/61%/56,9%. Die restlichen Fälle waren in erster Linie Diabetes-Neumanifestationen. Eine stationäre Behandlung war in 49,8%/65,1%/56,9% notwendig.

Schlussfolgerungen

Während die Frequenz der hyperglykämiebezogenen Notaufnahmebesuche über die letzten Jahre konstant blieb, kam es in unserem Kollektiv zu einer Abnahme der hypoglykämiebedingten

Besuche. Mögliche Erklärungen dafür sind der Einsatz von neuen antihyperglykämischen Substanzen mit niedrigem Hypoglykämiepotential sowie eine verbesserte Therapieindividualisierung. Jedoch ist zu bedenken dass nicht alle Hyperglykämien, die als Nebenbefund in der Notaufnahme auftreten in dieser Auswertung erfasst wurden.

Abstract

Retrospective analysis of glyceimic disorders in the internal emergency ward of the University Hospital Graz with patients suffering from diabetes mellitus

Objective

Retrospective studies from the United States show a rise in emergency ward visits due to hypoglycemia. The main reason for this appears to be increasingly rigorous glyceimic control.

The objective of the present study was to identify the incidence of emergency ward visits due to hypoglycemia/hyperglycemia and to examine the reasons for the visits over time as well as their therapeutic consequences.

Methods

All patients visiting the internal emergency ward of the University Hospital Graz due to hypo-/hyperglycemia at least once in the years 2008, 2011 or 2014 were included in the study (583 patients in total, 298 males/ 285 females). Data analysis was carried out after an electronic query and consecutive review of patient files.

Results

The total number of visits at the internal emergency ward of the University Hospital Graz was 17,747 (2008), 18,636 (2011) and 20,413 (2014), respectively. The incidences of admission to the internal emergency ward due to severe hypo- or hyperglycemia were as follows: 2008: 88 (0.5%) /121 (0.68%), n (% of all cases); 2011: 71 (0.38%) /101 (0.54%); 2014: 67 (0.33%) /135 (0.66%).

Patient-related causes for the emergency ward visits (preventable causes like insulin dosage errors, alcohol, training deficits) totalled 31.1%/26.2%/28.7% in the years 2008, 2011 and 2014, respectively, whereas comorbidities (infections, steroid therapy, acute kidney insufficiency) were responsible for 56.9%/61%/56.9% of all disorders. The remaining cases were classified as new-onset diabetes. Inpatient treatment was necessary in 49.8%/65.1%/56.9% of all cases.

Consequences

While the frequency of emergency ward visits due to hyperglycemia remained stable over time, we saw a decline in visits due to hypoglycemia in our patients.

Possible explanations include an increased use of new antihyperglycemic agents with reduced risk of hypoglycemia as well as an increase in individualized care.

Of note, not all cases of hyperglycemia were included in this analysis, as in some cases, hyperglycemia was only classified as an additional finding.

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Diplomarbeit die Sprachform des generischen Maskulinums angewendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkprofil von Normalinsulin. Aus: www.diabetes-news.de	17
Abbildung 2: Wirkprofil von NPH-Verzögerungsinsulinen. Aus: www.diabetes-news.de	17
Abbildung 3: Wirkprofil von kurzwirksamen Insulinanaloga. Aus: www.diabetes-news.de	18
Abbildung 4: ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008;358(24):2560-72. The action to control cardiovascular risk in diabetes study group (ACCORD). N Engl J Med 2008;258:2545-59 Veterans Affairs Diabetes Trial in advanced type 2 diabetes (VADT) N Engl J Med 2009;360:129-39	20
Abbildung 5: Haukka J, Hoti F, Erästö P et al. Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2013 Dec;22(12):1326-1335	27
Abbildung 6: Vora J, Cariou B, Evans M, et al. Clinical use of insulin degludec. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2015;109:19-31	28
Abbildung 7: Schopman et al. Leichte und schwere Hypoglykämien bei PatientInnen mit Diabetes Mellitus Typ 2 bei Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2014;30(1)11-22. 2013, John Wiley & Sons, Ltd.	34
Abbildung 8: Betazelle des Pankreas. Aus: www.pharmawiki.ch	35
Abbildung 9: Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. <i>Diabetologia.</i> 2007 Jun;50(6):1148-55.....	38
Abbildung 10: Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. <i>Ann Intern Med.</i> 2011 Apr 19;154(8):554-941	

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	1
Danksagung	2
Zusammenfassung der Diplomarbeit.....	3
Einleitung und Fragestellung.....	3
Material und Methoden.....	3
Ergebnisse	3
Schlussfolgerungen.....	3
Abstract.....	5
Objective	5
Methods	5
Results	5
Consequences	6
Gender Erklärung	7
Abbildungsverzeichnis	8
Inhaltsverzeichnis	9
Abkürzungen und deren Erklärungen.....	12
Einleitung	13
Inzidenz von Hypoglykämien.....	14

Insulin.....	16
Insulinpräparate	16
PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2.....	19
PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1.....	25
Orale Antidiabetika	33
Metformin	33
Sulfonylharnstoffe (SH).....	33
Glinide.....	36
Neue antihyperglykämische Substanzen mit niedrigem Hypoglykämiepotential	36
Hypoglykämien mit „patientInnenbezogenen“ Faktoren und verbesserte Therapieindividualisierung	40
Verbesserte Therapieindividualisierung	41
Material und Methoden	44
Studiendesign und Patientenkollektiv.....	44
Datenquellen:.....	44
Durchführung der Studie:.....	45
Ergebnisse.....	47
Studienteilnehmer – Charakteristik und glykämische Ereignisse	47
Schwere glykämische Entgleisungen mit Bewusstlosigkeit/ Krampfanfall/ Koma:.....	48
PatientInnenhintergründe: Vormedikation.....	49
Vormedikation von PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1:.....	51

PatientInnenbezogene Ursachen bei häufigen Vormedikationen von glykämischen Entgleisungen	54
Diskussion.....	58
Literaturverzeichnis	63

Abkürzungen und deren Erklärungen

BBT	Basis-Bolus-Therapie
BE	Broteinheiten
BOT	basal unterstützte orale Therapie
BZ	Blutzucker
CGM	continuous glucose monitoring (systems)
DM	Diabetes mellitus
DPP4-Hemmer	Hemmer der Dipeptidylpeptidase IV
GLP-1-RA	Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten
IE	Internationale Einheiten (Maßeinheit der Insulinabgabe)
LGS	low glucose suspend, automatische Hypoglykämieabschaltung
MOT	Mischinsulin-unterstützte orale Therapie
ÖDG	Österreichische Diabetesgesellschaft
PLGS	predictive low glucose suspend, vorausschauende Hypoglykämieabschaltung

Einleitung

Laut Zahlen der WHO lebten 2014 weltweit 422 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus (1980: 108 Millionen). 1,5 Millionen davon verstarben 2015 an Diabetes, weitere 2,2 Millionen an einer mit Diabetes in Zusammenhang stehenden Krankheit.

Angesichts dieser Zahlen ist der enorme Aufwand der Pharmaindustrie für Forschungen auf diesem Gebiet verständlich, doch:

„Was uns am Leben erhält, kann uns auch krank machen.“ (Hippokrates von Kos, 460 bis 377 v. Chr.)

Sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien sind bei Diabetes mellitus häufig zu finden. Während in Verbindung mit blutzuckersenkenden Therapien Hyperglykämien nur bei unzureichender oder ausgelassener Dosis auftreten, sind Hypoglykämien die häufigste Arzneimittel-Nebenwirkung, die zu Krankenhausaufenthalten führt. Sie sind potentiell lebensbedrohlich und die Kosten, die mit einer stationären Aufnahme aufgrund von Hypoglykämien verbunden sind, stellen in ihrer Gesamtheit die höchsten Kosten aus dem Bereich des Diabetes dar (1). Hypoglykämien können allerdings auch spontan auftreten, d.h. auch wenn der Patient nicht an Diabetes mellitus leidet (z.B. als direkte Folge eines Insulinoms, Lebersagens etc.)

In Österreich machten die aus Hypoglykämien resultierenden direkten Behandlungskosten (ambulant und stationär) im Jahr 2015 insgesamt 34 Mio. Euro aus (Joanneum Research Graz), wozu noch weitere 15,6 Millionen kommen, rechnet man die Kosten für den Arbeitsentgang mit (1). In anderen Ländern wurden z.T. auch die Kosten pro hypoglykämischem Event erhoben, wobei hier von Durchschnittskosten im Bereich von \$135,50 bis \$1.391 die Rede ist (2).

Inzidenz von Hypoglykämien

Studien aus den USA belegen, dass in der Zeit von 1999 bis 2011 die Zahl der PatientInnen mit Hypoglykämien stark gestiegen ist. Lipska et al. untersuchten 684.404 PatientInnen, die im Zeitraum 1999 bis 2011 wegen Diabetes hospitalisiert wurden (3). Rund 280.000 davon litten an Hyperglykämien, 404.000 an Hypoglykämien. Während die Hyperglykämien im genannten Zeitraum von 114 auf 70 Hospitalisierungen pro 100.000 Personenjahre zurückgingen (38,6%), stiegen die Aufnahmen aufgrund von Hypoglykämien um 11,7% an (von 94 Aufnahmen pro 100.000 Personenjahre im Jahr 1999 auf 105 Aufnahmen/100.000 Personenjahre im Jahr 2011). Dabei zeigte sich auch, dass die Hypoglykämieraten in gewissen Untergruppen weit stärker anstiegen als im gesamten Patientenkollektiv: So war die Hypoglykämierate bei den über 75-Jährigen fast doppelt und bei der afroamerikanischen Bevölkerung sogar vier Mal so hoch. Zurückgeführt werden die steigenden Hypoglykämieraten in erster Linie auf die strengeren antihyperglykämischen Therapien im letzten Jahrzehnt, die praktisch ausschließlich auf die Vermeidung von Hyperglykämien und den damit verbundenen Risiken abzielten. Dass die Hospitalisierungsraten wegen Hypoglykämie bei älteren Menschen um so viel höher waren, hat nach Lipska v.a. zwei Gründe: Auf der einen Seite kommt es in dieser Bevölkerungsgruppe häufiger vor, dass Mahlzeiten nicht richtig eingehalten, Insulinprodukte verwechselt werden (kurz- mit langwirksamem Insulinpräparat) oder die PatientInnen an kognitiven Dysfunktionen leiden. Auf der anderen Seite sind mit dem Alter einhergehende körperliche Veränderungen, Komorbiditäten sowie Polypharmazie auch ursächlich beteiligt. Auf jeden Fall stellen Hypoglykämien das häufigste akute metabolische Ereignis, das zu Hospitalisierungen führt, dar.

Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2007 geht speziell auf Besuche an Notaufnahmen ein und zeigt, dass antihyperglykämische Medikation den Grund für ein Fünftel aller Notaufnahmebesuche darstellen, die aufgrund der Nebenwirkungen von Medikamenten erforderlich wurden (4). Das Problem zeigte sich in den USA so deutlich, dass antihyperglykämische Substanzen im nationalen Aktionsplan 2014 zur Vermeidung von Medikamentennebenwirkungen als eine der Hauptzielklassen definiert wurden (5).

Pathak et al. untersuchten 917.440 Erwachsene mit Diabetes, die in den Jahren 2005 bis 2011 in Behandlung waren (6). Dabei fanden sie schwere Hypoglykämien (definiert als eine Hypoglykämie, die einen Besuch an der Notaufnahme oder einen Spitalsaufenthalt notwendig macht) in 1,4 bis 1,6 Ereignissen pro 100 Personenjahren. Auch in dieser Studie fanden sich höhere Zahlen bei Subgruppen wie etwa älteren PatientInnen, PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz oder kardiovaskulären Erkrankungen.

All diesen Studien ist gemeinsam, dass sie den Hauptverursacher der steigenden Hypoglykämieraten in der zu strengen antihyperglykämischen Therapie der letzten 10-15 Jahre sehen (die durchschnittlichen HbA1c-Werte in Amerika haben sich von 8,2% (66 mmol/mol) im Jahr 1996 auf 7,2% (55 mmol/mol) im Jahr 2006 verringert (7)). So weisen auch viele Studien direkt auf eine potentielle Überbehandlung von Diabetes mellitus bei älteren Menschen hin und stellen etwa die in den letzten zehn Jahren weit verbreitete strenge Behandlung mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen in dieser Bevölkerungsgruppe in Frage (8).

Wie gefährlich sind nun diese Medikamente wirklich in Bezug auf das Hypoglykämierisiko – wie wirken sie und könnte man durch Verwendung anderer oder neuerer Medikamentengruppen bzw. anderer Entwicklungen auf dem Sektor das Risiko minimieren? Oder sollte verstärkt das Augenmerk auf Therapieindividualisierung gelegt werden – welche Möglichkeiten gibt es hier noch? Mit diesen Fragen möchte ich mich im Folgenden beschäftigen.

Insulin

Ziel der Insulintherapie ist die Vermeidung von Hyperglykämien und stellt für PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 eine lebensnotwendige Therapie dar. Zugleich sollen mit dieser Therapie auch mikroangiopathische Komplikationen hintan gehalten werden (Makroangiopathien sind primär durch andere Begleitfaktoren wie beispielsweise Bluthochdruck ausgelöst und können durch eine strengere Blutzuckereinstellung nicht verhindert werden, ihre Koexistenz hat allerdings einen Einfluss auf die Strenge der Therapie). Eine der häufigsten Nebenwirkungen der Insulintherapie stellen – bei inadäquater Dosierung – glykämische Entgleisungen, z.B. Hypoglykämien, dar.

Insulinpräparate

Grundsätzlich stehen für die Insulintherapie folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

Insulin	Wirkungsbeginn (min.)	Wirkmaximum (Peak, h)	Wirkdauer (h)
Normalinsulin	30	1,5 – 3,5	7-8
NPH-Insulin	30-60	4-6	8-14
Kurzwirksame Insulinanaloga	5-15	1-3	3-5
Langwirksame Insulinanaloga	30-60	Flache Wirkkurve	bis zu 24 h
Ultralangwirksame Insulinanaloga (Insulin degludec)		flache Wirkkurve	bis zu 42 h

Tab. 1, aus: (9) Lechleitner, M., Roden, M., Weitgasser, R. et al. Insulintherapie bei Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* (2016) 128 (Suppl2):S54-S61

Normalinsulin

ist kurzwirksames Insulin ohne Zugabe von wirkungsverlängernden Substanzen. Es wurde früher aus Tieren gewonnen, heute verwendet man Humaninsulin, das gewonnen wird, indem mittels rekombinanter DNA das Gen für Insulin in Plasmide kloniert und mittels Gentransfer in Bakterien (*Escherichia Coli*) eingebracht wird.

Die Wirkungskurve von Normalinsulin kann wie folgt beschrieben werden:



Abbildung 1: Wirkprofil von Normalinsulin. Aus: www.diabetes-news.de

Hersteller	Eli-Lilly	NovoNordisk	Sanofi-Aventis
Normalinsulin	Huminsulin Lilly normal	Actrapid	Insuman rapid

Bei NPH-Verzögerungsinsulinen

wird dem Insulin eine wirkungsverlängernde Substanz wie Zink und/oder Neutrales Protein Hagedorn (daher NPH-Insulin) zugesetzt. Aus der getrennten Lösung setzt sich das gebundene Insulin als milchig-trüber Bodensatz ab und muss vor der Injektion durch Schwenken (nicht aber Schütteln) gut durchmischt werden.



Abbildung 2: Wirkprofil von NPH-Verzögerungsinsulinen. Aus: www.diabetes-news.de

Hersteller	Eli-Lilly	NovoNordisk	Sanofi-Aventis
NPH-Verzögerungsinsulin	Huminsulin Lilly basal	Insulatard	Insuman basal

Kurzwirksame Insulinanaloga

Bei Insulinen besteht die Tendenz, dass sich immer sechs Insulinmoleküle zu Hexameren zusammenlagern. Damit Insulin wirksam wird, müssen sich diese Hexamere nach dem Spritzen wieder in der Gewebsflüssigkeit lösen und in einzelne Moleküle zerfallen, damit sie ins Blut aufgenommen werden können (Monomerbildung). Durch Austausch von Aminosäuren im Normalinsulin kann man diesen Zerfall beschleunigen, so dass die Insulinmoleküle/Insulinmonomere schneller ins Blut aufgenommen werden und daher auch schneller wirken können.

Im Jänner 2017 hat NovoNordisk die EU-Zulassung für FiAsp (faster insulin aspart), einer Weiterentwicklung von NovoRapid mit schnellerem Wirkungseintritt, erhalten. Durch Zusatz von Vitamin B3 (mit L-Arginin als Stabilisator) dissoziieren die Hexamere noch schneller in Monomere, so dass FiAsp subkutan bis zwei Minuten vor oder 20 Minuten nach dem Beginn einer Mahlzeit verabreicht werden muss.



Abbildung 3: Wirkprofil von kurzwirksamen Insulinanaloga. Aus: www.diabetes-news.de

Hersteller	Eli-Lilly	NovoNordisk	Sanofi-Aventis
Kurzwirksame Insulinanaloga	Humalog (lispro)	NovoRapid (aspart)	Apidra (glulisin)

Langwirksame Insulinanaloga

In den letzten zehn bis 15 Jahren sind langwirksame Insulinanaloga (als Basalinsuline) wie Insulin glargin aus der Insulintherapie nicht mehr wegzudenken. Ebenfalls durch Austausch von Aminosäuren kann hier erreicht werden, dass der Zerfall der Hexamere und damit die Aufnahme von Insulin ins Blut langsamer erfolgt als normal.

Insulin glargin (Lantus) hat fast dieselbe Primärstruktur wie humanes Insulin, nur werden an einer Position Glycin anstelle von Asparagin und an einer anderen zwei Arginine eingebaut. Dadurch erhält es eine lange Halbwertszeit und eine verlängerte Wirkdauer von 24 Stunden, wobei das äußerst flache und gleichmäßige Wirkprofil einen großen Vorteil darstellt.

Eine noch weitere Verlängerung der Wirkdauer ist z.B. bei Insulin degludec zu sehen, dessen Hauptmechanismus auf dem langsameren Ausdiffundieren von Zink beruht, wodurch es sich aus dem oben beschriebenen Hexamerverband löst. Eine angehängte Fettsäure (Myristinsäure), an der sich das Insulin im Blut an Albumin bindet, verstärkt die Wirkung noch.

Hersteller	Eli-Lilly	NovoNordisk	Sanofi-Aventis
Langwirksame Insulinanaloga	Levemir (detemir),	Abasaglar (biosimilar glargin)	Lantus (glargin), Toujeo (glargin U300)
Ultralangwirksame Insulinanaloga			Tresiba (degludec)

In den letzten Jahren war bei Insulin immer eine Konzentration von 100 I.E./ml üblich. Dies wurde eingeführt, nachdem es häufig zu Verwechslungen und somit zu Dosierungsfehlern kam, als es noch 2 Konzentrationen (40 I.E./ml und 100 I.E./ml) gab. Heute gibt es Insulin glargin auch mit einer Konzentration von 300 I.E./ml (Name: Toujeo), welches durch die veränderte Konzentration eine andere Kinetik aufweist, sodass es sich als langwirksames Insulinanalogon großer Beliebtheit erfreut. Um Dosierungsfehler zu vermeiden, kommt Toujeo in fixen Fertipens (1 IE ist noch immer 1 IE) und kann gar nicht anders als mit diesem Pen verabreicht werden.

PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2

Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2) hängt der Insulinbedarf von der individuellen Restfunktion, also dem Ausmaß der Zerstörung der Betazellen, sowie der Insulinresistenz ab.

Seit der UKPDS-Studie ging man lange Zeit davon aus, dass eine strenge Blutzuckereinstellung das Therapieziel sein müsse, da durch sie mikrovaskuläre Komplikationen besser vermieden werden könnten (10). Aufgrund der ACCORD-Studie im Jahr 2008, die wegen Todesfällen bei strenger – möglicherweise hypoglykämieassoziierten - Blutzuckertherapie abgebrochen werden musste, sowie der VADT-Studie erkannte man jedoch die Vorteile einer differenzierteren,

individualisierten Vorgangsweise. Seitdem wird bei einer Diabetesdauer von mehr als 15 Jahren, bei höherem Lebensalter und bei manifesten kardiovaskulären Erkrankungen und Komorbiditäten der HbA1c-Zielwert höher als früher angesetzt, um das Auftreten von Hypoglykämien zu vermeiden. Die Folgen von Hypoglykämien sind Stürze, Herzrhythmusstörungen (inkl. der aus der Verlängerung der QT-Zeit resultierenden erhöhten Mortalität), Fahrfehler/Unfälle beim Autofahren etc. Insgesamt werden PatientInnen mit rezidivierenden Hypoglykämien ein 40% erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Diabetes mellitus Typ 2 zugeschrieben (11), (12).

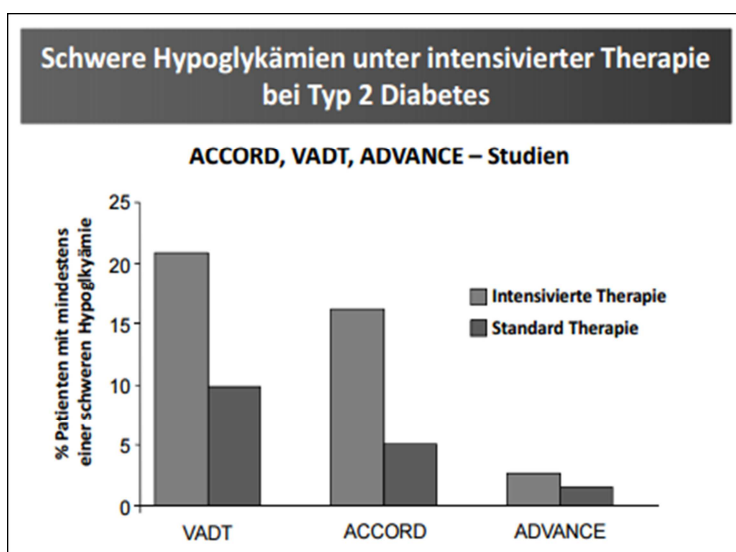


Abbildung 4: ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72. The action to control cardiovascular risk in diabetes study group (ACCORD). *N Engl J Med* 2008;258:2545-59 Veterans Affairs Diabetes Trial in advanced type 2 diabetes (VADT) *N Engl J Med* 2009;360:129-39

Neben anderen Gründen wie Angst vor oftmaligem Spritzen ist somit auch die Angst vor Hypoglykämien ein Hauptgrund für die schlechte Adhärenz bei Insulintherapie, was dazu führt, dass oft erst viel zu spät mit einer Insulintherapie begonnen wird. Dabei zeigt etwa die ORIGIN-Studie, dass gerade eine frühe Insulintherapie (bei Menschen mit grenzwertigen Blutzuckerspiegeln) zu einer signifikant niedrigeren Progression des Prädiabetes führt, wenn die Insulintherapie für 6 Jahre konstant fortgeführt wird (13).

In frühen Stadien von Diabetes mellitus Typ 2 ist das Hypoglykämierisiko gering (die Gegenregulation scheint noch besser zu funktionieren und die notwendigen Glykogenspeicher sind noch nicht so stark entleert). Aufgrund der ORIGIN-Studie wissen wir aber, dass sich bei

späten Stadien das Risiko für Hypoglykämien an das des Diabetes mellitus Typ 1 angleicht. Andere Studien sprechen sogar für zweiwöchige Kurzzeit-Insulintherapien unmittelbar nach Diagnosestellung, da sich bei vielen PatientInnen die Blutzuckerwerte so verbessern, dass sie nach einem Jahr völlig ohne Medikamente auskommen (14).

In der Praxis dauert es jedoch oft sehr lange, bis der Patient mit der vom Arzt/der Ärztin vorgeschlagenen Insulintherapie tatsächlich zufrieden ist. Das liegt einerseits an der an den jeweiligen PatientInnen individualisiert anzupassenden Therapieeinstellung, andererseits jedoch auch am fehlenden Wissen/Interesse der PatientInnen und an den Lebensumständen bzw. –gewohnheiten, die die PatientInnen nicht von heute auf morgen zu ändern gewillt sind. Häufig wird daher gerade bei Diabetes mellitus Typ 2 die Insulintherapie wieder frühzeitig abgebrochen (über 60% innerhalb der ersten 90 Tage) (15).

Doch auch nicht schwere Hypoglykämien (definiert als hypoglykämie Ereignisse, bei denen der Patient nicht auf Hilfe von außen angewiesen ist) haben starke negative Effekte auf das Wohlbefinden der PatientInnen : Eine Erhebung aus dem Jahr 2015 an über 500 PatientInnen (60% Diabetes mellitus Typ 2) aus Österreich beschreibt die Häufigkeit sowie die subjektive Befindlichkeit der PatientInnen im Rahmen dieser Ereignisse (16). Dabei traten bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 durchschnittlich 22 nicht schwere Hypoglykämien auf (im Vergleich dazu: 85 bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1). Die PatientInnen sprachen von starken negativen Effekten auf das körperliche und seelische Wohlbefinden, wobei am häufigsten Müdigkeit/Erschöpfung, eingeschränkte Aufmerksamkeit, Nervosität, Angst, allgemeines Unwohlsein, Verwirrtheit und Übelkeit genannt wurden.

Therapieformen und Abgabemodalitäten bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2

Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 sind alle der weiter oben genannten Insulinpräparate verwendbar, allerdings hängt die Erstattung sehr stark vom jeweiligen Land ab (in Österreich können z.B. Lantus/Toujeo relativ einfach verschrieben werden, sobald es unter NPH zu - vor allem nächtlichen - Hypoglykämien kommt, es ist aber sehr schwierig, für PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 Insulin detemir oder degludec erstattet zu bekommen).

Zusätzlich gibt es noch Mischinsuline, das sind Kombinationspräparate aus kurz- und langwirksamem Insulin, wobei im Präparatenamen der kurzwirksame Anteil des Insulins in Prozent angegeben wird (z.B. Mixtard 30 = Kombination aus 30% kurzwirksamem und 70% langwirksamem Insulin).

Hersteller		Eli-Lily	NovoNordisk	Sanofi-Aventis
Mischinsuline Normalinsulin	mit	Huminsulin Lilly Profil III	Mixtard 30	Insuman Comb 15, Insuman Comb 25, Insuman Comb 50
Mischinsuline Insulinanaloge	mit	Humalog Mix 25, Humalog Mix 50	NovoMix 30, NovoMix 50, NovoMix 70	

Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 gibt es bei voller Insulinpflichtigkeit prinzipiell zwei Therapieformen, die Basis-Bolus-Therapie und die Mischinsulintherapie.

Bei der **Basis-Bolus-Therapie** wird versucht, die Insulinsekretion der normalen Bauchspeicheldrüse zu imitieren, wenn diese es nicht mehr schafft, eine adäquate Insulinsekretion durchzuführen. Basalinsulin (in Form von Verzögerungsinsulinen bzw. lang- und ultralangwirksamen Insulinanaloge) deckt dabei den Grundbedarf ab, der auch im nüchternen Zustand besteht, Bolusinsulin (in Form von Normalinsulin oder kurz- und ultrakurzwirksamen Insulinanaloge) den Bedarf für die Mahlzeiten. Diese Therapieform erfordert einen höheren Aufwand in punkto Zahl der Blutzuckermessungen und Anzahl der Injektionen, auf der anderen Seite lässt sie flexiblere Essgewohnheiten zu und ermöglicht eine bessere glykämische Kontrolle.

Nachdem bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 über längere Zeit die Betazellfunktion noch bis zu einem gewissen Grad erhalten ist und anfangs meist zu viel Insulin sezerniert wird, ist nur in sehr seltenen Fällen eine Basis-Bolus-Therapie gleich von Beginn an notwendig. Die ADA (American Diabetes Association) empfiehlt daher hier einen schrittweisen Einstieg, durch eine BOT (Basalinsulin-unterstützte orale Therapie). Dieser Einstieg wird auch von den meisten PatientInnen akzeptiert und es sind keine abrupten Änderungen der Lebensgewohnheiten des Patienten/der Patientin erforderlich. Die BOT geht davon aus, dass nach Versagen oraler Antidiabetika primär der Nüchternblutzucker für die zu hohen HbA1c-Werte verantwortlich ist. Man beginnt mit einer Injektion täglich (empfohlene Startdosis: 6, 8 oder 12 Einheiten Basalinsulin, je nach Körpergewicht) und versucht dabei, den Nüchternblutzucker im therapeutischen Bereich zu halten, so dass ein häufiges Blutzuckermessen zu Beginn noch nicht erforderlich ist (17). Innerhalb der ersten paar Jahre wird allerdings häufig eine Intensivierung der Therapie (durch eine zusätzliche Injektion zur größten Mahlzeit bzw. Mahlzeit mit der größten postprandialen Blutzucker-Exkursion – als *BOT plus* bezeichnet) notwendig, was daran erkennbar ist, dass sich der HbA1c-Wert verschlechtert (über 7,0% bzw. 53 mmol/mol) obwohl der Nüchternblutzucker noch in der Norm liegt. Hier kommt ein kurzwirksames Insulinanalogon zum Einsatz, welches die postprandialen Blutzuckerspitzen senkt, die beispielsweise bei einem

HbA1c von unter 8,5% (69 mmol/mol) zu nicht weniger als 50% für die hohen Glukosespiegel verantwortlich sind (18). Diese schrittweise Einführung in die Therapie bewirkt eine viel größere Akzeptanz (und damit verbunden Adhärenz) unter den PatientInnen als eine sofortige Insulintherapie mit mehreren Injektionen täglich. Eine weitere Intensivierung wäre dann eine reine Basis-Bolus-Therapie mit zusätzlichen Injektionen zu allen Mahlzeiten.

Bei der **Mischinsulintherapie** wird ein Mischinsulin in festgesetzter Dosis meist zwei Mal täglich (üblicherweise in der Früh und am Abend) injiziert. Diese Methode eignet sich für Personen mit sehr regelmäßigen Tagesabläufen, für alte Personen oder PatientInnen, die sich aufgrund fehlender kognitiven Fähigkeiten oder aus anderen Gründen nicht für eine Basis-Bolus-Therapie eignen oder diese ablehnen.

Die Frage, für welche Insulintherapie man sich im jeweiligen Fall entscheiden soll, ist nur durch ein Gespräch mit dem Patienten/der Patientin beantwortbar, in dem seine Lebensgewohnheiten erfasst werden müssen (19). In die Entscheidung fallen Faktoren wie z.B. die Regelmäßigkeit des Lebensstils des Patienten/der Patientin (Werden Mahlzeiten – z.B. Frühstück - ausgelassen? Hat der Patient/die Patientin einen regelmäßigen Tagesablauf oder gestaltet sich jeder Tag anders?). Ebenso ist es wesentlich, den Patienten/die Patientin richtig einzuschätzen: Weist er die Fähigkeiten für eine Basis-Bolus-Therapie auf? Ist er bereit, sich mit seiner Krankheit zu beschäftigen und häufigere Messungen und Injektionen zu akzeptieren? Oder möchte er lieber nur einen Insulinpen verwenden, um Verwechslungen zu vermeiden? Die oben erwähnte Studie zeigt, dass die Zahl jener PatientInnen, die mit Hypoglykämien an eine Notaufnahme kommen, sehr stark davon abhängig ist, inwieweit Therapiefehler dieser Art vermieden werden können.

Der Arzt/die Ärztin muss auch entscheiden, ob der Patient für eine Insulinselbsttitration geeignet scheint, (Sehr häufig wird bei Basalinsulin allein sowie bei Mischinsulin ein fixes Schema ohne Titration durch den Patienten/die Patientin gewählt: Blutzuckerwert am Abend bestimmt abendliche Insulindosis, morgendlicher Blutzucker bestimmt die Insulindosis in der Früh).

Bei der Insulinselbsttitration unterscheidet man zwischen einer *akuten* Anpassung an den jeweiligen Blutzucker, wie das etwa bei der Basis-Bolus-Therapie geschieht, und der Treat-to-Target-Titration (geführte Titration), bei der der Patient alle paar Tage eine Titration durchführt, die sich an einem Mittelwert der vergangenen Tage orientiert, nicht aber am aktuellen Blutzucker (z.B. bei Basalinsulin oder Mischinsulin, siehe Abb. unten).

Bei abendlicher Gabe von Insulatard/Lantus wird so der Morgenwert angepasst, das morgendliche kurzwirksame Insulin/morgendliche Mischinsulin wird am Mittagwert angepasst

und die Insulindosis zu Mittag (Bolus/Mischinsulin) anhand des Wertes vor dem Abendessen.

Nachdem es unmöglich ist, dass der Arzt/die Ärztin die Therapie des Patienten/der Patientin 24 Stunden am Tag überwacht und anpasst, fällt hier mehr als bei allen anderen Erkrankungen dem Patienten/ der Patientin eine maßgebliche Rolle zu, was Selbstmanagement der Krankheit und Empowerment betrifft. Dass dies durchaus zu positiven Ergebnissen führt, zeigt die ATLANTUS-Studie, die an 5.000 PatientInnen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt wurde. Hier wurde Titration durch den Patienten/die Patientin mit vom Arzt/von der Ärztin durchgeführter Titration einander gegenübergestellt. Die Titration durch die Patienten/die Patientin führte dabei zu niedrigeren Nüchternblutzuckerwerten/HbA1c-Werten bei hohen Insulindosen und zu einer niedrigen Inzidenz schwerer Hypoglykämien (20).

Wie war der jeweils niedrigste Blutzucker-Wert in den letzten 3 Tagen?

Vor dem Frühstück		Blutzucker-Ziel: von 110 mg/dl bis 130 mg/dl			
Niedrigster Blutzucker-Wert:		unter 70 mg/dl	unter Ziel	im Ziel	über Ziel
Anpassung der NovoMix®-Abenddosis:		-4 E	-2 E	bleibt gleich	+2 E

Vor dem Abendessen		Blutzucker-Ziel: von 110 mg/dl bis 130 mg/dl			
Niedrigster Blutzucker-Wert:		unter 70 mg/dl	unter Ziel	im Ziel	über Ziel
Anpassung der NovoMix®-Morgendosis:		-4 E	-2 E	bleibt gleich	+2 E

Dosisanpassung jeden: Sonntag

changing diabetes | Novo Nordisk Pharma GmbH | Operring 3 · 1010 Wien - kostenfreie Tel.Nr.: 0800 008 009 - E-Mail: kundenservice@novonordisk.com | novo nordisk

Abbildung 5: Tatschl C. Journal für Klin. Endokrinologie und Stoffwechsel 2013;6(3):45-46

PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1

PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (DM 1) brauchen aufgrund der Destruktion der Betazellen immer eine exogene Insulinzufuhr.

Therapieformen und Abgabemodalitäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Zum Unterschied von PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 wird fast ausschließlich Basal/Bolusinsulin verwendet, nur in seltenen Fällen gibt es Ausnahmen (in frühen Stadien kann es vorkommen, dass Bolusinsulin allein verwendet wird; in sozial schwächeren Regionen, bei PatientInnen in hohem Alter bzw. bei sonstiger kognitiver Einschränkung kommt manchmal Mischinsulin zum Einsatz). Als Abgabemodalitäten finden sich neben der konventionellen Insulinabgabe mittels Pen in den letzten Jahren zunehmend Insulinpumpen, manchmal auch in Verwendung in Kombination mit CGM-Systemen (continuous glucose monitoring systems).

Diabetes mellitus Typ 1 wird in zunehmend jüngerem Alter diagnostiziert, so dass aufgrund der noch langen Lebenserwartung der HbA1c-Zielwert meist relativ niedrig gewählt wird. Allerdings stellt das Auftreten von Hypoglykämien in diesem Zusammenhang eine nicht unbeträchtliche Gefahr dar, von denen noch vor fünfzehn Jahren laut Studien 90% aller PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 betroffen waren (21). Eine der wenigen rezenten Studien zu diesem Thema, eine Studie aus Dänemark, untersuchte die Inzidenz von Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien an über 17.000 dänischen PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 in den Jahren 2006 bis 2012 und fand eine kontinuierlich sinkende Inzidenzrate bei Hypoglykämien, worin sich möglicherweise auch die neuen, verbesserten Therapiemöglichkeiten und Abgabemodalitäten widerspiegeln, weshalb diese im Folgenden etwas näher beleuchtet werden sollen (22).

Basalinsuline und Hypoglykämien

In punkto Hypoglykämien zeigte bereits Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulin in Studien aus dem Jahr 2003 eine signifikante Reduktion von nächtlichen Hypoglykämien sowie Hypoglykämien im allgemeinen (23). Man ging daher von der Vermutung aus, dass ultralangwirksame Basalinsuline mit noch flacherer Wirkkurve (Insulin glargin 300, degludec) in Bezug auf Hypoglykämien einen Vorteil haben könnten. Die EDITION-Studien u.a. zeigten tatsächlich bei gleicher Effektivität und Sicherheit eine 10%ige absolute Abnahme nächtlicher Hypoglykämien bei Insulin glargin U300 im Vergleich zu Insulin glargin U100 sowie geringere intraindividuelle Schwankungen der Wirkung und eine stabilere Blutzuckerkontrolle bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (24), Abb. s.u. Außerdem hat die flachere Wirkkurve

den Vorteil, dass das Insulin zeitmäßig flexibler gespritzt werden kann, was für PatientInnen, die im Arbeitsleben stehen, oft ein großer Vorteil sein kann.

Abnahme nächtlicher Hypoglykämien um 10% bei Insulin glargin U300 im Vergleich zu U100:

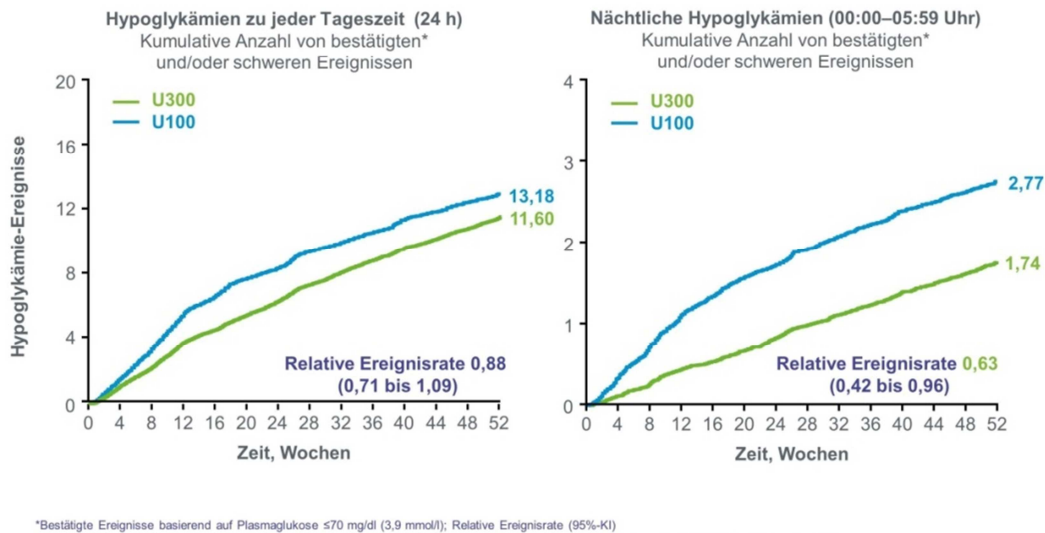


Abbildung 6: Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M. et al. New insulin Glargin 300 Units/ml versus Glargine 100 Units/ml, in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: Glucose controls and hypoglycemia in a 6-months randomized control trial (EDITION1). *Diabetes Care*.2014;37:2755-62

Auch bzgl. Insulin detemir konnte in einer finnischen Studie die Überlegenheit langwirksamer Insulinanaloge auf das Hypoglykämierisiko belegt werden (25). In dieser Studie, die retrospektiv über 75.000 PatientInnen aus dem finnischen Diabetesregister untersuchte, wurde die Inzidenz von Krankenhausaufenthalten/ambulanten Besuchen aufgrund von Hypoglykämien einerseits sowie das Risiko für hypoglykämisches Koma andererseits bei PatientInnen, die langwirksame Insulinanaloge (Insulin detemir) verwendeten, verglichen mit PatientInnen mit NPH-Insulin und Insulin glargin. Die Inzidenz von Krankenhausaufenthalten/ambulanten Besuchen war bei Insulin detemir um 21,7% niedriger als bei NPH-Insulin, das Risiko für hypoglykämisches Koma sogar um 36,3%.

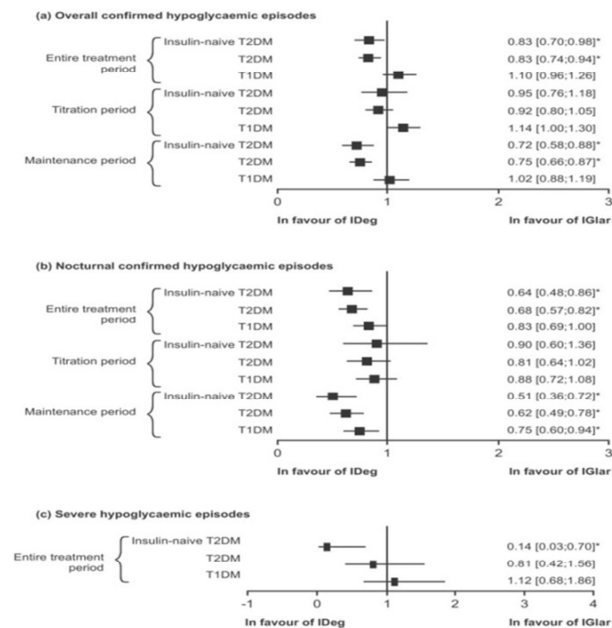
Evaluation of the incidence and risk of **hypoglycemic coma** associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes:
a Finnish register linkage study
(Haukka et al, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013)

- 75 682 insulin naive patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus
- NPH insulin, insulin glargine or insulin detemir
- Finland 2000-2009
- versus NPH insulin the adjusted risk for healthcare visits due to **hypoglycaemia** was
 - 21.7% (95% CI 9.6-32.1%; $p < 0.001$) lower for insulin detemir
 - 9.9% (95% CI 1.5-17.6%; $p = 0.022$) lower for insulin glargine
- risk for **hypoglycemic coma recurrence** was
 - 36.3% lower for insulin detemir
 - 9.5% lower for insulin glargine

Abbildung 5: Haukka J, Hoti F, Erästö P et al. Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Dec;22(12):1326-1335

2015 untersuchten Vora et al. die Inzidenz von Hypoglykämien bei PatientInnen, denen Insulin degludec, ein ultralangwirksames Insulinanalogon (Halbwertszeit 25 h, Wirkdauer 42 h), verabreicht wurde, und erkannten dabei, dass Insulin degludec insbesondere die nächtlichen Hypoglykämien um 17 bis 36% im Vergleich zu Insulin glargin reduzierte (26). Es kann daher zeitlich recht flexibel verabreicht werden und eignet sich insbesondere für PatientInnen, die mit anderen Basalinsulinanaloga insbesondere in den frühen Morgenstunden wiederkehrende Hypoglykämien haben oder einen sehr unregelmäßigen Tag-Nacht-Zyklus aufweisen (SchichtarbeiterInnen, Ärzte/Ärztinnen, Pflegepersonal, Flugpersonal etc.). Allerdings hat sich bei schweren Hypoglykämien bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 keine Verbesserung im Vergleich zu Insulin glargin gezeigt (siehe folgende Abbildung):

Clinical use of insulin degludec (Vora et al., Diabetes Res and Clin Pract 2015)



Hypoglycaemia rate ratio in subjects with type 1 (T1DM) and type 2 (T2DM) diabetes receiving insulin degludec (IDeg) or insulin glargine (IGlar). Data presented are estimated rate ratios (IDeg/IGlar) with 95% confidence intervals

Abbildung 6: Vora J, Cariou B, Evans M, et al. Clinical use of insulin degludec. Diabetes Res Clin Pract.2015;109:19-31

Verwendung von Insulinpumpen und neuere Entwicklungen (27)

Gerade bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 kommen in letzter Zeit immer häufiger Insulinpumpen oder Insulinpumpen mit CGM-Systemen (kontinuierlich messenden Glukosesensoren) zum Einsatz.

Die Insulinpumpe imitiert die physiologische Insulinfreisetzung: Sie verabreicht eine vom Patienten/von der Patientin, vom Arzt/von der Ärztin oder vom Diabetesberater/der Diabetesberaterin vordefinierte Basalrate sowie Boli zu den Mahlzeiten bzw. je nach Bedarf. Zum Unterschied zur Basis-Bolus-Therapie mittels Insulinpen enthält die Insulinpumpe allerdings üblicherweise lediglich ein kurzwirksames Insulin(-analogon), welches kontinuierlich ins subkutane Fettgewebe abgegeben wird. Der Patient kann die abgegebene Basalrate selbst erhöhen (je nach Aktivität bzw. Gesundheitszustand) oder auch verringern (z.B. bei sportlicher Tätigkeit etc.). Die Basalrate kann halbstündlich eingestellt werden, wobei eine Assoziation

besteht zwischen hoch variablen Basalraten und schlechterer Blutzuckereinstellung, schweren Hypoglykämien, hypoglykämischem Koma und Mikroalbuminurie (28).

Prinzipiell unterscheidet man bei den Insulinpumpen zwei Arten (29)

Die **konventionellen Insulinpumpen** funktionieren über einen Schlauch, an dessen Ende eine Kanüle im subkutanen Fettgewebe liegt, über welche das kurzwirksame Insulin kontinuierlich als Basalrate ins Unterhautfettgewebe abgegeben wird, was der Basalinsulindosis entspricht. Zusätzlich kann bei Bedarf auf Knopfdruck ein entsprechender Insulinbolus abgegeben werden (z.B. Medtronic 640G, Roche Accu Check Insight, Animas etc.).

Bei der **Insulin-Patch-Pumpe** hingegen wird die Pumpe selbst (Patch) auf die Haut geklebt und die Insulinabgabe erfolgt durch eine direkt mit dem Patch in Verbindung stehende Kanüle ohne Schlauch.

Die Steuerung der Pumpen kann mittels Fernbedienung erfolgen (z.B. OmniPod, Roche Insight etc.)

Indikationen für die Insulinpumpentherapie sind laut Leitlinien der ÖDG Neigung zu Hypoglykämien, Hypowahrnehmungsstörungen, Dawn-Phänomen, Kinderwunsch/Schwangerschaft, diabetische PNP, ausgeprägte Insulinresistenz, Wunsch nach flexibler Lebensgestaltung (Sport, Schichtarbeit).

Sehr viele Insulinpumpenträger sind Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1. Kinder bewegen sich viel und essen oft unregelmäßig. Sie haben häufig einen geringen Insulinbedarf, zeigen jedoch– insbesondere im Wachstum – häufig ein Dawn-Phänomen. Aus diesem Grund wird die Insulinpumpe besonders in folgenden Fällen empfohlen: Kinder im Vorschulalter, ausgeprägtes Dawn-Phänomen, HbA1c-Werte außerhalb des Zielbereichs, Häufung schwerer Hypoglykämien, Einschränkung der Lebensqualität, Nadelphobie (30).

Moderne Pumpen haben auch einige Sonderfunktionen, wie z.B.

- Automatische Bolusrechner: Nach Eingabe der patientInnenenspezifischen Charakteristika wie z.B. Korrekturfaktor, IE/BE-Verhältnis, BZ-Zielbereich und Insulinwirkdauer erhält der Patient einen Insulindosisvorschlag unter Berücksichtigung des aktuellen BZ-Wertes und der Proteinheiten der geplanten Mahlzeit.
- Verschiedene Bolustypen: Diese haben abhängig vom Pumpenhersteller verschiedene Namen. Beispielsweise gibt es den „dualen Bolus“. Dabei wird der Bolus nicht zu 100% sofort

abgegeben, sondern nur ein Teil gleich, der Rest z.B. erst über die nächsten 2-3 Stunden verteilt. Diese Bolusart ist vor allem für fettreiche Mahlzeiten geeignet.

- Jetlag-Management für Urlaub/Reisetätigkeit: Auf die aufgrund von Fernreisen notwendige Basalratenänderung kann durch Programmierung unterschiedlicher Basalratenprofile und die einfache Möglichkeit der Basalratenumstellung schnell eingegangen werden.
- Temporäre Basalraten: abhängig vom Gesundheitsstatus (Infektion, Cortisoneinnahme, Menstruation) sowie der sportlichen Aktivität oder auch Arbeitstag vs. Feiertag/Wochenende kann man die vorprogrammierte Basalrate entsprechend dem aktuellen Bedarf prozentuell erhöhen/reduzieren.

Eine Studie mit schwedischen Registerdaten zeigte, dass die Insulinpumpentherapie im Vergleich zur Therapie mit Insulinpen Herzinfarkte, tödliche kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität signifikant reduziert (31). Der Autor führt das in erster Linie auf die reduzierte Zahl schwerer hypoglykämischer Events zurück. Wenn bei Insulinpumpen Entgleisungen auftreten, so ist das in den meisten Fällen auf Fehlberechnungen bzw. Bedienungsfehler des Patienten/der Patientin zurückzuführen. In seltenen Fällen können auch technische Probleme wie Herausrutschen oder Okklusion des Katheters bzw. Diskonnektion des Schlauchs Hyperglykämien bzw. Ketoazidosen verursachen, Hypoglykämien treten meist nur dann auf, wenn versehentlich Bolusinsulin gegeben wird oder eine zu hohe Basalrate einprogrammiert ist bzw. keine Anpassung bei Sport erfolgt.

CGM-Systeme (kontinuierlich messende Glukosesensoren) (32)

Hier wird mit Hilfe des Enzyms Glukoseoxydase eine biochemische Reaktion in ein elektrisches Signal umgewandelt. Anstelle der Blutglukose wird die – um etwa 10 - 20 min. trägere – interstitielle Glukose gemessen, welche sehr gut mit der Blutglukose korreliert.

Von diesen Systemen profitieren in erster Linie PatientInnen, die häufig an nächtlichen Hypoglykämien leiden oder PatientInnen mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen.

Einerseits können CGM-Systeme zur *Diagnostik* eingesetzt werden. Der Patient verwendet das (verblindete) CGM-System über den Zeitraum von ca. einer Woche zu Hause und der Sensor erfasst die Glukosewerte im Alltag, Tag und Nacht. So werden beispielsweise nächtliche Hypoglykämien ebenso wie frühmorgendliche Hyperglykämien erkannt, was auf der einen Seite wichtig für z.B. eine Anpassung der Basalrate ist, auf der anderen Seite aber auch in psychologischer Hinsicht viel bewirken kann, weil es dem Patienten/der Patientin

Blutzuckerentgleisungen schwarz auf weiß präsentieren kann, die er/sie sich ansonsten wahrzunehmen geweigert hat.

In der *therapeutischen Anwendung* sehen die PatientInnen die aktuellen Glukosewerte kontinuierlich und können darauf reagieren. Da 50% aller Hypoglykämien bei Diabetes mellitus gar nicht erkannt werden, v.a. wenn sie nachts auftreten, tragen neue Funktionen bei der Verwendung der sensorunterstützten Pumpentherapie (SAP, Sensor augmented pump, Verwendung von Pumpe und Sensor) wie automatische **Hypoglykämieabschaltung (low glucose suspend, LGS**, z.B. Medtronic Paradigm Veo) massiv zu einer Verringerung der Hypoglykämien bei. Dabei wird eine Untergrenze definiert, sinkt der Gewebszucker unter diesen Wert, kommt es nach Alarmierung zu einer automatischen Abschaltung der Basalrate für den Zeitraum von zwei Stunden. Der Patient kann natürlich, sollte es sich um einen falschen Alarm handeln, die Unterbrechung jederzeit selbständig wieder beenden.

Aktuell gibt es auch schon Systeme mit prädiktiver Hypoglykämieabschaltung, wo die Insulinzufuhr vor Erreichen des Hypos abhängig von der Geschwindigkeit der Glukoseänderung automatisch vor dem Ereignis abgebrochen wird. Erwähnenswert ist hier die Medtronic 640 G, bei der ein als SmartGuard bezeichnetes System auf der Grundlage der vom Sensor gemessenen Glukosewerte im voraus berechnet, wann ein (zuvor definierter) niedriger Zuckerspiegel erreicht wird (predictive low glucose suspend, PLGS). Daraufhin wird die Insulinzufuhr für maximal zwei Stunden (oder bis der Glukosewert wieder eine bestimmte Schwelle überschritten hat) automatisch angehalten, wobei der Patient diese automatische Abschaltung jederzeit unterbrechen kann. Probleme hat das System nur noch bei sehr schnell abfallenden Glukosewerten (z.B. bei zu viel Insulin, wie etwa bei Pumpen einer zu großen Bolusmenge). Insgesamt funktioniert das System aber sehr gut und wird von den PatientInnen auch gut angenommen (33).

Eine Weiterentwicklung hiervon ist Medtronic 670 G, das ab Frühsommer 2017 (allerdings nur in den USA) auf den Markt kommen sol. Es handelt sich hierbei um das einzige weltweit zugelassene Hybrid-Closed-Loop-System (eine Vorstufe zu einem geschlossenen System zur Insulinversorgung), bei dem zum Unterschied zu den SAPs die Basalrate auch bei Hyperglykämie entsprechend angepasst (erhöht) oder reduziert (drohende Hypoglykämie) wird. Ganz ohne Mithilfe durch den Patienten/die Patientin geht es allerdings auch hier noch nicht – der Patient/die Patientin muss die Kohlenhydrate angeben, die er/sie zu den Mahlzeiten zu sich nimmt, Sensor und Infusionsset müssen regelmäßig gewechselt werden, und das CGM-System muss zweimal täglich über eine Blutzuckermessung kalibriert werden.

Welchen Einfluss haben CGM-Systeme und deren Weiterentwicklungen nun aber auf die Inzidenz von Blutzuckerentgleisungen?

Bei der ASPIRE-Studie (34) wurden 247 PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit vorbestehenden nächtlichen Hypoglykämien in zwei Gruppen geteilt und drei Monate lang beobachtet. Die eine Gruppe erhielt sensorunterstützte Insulinpumpentherapie (CGM) mit integrierter automatischer Basalraten-Abschaltung. Die andere Gruppe verwendete ebenso sensorunterstützte Insulinpumpentherapie, aber ohne Abschaltfunktion. Es stellte sich heraus, dass nächtliche Hypoglykämien in der Gruppe mit der automatischen Basalraten-Abschaltfunktion um 31,8% seltener auftraten als in der Kontrollgruppe.

Des Weiteren zeigen mehrere Studien eine bessere dauerhafte Senkung des HbA1c-Wertes unter Verwendung von sensorunterstützter Pumpentherapie, wobei die Werte aber sofort wieder ansteigen, wenn die Sensorverwendung wieder beendet wird (35), (36)).

Die Häufigkeit von Hypoglykämien wird allerdings auch massiv reduziert durch das veränderte Verhalten der PatientInnen unter Verwendung von CGM. Die PatientInnen adaptieren ihre Basalrate häufiger, die Basalinsulinabgabe wird häufiger unterbrochen, und es wird insgesamt weniger Basisinsulin, dafür mehr Bolusinsulin verabreicht.

Eine amerikanische Studie von Foster an mehr als 17.000 PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigt, dass die CGM-Systeme auch bei der Verwendung von Insulinpens zu deutlich verbesserten Einstellungen und annähernd gleichen HbA1c-Werten wie bei Pumpenbenutzern führen (37). Zum gleichen Ergebnis waren auch Beck et al. in einer Studie mit PatientInnen mit gut eingestelltem Diabetes mellitus Typ 1 gekommen (38). Neuere Studien wie etwa die GOLD-Studie und die DIAMOND-Studie zeigen verminderte HbA1c-Werte für PatientInnen mit Insulinpens, die Gebrauch von CGM-Systemen machten, im Vergleich zu PatientInnen mit konventioneller Insulintherapie. Darüber hinaus gab es in der CGM-Gruppe auch weit weniger Hypoglykämien als in der Vergleichsgruppe. Allerdings fehlen hier noch Studien bezüglich der Anwendbarkeit des Systems auf PatientInnen mit Diabetes 2 sowie der Langzeitwirkung dieser CGM-Systeme bei Pen-Usern.

Orale Antidiabetika

Metformin

Metformin gehört zur Gruppe der Biguanide und wirkt in erster Linie durch eine Verminderung der Glukoseproduktion in der Leber und eine verbesserte Verwertung von Glukose in der Peripherie.

Metformin ist das weltweit am häufigsten verabreichte orale Antidiabetikum und wird laut Leitlinien immer als First line Therapie eingesetzt. Seine Vormachtstellung gründet sich in erster Linie durch die UKPDS-Studie, die eine Senkung des HbA1C um durchschnittlich 0,6 % (ohne Steigerung der Insulinsekretion) zeigte sowie eine Verringerung des Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Diabetes mellitus Typ 2 (39), (40). Da die Insulinsekretion nicht gesteigert wird, kommt es auch nicht zum Auftreten von Hypoglykämien. Wird Metformin abgesetzt, dann geschieht das meist aufgrund unerwünschter Wirkungen im Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen) und Geschmacksstörungen.

Sulfonylharnstoffe (SH)

Die Wirkung der seit über 50 Jahren in Verwendung befindlichen Sulfonylharnstoffe (SH) beruht auf einer Anregung der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas. Die Kombination von Sulfonylharnstoffen der zweiten Generation (Glipizid, Glibenclamid, Glimepirid und Gliclazid) mit Metformin stellt auch heute noch in Asien und Südamerika die häufigste Kombination von oralen Antidiabetika dar. In Europa/Amerika hingegen werden die SH in ihrer Kombination mit Metformin zunehmend von neueren Substanzen (DPP4-Inhibitoren, SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Analoga) abgelöst, weil die Sulfonylharnstoffe stark in Verruf stehen, Hypoglykämien auszulösen.

Doch bereits 2004 zeigten Schernthaner et al. in der großen europäischen GUIDE-Studie, dass die Sulfonylharnstoffe differenziert zu betrachten sind (41). Die GUIDE-Studie zeigte nämlich, dass das neuere SH Gliclazid MR den Blutzucker in Bezug auf den HbA1c genauso effektiv senken kann wie das davor am häufigsten verwendete Glimepirid, aber weit weniger Hypoglykämien auftraten (3,7% bei Gliclazid MR im Vergleich zu 8,9% bei Glimepirid).

Eine arabische Studie von Al Sifri et al. aus dem Jahr 2011, die an über 1000 PatientInnen das Hypoglykämierisiko bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Fastenmonat Ramadan untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass Gliclazid MR und der DPP4-Hemmer Sitagliptin in Bezug auf ihr Hypoglykämierisiko sogar annähernd vergleichbar sind (42).

Auch die ADVANCE-Studie (43), bei der in erster Linie Gliclazid MR verwendet wurde, zeigte ein viel niedrigeres Auftreten von Hypoglykämien als bei früheren Studien wie z.B. der ACCORD-Studie, wo andere Sulfonylharnstoffe verwendet worden waren (44).

Das folgende Beispiel stammt aus einer Metaanalyse und systematischem Review von Schopman et al (45).

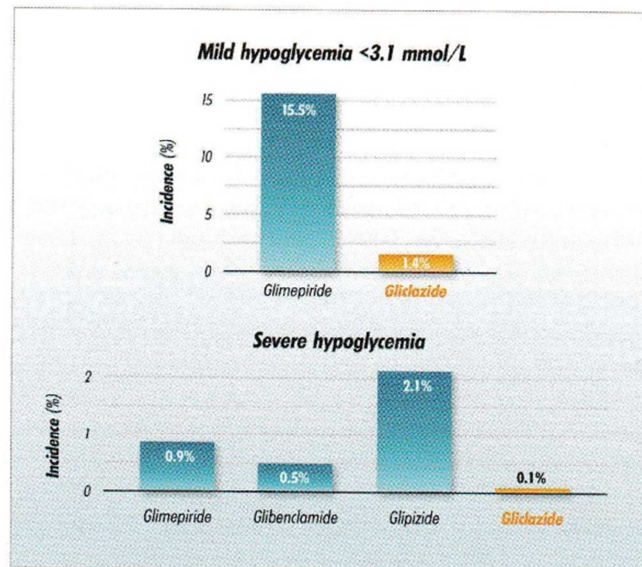


Abbildung 7: Schopman et al. Leichte und schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 bei Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(1)11-22. 2013, John Wiley & Sons, Ltd.

Eine große Zahl weiterer Studien beschäftigt sich ebenfalls mit den Unterschieden zwischen länger am Markt befindlichen SH und Gliclazid MR. So zeigte Katakami anhand der Media-Intima-Dichte der Karotis, dass auch die Sulfonylharnstoffen nachgesagte Unterlegenheit bzgl. des kardiovaskulären Risikos für Gliclazid MR nicht gilt, und Simpson SH zeigte in einer in der Zeitschrift Lancet veröffentlichten Studie, dass Gliclazid MR eine wesentlich geringere Gesamtsterblichkeit bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse aufweist als Glibenclamid (46). Auch das Problem der früheren SH angelasteten Verringerung der Wirksamkeit bei längerer Therapiedauer hat sich bei den neuen SH stark gebessert.

Wirkmechanismus früherer SH und Gliclazid MR

Sulfonylharnstoffe schließen ATP-abhängige Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Betazellen des Pankreas, indem sie an den Sulfonylharnstoff-Rezeptor SUR1 binden. Dadurch kann kein Kalium mehr die Zelle verlassen, die Zellmembran depolarisiert und spannungsabhängige Calciumkanäle öffnen sich. Das einströmende Calcium bewirkt die Freisetzung von Insulin.

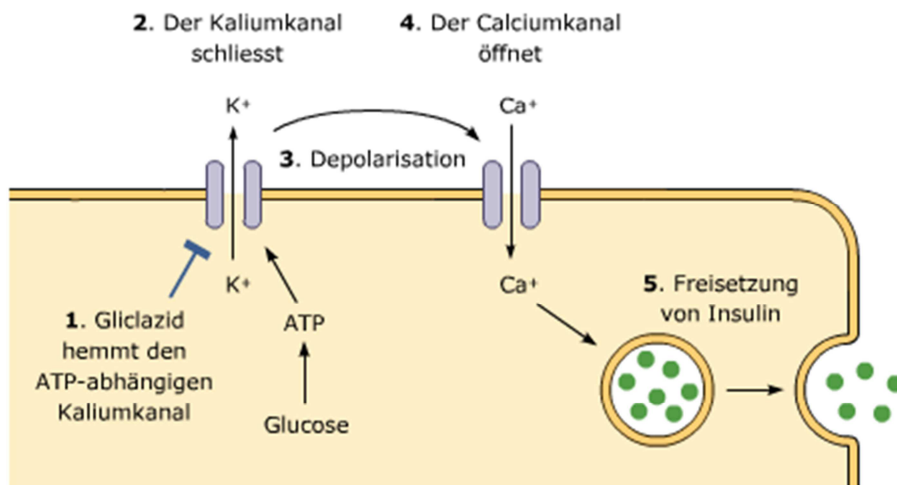


Abbildung 8: Betazelle des Pankreas. Aus: www.pharmawiki.ch

Der SUR1-Rezeptor besitzt zwei Bindungsstellen, eine für Sulfonylgruppen und eine für Benzamidgruppen. SH der früheren Generationen weisen beide Gruppen auf und sind dadurch stärker an den SUR1-Rezeptor gebunden als Gliclazid MR, welches nur eine Sulfonylgruppe hat und sich dadurch auch sehr schnell wieder von dem Rezeptor lösen kann. Eine stärkere Bindung führt aber zu prolongierter Zellstimulierung und unkontrollierbarer Insulinsekretion (47) (48).

Dieses unterschiedliche Bindungsverhalten erklärt jedoch nicht nur die geringere Hypoglykämiegefahr bei Gliclazid MR, sondern auch die höhere kardiovaskuläre Sicherheit, da SH nur dann auch an die im Herzmuskel befindlichen SUR-2-Rezeptoren binden, wenn sie beide Gruppen aufweisen (49).

Das Hypoglykämierisiko wird zusätzlich durch die geringere Halbwertszeit von Gliclazid MR gegenüber früheren SH wie Glibenclamid gesenkt sowie dadurch, dass das Insulin nur im Fall von Glukoseabgabe freigesetzt wird (s. Abb.).

Neuere Studien aus Japan haben gezeigt, dass – insbesondere bei der Kombination eines Inkretins und SH – beide OADs über eine Signaltransduktion via Epac2A/Rap 1 (einem cAMP bindenden Protein) wirken, sodass sich dadurch die Stimulierung der Insulinsekretion potenziert (50). Modernere Sulfonylharnstoffe wie Gliclazid MR wirken nicht über Epac2A, so dass auch hier in der Kombination mit einem Inkretin das Hypoglykämierisiko niedriger ist.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass das Hypoglykämierisiko bei Sulfonylharnstoffen je nach Präparat sehr unterschiedlich ist und auch von der Kostenseite her eine Verwendung von Gliclazid MR als Zweitlinientherapeutikum nach Metformin in ressourcenschwächeren Regionen der Welt durchaus gerechtfertigt erscheint.

Glinide

Der Wirkungsmechanismus der Glinide (Repaglinid) ist gleich wie bei den Sulfonylharnstoffen. Auch die Glinide regen die Insulinfreisetzung aus den Betazellen an, sie binden allerdings an einer anderen Bindungsstelle an den Rezeptor, was mit einer kürzeren Wirkdauer verbunden ist (Halbwertszeit: 1 Stunde). Aus diesem Grund werden Glinide vor allem gegen die postprandiale Hyperglykämie eingesetzt. Das Hypoglykämierisiko ist – im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen allgemein – aufgrund der kürzeren Wirkdauer etwas niedriger.

Neue antihyperglykämische Substanzen mit niedrigem Hypoglykämiepotential

In letzter Zeit werden in vielen Industrienationen zunehmend neue antihyperglykämische Substanzen verwendet, die ein extrem niedriges oder gar kein Hypoglykämierisiko aufweisen. Im Folgenden wird kurz auf drei Gruppen von Medikamenten und ihre Wirkmechanismen eingegangen, die – als Second line Therapie, nach der weitgehend unbestrittenen First line Therapie Metformin - in den Blickpunkt des Interesses gerückt sind. Als Zweitmedikation gelangen in letzter Zeit neben den bereits besprochenen Sulfonylharnstoffen vermehrt folgende Substanzgruppen zum Einsatz:

GLP-1-RA (Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten, Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)

Dieser Medikamentengruppe, die zum Unterschied zu den OADs je nach Wirkstoff ein- bis zwei Mal täglich oder auch nur einmal wöchentlich injiziert wird, wird insbesondere seit der Jahrestagung der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA, Juni 2016) besondere Bedeutung zugemessen, wo die Ergebnisse der seit 2010 laufenden LEADER-Studie präsentiert wurden. (51), (52). In dieser Studie wurden 9.340 PatientInnen in 32 Ländern mehrere Jahre mit dem GLP-1-RA Liraglutid (Victoza[®], NovoNordisk AS, Dänemark) oder Placebo behandelt, wobei sich herausstellte, dass Liraglutid das Risiko von kardiovaskulären Todesfällen um 22 Prozent

reduziert. Dies war insbesondere überraschend, da frühere Studien mit anderen GLP-1-RA, wie z.B. die ELIXA-Studie (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) keine makrovaskulären Vorteile von Lixisenatid (Lyxumia[®], Sanofi, Deutschland) feststellen hatten können (53).

Seit in den 1960er Jahren der Inkretineffekt zeigte, dass bei intravenöser Glukoseinfusion deutlich weniger Insulin ausgeschüttet wird als bei oraler Glukosezufuhr und die Wirkung in erster Linie dem in der Darmschleimhaut gebildeten Hormon GLP-1 zugeschrieben wurde, wurde intensiv an der Entwicklung von GLP-1-Analoga zur Behandlung von Diabetes mellitus geforscht. Analoga sind deshalb notwendig, weil GLP-1 innerhalb weniger Minuten von der Dipeptidylpeptidase (DPP4) gespalten und somit inaktiviert wird.

GLP-1 verstärkt die Bildung und Ausschüttung von Insulin aus den Betazellen des Pankreas und senkt die Produktion von Glukagon in den α -Zellen, wobei dies nur geschieht, wenn Glukose auch wirklich vermehrt im Magen zu finden ist. Das bedeutet, dass es aufgrund der Wirkungsweise praktisch zu keinem Auftreten von Hypoglykämien kommt, da die GLP-1-Analoga ja erst bei bestehender Hyperglykämie ihre Wirkung entfalten.

Zum Unterschied von anderen antihyperglykämischen Substanzen können durch die Gabe von GLP-1-RA (und auch DPP4-Hemmern) nicht nur die Wirkungen auf Insulin, sondern auch die auf Glukagon sowie möglicherweise andere, noch unentdeckte Effekte Wirkungen auf den Blutzucker zeigen (54). Eine Theorie geht von der Annahme aus, dass es Insulin ist, welches in den Langerhans-Zellen bei Nahrungsaufnahme über die Delta-Zellen die Bildung von Glukagon unterdrückt.

Das hätte große Auswirkungen, denn das im Pankreas gebildete Insulin wird auf seinem Weg über die Leber hin zu Muskeln und Fett durch die im ganzen Körper zufließenden Gefäße (die Leber wird ja auch von anderen Versorgungsgebieten als dem Pankreasstromgebiet mit Blut versorgt) sehr stark verdünnt, so dass seine Konzentration in Muskel- und Fettgewebe nur mehr ein Tausendstel seiner Ursprungskonzentration aufweist (55). Wenn Insulin ins Fettgewebe injiziert wird, kann dort zwar mit einer geringen Menge Einfluss auf die Insulinkonzentration im Fettgewebe genommen werden, es ist aber nicht möglich, zugleich die angenommene Wirkung des Insulins auf die Unterdrückung von Glukagon im Pankreas der Natur nachzuahmen, da hier die 1.000fache Menge an Insulin (im Vergleich zu der injizierten Insulinmenge im Fettgewebe) gebraucht werden würde. GLP-1-Analoga verstärken die natürliche Wirkweise der Inkretine, wodurch sie nicht nur auf das Insulin allein, sondern auch auf Glukagon Einfluss nehmen.

DPP4-Hemmer

Während die GLP-1-Analoga durch die erhöhte GLP-1-Konzentration auch zu einer starken Verzögerung der Magenentleerung und einer Förderung des Sättigungsgefühls (und eventuellen gastrointestinalen Nebenwirkungen) führen, ist das bei DPP4-Hemmern weniger ausgeprägt, da diese nicht darauf abzielen, den GLP-1-Spiegel über das Normalmaß hinaus zu erhöhen, sondern den aufgrund des Diabetes mellitus verringerten endogenen GLP-1-Spiegel lediglich normalisieren, indem GLP-1 langsamer abgebaut wird. Abgesehen davon entspricht ihre Wirkungsweise denen der GLP-1-RA.

DPP4-Hemmer als Monotherapie zeigen daher kaum Hypoglykämien, in Kombinationstherapien traten Hypoglykämien etwas häufiger als bei Monotherapien auf. DPP4-Hemmer werden oft in Verbindung mit Metformin oder auch mit Insulin verwendet. Im folgenden Beispiel zeigt sich eine deutliche Reduktion der Hypoglykämierate bei Kombination des DPP4-Hemmers Vildagliptin mit Insulin im Vergleich zu Placebo (56).

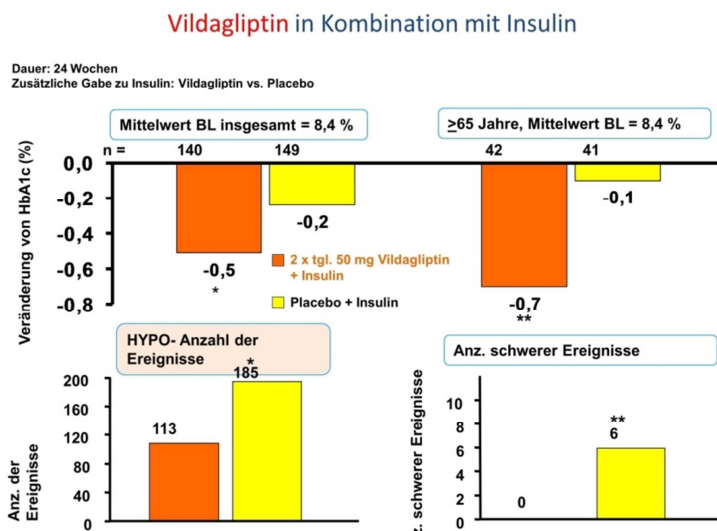


Abbildung 9: Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1148-55.

DPP4-Hemmer können auch unterstützend wirken, wenn PatientInnen über keine eigene Insulinsekretion mehr verfügen. Eine Fallstudie von Eiji Kutoh kommt zu dem Schluss, dass DPP4-Hemmer ihre Wirkung daher möglicherweise nicht nur über die bisher bekannten Wege,

sondern über noch unentdeckte Mechanismen entfalten könnten, da beispielsweise von Sitagliptin bekannt ist, dass auch seine Wirkungen auf die Unterdrückung von Glukagon nur mäßig stark ausgeprägt sind (54), (57).

Fest steht jedenfalls, dass die DPP4-Hemmer in ihrer Struktur sehr stark voneinander abweichen, so dass unterschiedliche Präparate durchaus unterschiedliche Wirkungen auf metabolische Parameter haben können.

SGLT2-Hemmer

Diese Klasse der antihyperglykämischen Therapie beruht auf der Hemmung des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT2) an der Niere, welcher für die Rückresorption der Glukose aus dem Harn im proximalen Tubulus verantwortlich ist. Es kommt daher zu einer verstärkten, insulinunabhängigen, Glukoseausscheidung über den Harn, wobei die Menge der über den Harn ausgeschiedenen Glukose von der Blutglukosekonzentration einerseits und der glomerulären Filtrationsrate andererseits abhängt. Der SGLT2-Transporter findet sich nur im proximalen Tubulus. Daneben gibt es noch den SGLT1-Transporter, welcher auch im Dünndarm existiert. Während über SGLT1, der eine hohe Glukoseaffinität, aber eine niedrige Transportkapazität aufweist, nur 10% der Glukose rückresorbiert wird, wird über den SGLT2-Transporter, der die umgekehrten Eigenschaften hat, 90% der Glukose rückresorbiert. Da die Glukoseaffinität hier geringer ist, führt eine selektive Hemmung des SGLT2-Transporters auch nicht leicht zu Hypoglykämien.

Allerdings wurde außer über Nebenwirkungen, die auf die vermehrte Glukosekonzentration im Harn zurückzuführen sind (wie z.B. genitale Mykosen) auch über das Auftreten von euglykämischen diabetischen Ketoazidosen berichtet. Vor allem PatientInnen, die SGLT2-Hemmer einnehmen und gleichzeitig mit Insulin behandelt werden, können eine diabetische Ketoazidose – im Gegensatz zur klassischen Ketoazidose mit Hyperglykämie – auch bei normalen Blutzuckerwerten entwickeln, so dass diese nur erschwert diagnostizierbar ist. Zu den Risikofaktoren für das Auftreten einer euglykämischen Ketoazidose gehören eine zu geringe Restfunktion der Bauchspeicheldrüse (durch die gute Blutzucker-senkende Wirkung der SGLT2-Hemmer wird die Insulindosis reduziert), so dass SGLT2-Hemmer für PatientInnen mit einem echten Insulinmangel (z.B. Diabetes mellitus Typ 1) nicht zugelassen sind.

Im Jahr 2015 zeigte die EMPA REG OUTCOME-Studie eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität durch den SGLT2-Hemmer Empagliflozin in HochrisikoPatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 (58). Wenngleich dies auch zu einem

starken Anstieg in der Verwendung von SGLT2-Hemmern führte, muss doch darauf hingewiesen werden, dass noch weitere Studien und Daten zu SGLT2-Hemmern benötigt werden, um langfristige Schlussfolgerungen ziehen zu können. Die FDA berichtet nämlich etwa vom gehäuften Auftreten von akutem Nierenversagen bei PatientInnen, denen SGLT2-Hemmer verabreicht wurden (101 Fälle, einige davon mussten hospitalisiert bzw. dialysiert werden) (59). Heyman et al. warnen vor der gleichzeitigen Verabreichung von SGLT2-Hemmern und NSARs oder jodhaltigem Kontrastmittel, da es zu Hypoxie des Nierenparenchyms und medullärer Hypoxie kommen kann. Auch bei älteren PatientInnen mit Dehydratation kam es zu Fällen von Nierenversagen (60).

Hypoglykämien mit „patientinnenbezogenen“ Faktoren und verbesserte Therapieindividualisierung

Bisher haben wir Hypoglykämien in erster Linie in Verbindung mit Medikamenten bzw. Insulin gebracht. Wir dürfen jedoch nicht vergessen, dass der Mensch unter tags selbst sehr aktiv in seinen Zuckerhaushalt eingreift. Das hat positive Seiten, da der Patient den Blutzucker überwacht und eventuell auch Warnsymptome für drohende hypo- oder hyperglykämie Entgleisungen erkennt. Auf der anderen Seite kommen Blutzuckerentgleisungen auch häufig durch patientInnenbezogenen Faktoren zustande. Bei Patienten mit Insulintherapie sind dabei am häufigsten Essfehler (z.B. ausgelassene Mahlzeiten, nur Konsum einer kleinen Menge der geplanten Mahlzeit, Erbrechen), Spritzfehler (kurz- und langwirksame Insulinpens vertauscht, Mahlzeiteninsulin trotz ausgelassener Mahlzeiten verabreicht etc.), aber auch generell Adhärenzprobleme (Auslassen von Mahlzeiteninsulin z.B. aus Bequemlichkeit oder Scham oder um durch den Insulinmangel eine Gewichtsreduktion zu bewirken) sowie Alkoholabusus zu verzeichnen. Die beste Insulintherapie hat daher wenig Sinn, wenn sie nicht auch auf die individuellen Voraussetzungen jedes einzelnen Patienten/jeder einzelnen Patientin eingeht und mit diesem/dieser abgestimmt ist.

Seit die ACCORD-Studie im Jahr 2008 abgebrochen werden musste, wurden die bis dato üblichen sehr strikten Blutzucker-Zielwerte von einem HbA1c von höchstens 7% (53mmol/mol) differenzierter betrachtet. Man erkannte, dass sich die Zielwerte an den Voraussetzungen des jeweiligen Patienten/der jeweiligen Patientin orientieren sollten und führte das ein, was heute als Therapieindividualisierung bekannt ist.

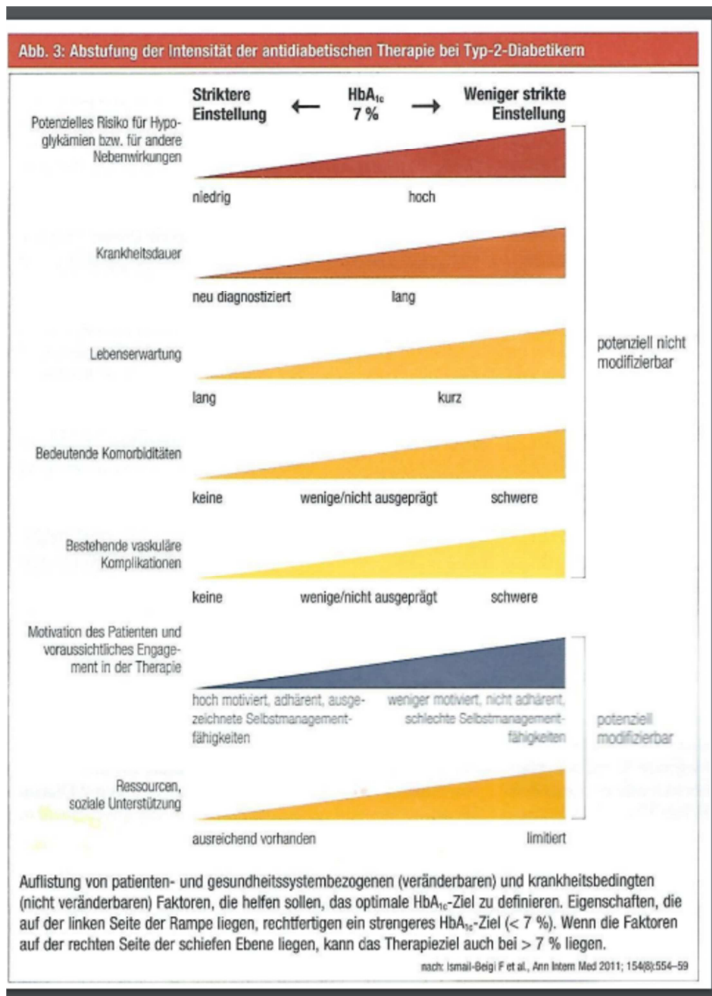


Abbildung 10: Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011 Apr 19;154(8):554-9

Wie die Abbildung zeigt, wird bei dieser Therapieindividualisierung aber hauptsächlich auf die potentiell nicht modifizierbaren Faktoren wie „potenzielles Risiko für Hypoglykämien, Krankheitsdauer, Lebenserwartung, bedeutende Komorbiditäten und bestehende vaskuläre Komplikationen“ eingegangen. Der Faktor „Motivation des Patienten und voraussichtliches Engagement in der Therapie“ ist nur einer von sieben Punkten. Doch wie die vorliegende Studie zeigt, war gerade dieser Punkt für einen Großteil der PatientInnen, die wegen Hypoglykämien an eine Notaufnahme kamen, der ausschlaggebende Grund für ihren Besuch. Daher ist es absolut notwendig, bei der Entscheidung für eine antihyperglykämische Therapie, insbesondere eine Insulintherapie, auf diesen Punkt vermehrt einzugehen.

Verbesserte Therapieindividualisierung

Es stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, den HbA_{1c}-Wert je nach „Motivation des Patienten/der Patientin und voraussichtlichem Engagement in der Therapie“ höher oder niedriger

zu wählen – ebenso könnte man versuchen, durch eine auf die Vorstellungen und Erwartungen des jeweiligen Patienten/der jeweiligen Patientin besser abgestimmte Therapie die Motivation und das Engagement des Patienten/der Patientin von vornherein zu heben und damit nicht nur eine symptomatische, sondern eine ursächliche Behandlung zu erzielen.

Betrachten wir zunächst einmal einige der Hauptgründe für „patientinnenbezogene“ Probleme in der Insulintherapie und schlechte Adhärenz: Zuoberst steht hier ein Mangel an Vertrauen in die Behandlung, oftmals resultierend aus einem Mangel an detailliertem Verständnis der Krankheit oder der Therapie an sich. Die Arzt/Ärztin-PatientInnen-Beziehung und die Kommunikation ist in vielen Fällen nicht die beste, der Patient/die Patientin lehnt die Komplexität der Therapie ab (und will sich daher nicht um die Konsequenzen kümmern, wenn er einmal mehr isst oder weniger Sport treibt) oder hat Angst vor Nebenwirkungen der Therapie (z.B. Gewichtszunahme, Unterzuckerungen, Schmerzen beim Spritzen). Natürlich können auch kognitive Einschränkungen oder Faktoren wie Depression einen großen Einfluss auf die Therapieadhärenz des Patienten/der Patientin haben. Sehr häufig vergessen die PatientInnen auch – absichtlich oder unabsichtlich -, das Blutzuckertagebuch zum Arztbesuch mitzubringen, so dass für den Arzt/die Ärztin eine Einschätzung der Insulintherapie unmöglich ist. Die PatientInnen wiederum wundern sich, warum der Arzt/die Ärztin sie in ihren Augen „nicht behandelt“.

Aus all diesen Gründen sollte man bei der Auswahl einer Insulintherapie in einem Gespräch mit dem Patienten/der Patientin zunächst u.a. die folgenden Punkte abklären (frei nach einem Seminar v. Prim. Dr. H. Abrahamian):

- 1) Was ist für den Patienten/die Patientin bei der Insulintherapie von **Bedeutung** - womit kann er/sie sich leicht abfinden, was ist für ihn/sie schwer zu akzeptieren?

Ist es für den Patienten/die Patientin in Ordnung, wenn er/sie fünf Mal täglich den Blutzucker messen muss? Kommen für ihn/sie BE-Berechnungen in Frage?

- 2) Welche **Voraussetzungen** bringt der Patient/die Patientin mit? Besteht die Bereitschaft, Insulin zu injizieren? Weist er/sie überhaupt die Fähigkeit auf, täglich mehrmals zu spritzen? (Depression? kognitive Fähigkeiten? etc.)? Manche PatientInnen sind zwar bereit, zwei verschiedene Insulinpens für lang- und kurzwirksames Insulin zu verwenden und regelmäßig den Blutzucker zu messen, doch unter Umständen ist die richtige Reaktion auf zu hohe/zu niedrige Blutzuckerwerte trotz Einschulung für sie zu schwierig. In jedem Fall sollte man dem Patienten/der Patientin die Wichtigkeit von Blutzuckerprotokollen/ -tagebüchern klar machen.

- 3) Was sind die **Barrieren** für die für den Patienten/die Patientin geplante Insulintherapie? Passt der Beruf des Patienten/der Patientin mit der Therapie zusammen? (SchichtarbeiterIn, Nachtdienste, häufige Flugreisen mit Zeitzonenwechsel etc.)? Hat der Patient/die Patientin Angst vor der Therapie? Versteht er/sie die Therapie nicht und lehnt sie deshalb ab?
- 4) Welche **Erwartungen** hat der Patient/die Patientin an die Therapie? (Alltagstauglichkeit? Welche Einschränkungen in der Lebensqualität sind zu erwarten?)
- 5) Welche Folgen einer Insulintherapie sind für den Patienten/die Patientin **am wenigsten akzeptabel**? (z.B. Gewichtszunahme, schwere Hypoglykämien, starke Blutzuckerschwankungen etc.)?

Erstellt der Arzt/die Ärztin die Insulintherapie auf diese Weise in Übereinstimmung mit den vom Patienten/von der Patientin akzeptierten Bedingungen, wird die Motivation des Patienten/der Patientin und in der Folge seine/ihre Therapieadhärenz um ein Vielfaches größer sein als wenn er/sie die Therapieerstellung nur passiv hingenommen hätte.

Material und Methoden

Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung wurde als retrospektive Studie am LKH Universitätsklinikum Graz durchgeführt.

In die Studie aufgenommen wurden sämtliche PatientInnen, die im Beobachtungszeitraum (2008/2011/2014) zu einem oder mehreren Zeitpunkten die internistische Notaufnahme des LKH Universitätsklinikum Graz wegen einer glykämischen Entgleisung aufsuchten, wobei die jährlichen Besuchsfrequenzen *aller* internistischen Fälle 17747 (2008), 18636 (2011) und 20413 (2014) betragen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nr. 27-326 ex 14/15 vom 18. 5. 2015) genehmigt. Im weiteren erfolgte eine Abfrage im krankenhauseigenen Informationssystem (MEDOCS) durch das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation des LKH Universitätsklinikum Graz, bei der alle Arztbriefe der internistischen und neurologischen Notaufnahme des LKH Universitätsklinikum Graz in den genannten Jahren durchsucht wurden. Abfragebegriffe beinhalteten *hypogl*, *hypergly*, *diabet* + *entgl*, *zucker* + *entgle*, *zucker* + *koma*, und zwar sowohl in der Rubrik „Anamnese“ als auch im Feld „Diagnose“. So erhielten wir eine PatientInnenliste, wobei die dazu gehörigen Arztbriefe danach händisch kontrolliert und jene PatientInnen ausgeschlossen wurden, bei denen der Diabetes nicht entgleist oder nur als Nebenbefund in Diagnose oder Anamnese ausgewiesen war. Es gab keine Beschränkungen bezüglich Alter, Geschlecht oder Vorerkrankungen. PatientInnen, die im Beobachtungszeitraum mehrmals in die internistische Notaufnahme des LKH Universitätsklinikum Graz kamen, wurden auch mehrmals gezählt.

Datenquellen:

Für die Erhebung der Daten standen alle Dokumente aus Medocs zur Verfügung, in erster Linie wurden jedoch die Arztbriefe des Besuchs an der internistischen Notaufnahme herangezogen. Häufig fanden sich in diesen jedoch nicht alle notwendigen Daten, weshalb zusätzlich auf andere Dokumente zugegriffen wurde, in erster Linie auf: 1. Dokumente der Notaufnahme sowie Laborwerte, die in zeitlichem Zusammenhang mit dem jeweiligen Besuch an der Notaufnahme standen, 2. Arztbriefe/Entlassungsbriefe eines auf den Besuch in der Notaufnahme folgenden Spitalsaufenthalts, 3. Arztbriefe aus ambulanten Besuchen an der Diabetesambulanz in

zeitlichem Zusammenhang mit dem Besuch in der internistischen Notaufnahme, 4. Arztbriefe aus anderen ambulanten oder stationären Spitalsaufenthalten des Patienten/der Patientin mit zeitlichem Bezug zum Besuch an der Notaufnahme.

Durchführung der Studie:

Zunächst wurde die Inzidenz der glykämischen Entgleisungen, getrennt nach den Jahren 2008, 2011 und 2014 erfasst (in Prozent aller Besuche an der Notaufnahme), wobei sich die Definition der Begriffe *Hypoglykämie* und *Hyperglykämie* an die Diagnose der behandelnden Ärzte der internistischen Notaufnahme anlehnt (im allgemeinen wurde die Diagnose Hypoglykämie ab einem Blutglukosewert von 69 mg/dl und darunter gestellt, die Diagnose Hyperglykämie bei einem Blutzuckerwert von über 200 mg/dl).

Schwere glykämische Entgleisungen mit Bewusstlosigkeit/Krampfanfall/Ketoazidose bzw. hyperosmolares Koma wurden für PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 getrennt erhoben.

Danach wurde das Patientenkollektiv nach Patientenhintergründen (Vormedikation und Besuch der Notaufnahme von zu Hause vs. Heimpatient), Ursachen für den Besuch an der Notaufnahme und Konsequenzen aus diesem Besuch untersucht.

Bei der Vormedikation wurde zunächst unterschieden zwischen den Kategorien „nur OAD“, „OAD plus Insulin“ und „nur Insulin“. Anschließend wurde detaillierter auf Insulin (Mischinsulin, Basis-Bolus-Therapie oder Insulinpumpen) und orale Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe und Glinide, DPP-4-Hemmer, Glitazone, GLP1-Analoga, SGLT-2-Hemmer) und die einzelnen Kombinationstherapien eingegangen. Für PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 wurde die Vormedikation getrennt erhoben.

Weiters wurde erhoben, ob die PatientInnen von zu Hause oder aus dem Pflegeheim kamen.

Als nächstes wurden die Ursachen für den Besuch an der Notaufnahme evaluiert. Dafür wurde jeder PatientInnenbesuch einer der Kategorien „patientInnenbezogene Ursachen“ (Spritzfehler, Essfehler/Sport, Alkoholabusus, Adhärenzproblem, Suizidversuch, intellektuelle oder sprachliche Überforderung des Patienten/der Patientin, Stress durch Tod des Partners/der Partnerin etc.) oder „Komorbiditäten und schlechte medikamentöse Einstellung“ (Infekt, Cortisontherapie, akute Niereninsuffizienz (NINS), schlechte Blutzuckereinstellung, andere Organe im Vordergrund) zugeordnet. Ein PatientInnenbesuch wurde dann in die Kategorie „schlechte Blutzuckereinstellung“ eingereiht, wenn der Arzt/die Ärztin das Medikament im

Arztbrief als nicht richtig dosiert bewertete bzw. die Dosierung gleich änderte, ohne dass es einen anderen Grund für den Besuch an der Notaufnahme gab. In jenen Fällen, wo mehr als eine Ursache für den Besuch an der Notaufnahme anzunehmen war, wurde der voraussichtlich ausschlaggebendste Grund ausgewählt, wobei hier bei der Auswahl die Ansicht des behandelnden Notaufnahme-Arztes/der Ärztin, soweit aus den Arztbriefen ersichtlich, übernommen wurde.

Die Kategorie „schlechte Blutzuckereinstellung“ wurde noch einmal gesplittet, und zwar in die Kategorien „schlechte Blutzucker-Einstellung ohne erfolgte Therapieanpassung“ und „schlechte Blutzucker-Einstellung mit erfolgter Therapieanpassung“, wobei hier als Erklärung hinzuzufügen ist, dass in der ersten Gruppe abgesehen von Palliativfällen im Endstadium hauptsächlich PatientInnen mit Basis-Bolus-Therapie oder Insulinpumpe zu finden sind, denen durch die Wahl dieser Therapie die Eigenverantwortung für die Behandlung ihrer Krankheit zu einem Großteil übertragen wurde.

Die Ursachen für den Besuch der internistischen Notaufnahme wurden zunächst für das gesamte Patientenkollektiv, danach jeweils für die Gruppe der PatientInnen aus dem Pflegeheim und für die Gruppe der PatientInnen, die von zu Hause kamen, erhoben. Weiters wurden „patientInnenbezogene Ursachen“ sowie „Komorbiditäten und schlechte medikamentöse Einstellung“ auch für PatientInnen mit Basis-Bolus-Therapie bzw. PatientInnen mit Mischinsulintherapie getrennt erhoben.

Schließlich wurden die Studienteilnehmer noch nach den aus dem Besuch an der Notaufnahme gezogenen Konsequenzen (Entlassung ohne Therapie, ambulante Therapie, stationäre Therapie) untersucht, auch hier sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch gesplittet nach PatientInnen, die von zu Hause kamen und PatientInnen aus dem Heim.

Akute Therapieanpassungen in der Notaufnahme wurden zwar erhoben, werden hier aber nicht besprochen, da die diesbezüglichen Informationen in den Arztbriefen so spärlich waren, dass darüber keine sinnvolle Aussage getätigt werden kann.

Ergebnisse

Studienteilnehmer – Charakteristik und glykämische Ereignisse

Die Suche nach den obigen Stichwörtern ergab für alle drei Jahre zusammen 909 PatientInnen, von denen 325 den Einschlusskriterien nicht entsprachen, weil bei ihnen der Diabetes nicht entgleist oder nur als Nebenbefund ausgewiesen war. Das endgültige Patientenkollektiv bestand daher aus 583 Personen.

Die Zahl der PatientInnen, die wegen hypoglykämischer Entgleisung die Notaufnahme des LKH Graz besuchten, nahm von 2008 mit 88 PatientInnen (42,1%) über 2011 mit 71 PatientInnen (41,3%) bis auf 67 PatientInnen (33,2%) im Jahr 2014 ab.

Im Verhältnis zur Gesamtzahl aller internistischen Besuche an der Notaufnahme betragen die schweren Hypo- und Hyperglykämien 2008: 88 (0,5%) /121 (0,68%), n (% aller Fälle); 2011: 71 (0,38%) /101 (0,54%) und 2014: 67 (0,33%) /135 (0,66%).

	n Hypo-, Hyper- glykämien /alle Besuche	w/m	schwere Hypo-/Hyper- glykämien in % aller Besuche an der Notaufnahme	Hypoglykämien % (n)	Hyper- glykämien % (n)
2008	209/17747	113/96	0,5% / 0,68%	42,1 (88) (DM1: 1,5%)	57,9 (121) (DM1: 1,4%)
2011	172/18636	85/87	0,38% / 0,54%	41,3 (71) (DM1: 4,7%)	58,7 (101) (DM1: 3,5%)
2014	202/20413	87/115	0,33% / 0,66%	33,2 (67) (DM1: 7,4%)	66,8 (135) (DM1: 7,4%)

Tab. 2: Studienteilnehmer – Charakteristik und glykämische Ereignisse

Schwere glykämische Entgleisungen mit Bewusstlosigkeit/ Krampfanfall/ Koma:

PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (n mit DM1) = (14/14/30)

	Bewusstlosigkeit % (n)	Krampfanfall % (n)	Ketoazidose % (n)
2008	21,4 % (3)	21,4 % (3)	0
2011	21,4 % (3)	0	0
2014	33,3 % (10)	13,3% (4)	3,3 % (1)

Tab.3: Schwere glykämische Entgleisungen bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1

PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 (n mit DM 2) = (168 / 141 /133)

	Bewusstlosigkeit % (n)	Krampfanfall % (n)	hyperosmolares Koma % (n)
2008	3,6% (6)	0	0,6 (1)
2011	5,7% (8)	0,7% (1)	1,4% (2)
2014	3% (4)	0,75% (1)	0

Tab.4: Schwere glykämische Entgleisungen bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1

Hier ist einschränkend zu erwähnen, dass in den Arztbriefen möglicherweise nicht alle Fälle von Bewusstlosigkeit/Krampfanfall/Koma beschrieben wurden.

Patientenhintergründe: Vormedikation

	2008 % (n)	2011 % (n)	2014 % (n)
nur OAD	26,3 (55)	35,5 (61)	32,6 (56)
OAD + Insulin	3,8 (8)	5,2 (9)	4,9 (10)
nur Insulin	55,5 (116)	39,5 (68)	42,1 (85)

Tab.5 : Vormedikation der PatientInnen (Rest: Erstdiagnosen)

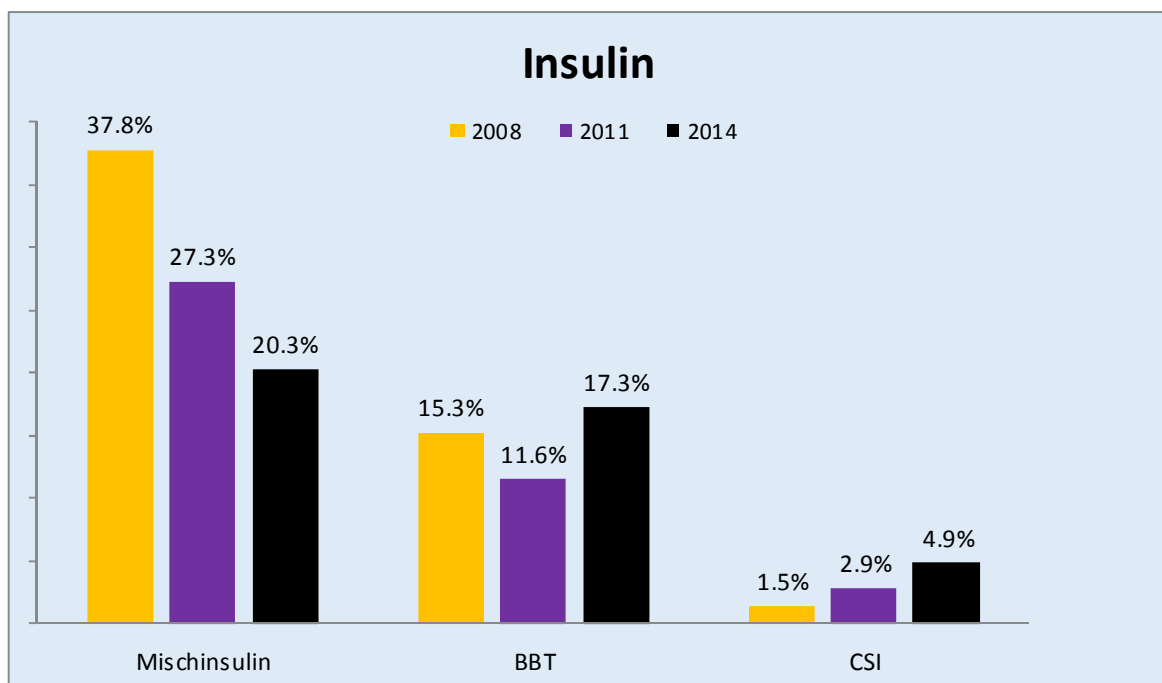


Abbildung 11: Vormedikation - Insulin

Am häufigsten wurde den PatientInnen Mischinsulin verabreicht, wobei ein starker Abwärtstrend zwischen 2008 und 2014 zu verzeichnen ist. 2008 verwendeten noch 37,8% (79 PatientInnen) Mischinsulin, 2011 nur mehr 47 (27,3%) und 2014 41 PatientInnen (20,3%). Demgegenüber verzeichnete die Basis-Bolus-Therapie (BBT) trotz eines Abfalls im Jahr 2011 insgesamt einen Anstieg (von 32 PatientInnen oder 15,3% in 2008 auf 35 PatientInnen oder 17,3%). Im Vergleich zu Mischinsulin lässt sich erkennen, dass es im Beobachtungszeitraum zu großen Veränderungen in der Vormedikation gekommen ist: Während 2008 und 2011 noch mehr als doppelt so viele PatientInnen Mischinsulin als eine Basis-Bolus-Therapie (BBT) bekamen, lag die Differenz

2014 bereits bei unter 15%. Rechnet man zu den PatientInnen mit Basis-Bolus-Therapie noch die Insulinpumpenträger hinzu, bei denen es im Beobachtungszeitraum auch einen starken Anstieg gegeben hat, so übersteigt die intensivierete Insulintherapie (BBT plus Insulinpumpen) 2014 bereits die Zahl der PatientInnen mit Mischinsulinen.

Etwa 30% aller PatientInnen mit glykämischen Entgleisungen (n=59/61/56 Pat.) nahmen orale Antidiabetika ein:

Orale Antidiabetika:	% (n) (2008/2011/2014)
Metformin (%)	22/26/43% (13/16/24)
SH (%)	24/26/5% (14/16/3)
Metformin+SH (%)	17/18/2% (10/16/14)
DPP4-Hemmer (%)	0/0/7% (0/0/4)
GLP1-RA (%)	3,4/0/0% (2/0/0)
SLGT2-Hemmer (%)	0/0/1,8 % (0/0/1)

Tab. 6: Vormedikation: Orale Antidiabetika

	gesamt	Metformin + SH	Metformin + DPP4-H	Metf.+SH +DPP4-H.	SH + DPP4-H.	mind. 1 unbekannt
2008	10	10				
2011	16	11	2		2	1
2014	14	1	7	3	3	

Tab. 7: Kombinationstherapien

Im Beobachtungszeitraum waren rund 30% aller PatientInnen mit hypo-/hyperglykämischen Entgleisungen an der Notaufnahme auf OADs eingestellt, das waren in absoluten Zahlen 59 PatientInnen in 2008, 61 in 2011 und 56 in 2014. Die Zahl der Sulfonylharnstoffe (als Mono- oder Kombinationstherapie) verzeichnete, ausgehend von einer Baseline von 24, zunächst einen

leichten Anstieg, fiel jedoch 2014 drastisch bis auf 10 zurück. Wurden 2008 die Sulfonylharnstoffe ausschließlich als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verschrieben, so kamen 2011 bereits Kombinationen mit DPP4-Hemmern hinzu (auf Kosten der Kombination mit Metformin). 2014 wurden Sulfonylharnstoffe fast gar nicht mehr als Monotherapie verschrieben, dafür erweiterte sich das Spektrum an Kombinationsmöglichkeiten (nur mehr ein Fall von Kombination mit Metformin, dafür Kombinationen mit DPP4-Hemmern sowie mit Metformin plus DPP4-Hemmern).

DPP4-Hemmer wurden 2008 nicht verschrieben, 2011 begann man mit Kombinationstherapien (mit Metformin bzw. Sulfonylharnstoffen). 2014 wurden DPP4-Hemmer sowohl als Monotherapien wie auch in Form unterschiedlicher Kombinationstherapien eingesetzt (in Verbindung mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder mit beidem).

Vormedikation von PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1:

Da Diabetes mellitus Typ 1 häufig schon im Kindesalter diagnostiziert wird und diese PatientInnen ab Diagnosestellung noch eine lange Lebenserwartung haben, unterscheidet sich ihre Medikation meist deutlich von der des Gesamtkollektivs, weshalb wir sie hier auch gesondert betrachten:

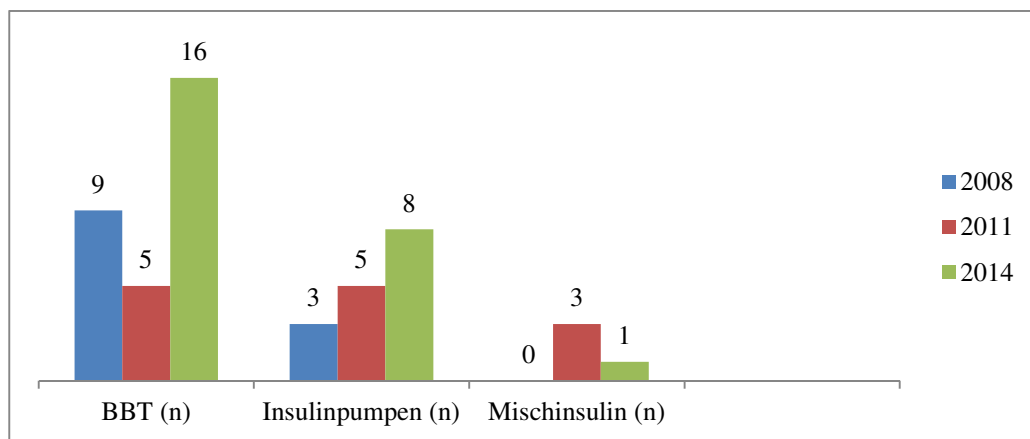


Abbildung 12: Vormedikation von PatientInnen (n) mit Diabetes mellitus Typ 1. (n) = (14/14/30)

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen (14/14/30) verzichten wir hier auf Prozentangaben. Aus der obigen Grafik sieht man jedoch deutlich die zahlenmäßige Überlegenheit von Basis-Bolus-Therapie und Insulinpumpen, welche auch die physiologischste Form der Insulinsupplementierung sind gegenüber Mischinsulin.

Ursachen für den Besuch an der Notaufnahme

Die direkten Anlässe für den Besuch an der internistischen Notaufnahme wegen glykämischer Entgleisung wurden in „patientInnenbezogene Ursachen“ sowie in „Komorbiditäten und schlechte medikamentöse Einstellung“ eingeteilt.

PatientInnenbezogene Ursachen machten in allen 3 Jahren etwa 30% aller Fälle mit schweren glykämischen Entgleisungen aus.

	2008 % (209)	2011 % (172)	2014 % (202)
patientInnenbezogene Ursachen:	31,1 (65)	26,2 (45)	28,7 (58)
Spritzfehler	4,3 (9)	6,4 (11)	4 (8)
Essfehler/Sport	8,1 (17)	8,1 (14)	7,9 (16)
Alkoholabusus	4,8 (10)	4,1 (7)	3,5 (7)
Adhärenzproblem	8,1 (17)	5,2 (9)	8,4 (17)
Suizidversuch	1,4 (3)	0 (0)	1,5 (13)
intellektuell oder sprachlich überfordert	3,3 (7)	1,7 (3)	3 (6)
Stress (Tod des Gatten o.ä.)	0,9 (2)	0,6 (1)	0,5 (1)

Tab. 8: PatientInnenbezogene Ursachen für die glykämische Entgleisung

	2008 % (209)	2011 % (172)	2014 % (202)
medikamenten-/einstellungs-zentrierte Ursachen:	56,9 (119)	61 (105)	56,9 (115)
Infekt	23 (48)	15,1 (26)	11,9 (24)
Cortisontherapie	2,9 (6)	1,7 (3)	1,5 (3)
akute NINS	1,4 (3)	0,6 (1)	2 (4)

schlechte Einstellung, aber keine Therapie	6,7 (14)	5,8 (10)	7,4 (15)
schlechte Einstellung Therapie erfolgt	16,3 (34)	30,2 (52)	26,7 (54)
andere Organe im Vordergrund	6,7 (14)	7,6 (13)	15

Tab. 9: Komorbiditäten/medikamentenbezogene Ursachen für die glykämische Entgleisung

Im Verlauf der Zeit schienen sich die Ursachen in erster Linie bei den Infekten zu ändern, die sich von 2008 bis 2014 nahezu halbierten, während die Fälle mit schlechter Blutzuckereinstellung (glykämische Entgleisung beruhte auf einer dem Patienten/der Patientin nicht angepassten Dosierung des Medikaments/Insulins) relativ stark stiegen (von 16,3% auf 26,7%). Alle anderen Ursachen blieben weitgehend konstant über die Zeit.

PatientInnen aus dem Pflegeheim vs. PatientInnen von zu Hause

Aus Pflegeheimen kamen im Beobachtungszeitraum insgesamt 112 Personen, von zu Hause 438. Das Durchschnittsalter der PatientInnen aus dem Heim lag bei 83 Jahren, das der Vergleichsgruppe von zu Hause bei 76 Jahren.

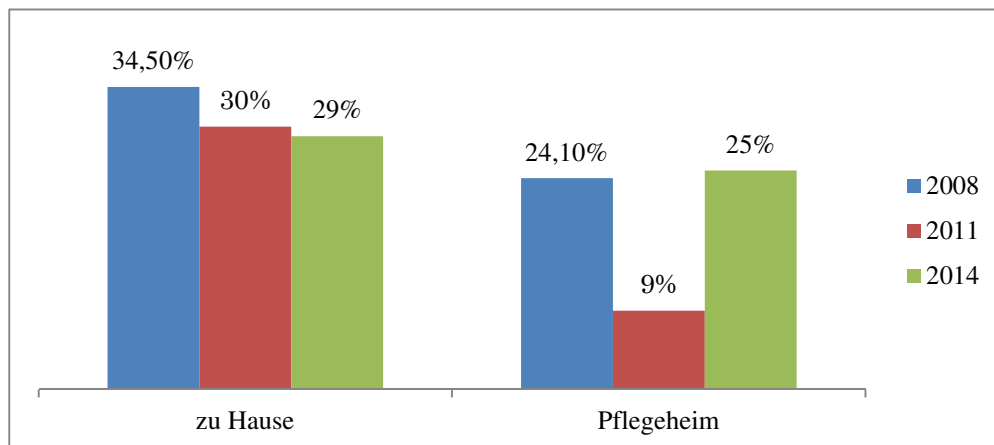


Abbildung 13: PatientInnenbezogene Ursachen bei PatientInnen aus dem Pflegeheim vs. PatientInnen von zu Hause.

Die patientInnenbezogenen Ursachen entsprachen bei der Patientengruppe, die von zu Hause kam, in etwa den Zahlen des gesamten Patientenkollektivs, bei den HeimpatientInnen lagen die

patientInnenbezogenen Ursachen deutlich tiefer, was natürlich auch aufgrund der Versorgung durch Fachpersonal bedingt ist. Adhärenzprobleme spielten nur bei der Gruppe, die von zu Hause kam, eine Rolle: Bei jedem 12. Patienten/Patientin kam es dort aufgrund von Adhärenzproblemen zu hypo- oder hyperglykämischen Entgleisungen, die einen Besuch an der Notaufnahme notwendig machten.

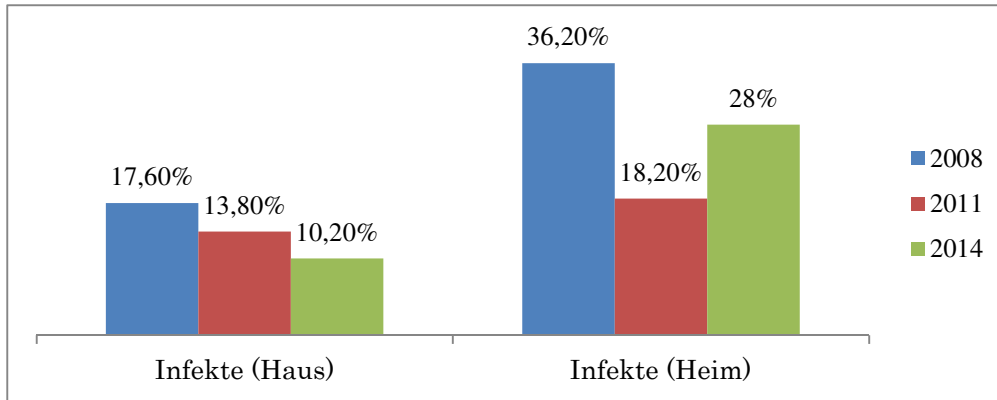


Abbildung 14: Infekte als Ursachen für glykämische Entgleisungen bei PatientInnen aus dem Pflegeheim vs. PatientInnen von zu Hause.

Die medikamenten-/einstellungszentrierten Gründe nahmen bei der Heimgruppe einen höheren Stellenwert ein, insbesondere Infekte waren stark vertreten.

PatientInnenbezogene Ursachen bei häufigen Vormedikationen von glykämischen Entgleisungen

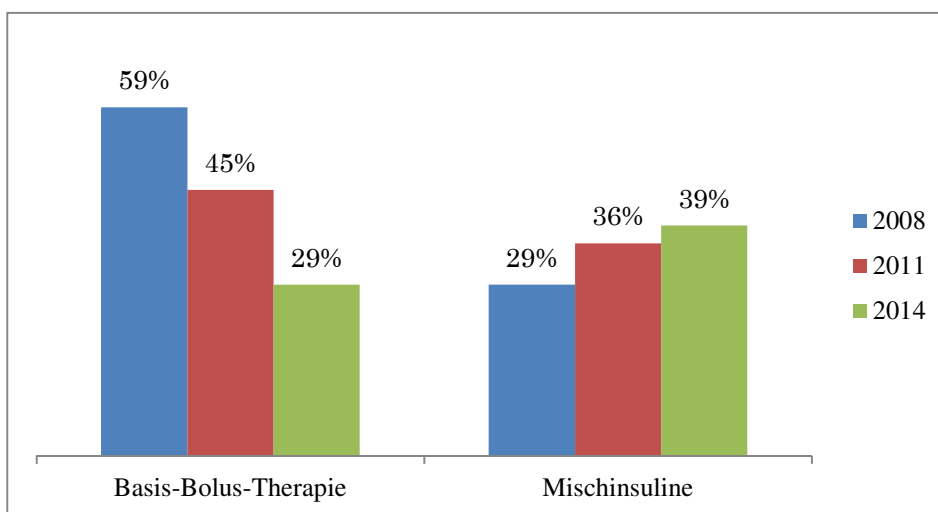


Abbildung 15: Patientenbezogene Ursachen bei PatientInnen mit Basis-Bolus-Therapie und Mischinsulin-Therapie

Im Vergleich zu den Ursachen beim gesamten Patientenkollektiv liegt bei allen PatientInnen mit glykämischen Entgleisungen, welche eine Basis-Bolus-Therapie erhielten, der Prozentsatz an patientInnenbezogenen Ursachen im Jahr 2008 bei 60% (doppelt so hoch wie im gesamten Patientenkollektiv), sinkt linear (45% in 2011), bis er schließlich 2014 denselben Wert wie beim gesamten Patientenkollektiv (29%) erreicht. Derselbe Trend, nur noch ausgeprägter, ist auch bei der Subgruppe der mit Basis-Bolus-Therapie behandelten Hypoglykämie-PatientInnen zu sehen.

Auf der anderen Seite nehmen bei der Patientengruppe mit Mischinsulinen die patientInnenbezogenen Ursachen über die Zeit zu (von 29% in 2008 über 36% auf 39% im Jahr 2014), ebenfalls in der Gruppe der Hypoglykämien.

Während also im Gesamtkollektiv keine großen Änderungen am Anteil der patientInnenbezogenen Ursachen über die Zeit zu sehen waren, gibt es in gewissen Subgruppen doch sehr ausgeprägte Veränderungen, die einer näheren Diskussion bedürfen.

Konsequenzen

	2008 % (209) T1 % (14)	2011 % (172) T1 % (14)	2008 % (209) T1 % (14)
keine Konsequenz	31,1 (65)	22,1 (38)	19,8 (40)
DM1	71 (10)	71 (10)	50 (15)
ambulante Therapie	16,7 (35)	12,8 (22)	20,3 (41)
DM1	14,2 (2/10)	0	10
Stationäre Aufnahme	49,8 (104)	65,1 (112)	56,9 (115)
DM1	14,3 (2)	28,6% (4)	36,7% (11)

Tab. 10: Konsequenzen aus dem Besuch an der Notaufnahme

Beim gesamten Patientenkollektiv gingen die Fälle, in denen es keine Konsequenz gab, über die Zeit zurück (von 31% in 2008 auf 19% in 2014), noch stärker war dies für die patientInnenbezogenen Ursachen zu erkennen (von 52% auf 32%). Die stationären Aufnahmen nahmen von 2008 auf 2011 zu (von 50% auf 65%), danach aber wieder leicht ab (57%). Die genau gegenteilige Entwicklung ist bei den ambulanten Therapien zu verzeichnen, die 2011 abnahmen, aber dann stark stiegen. Bei PatientInnen, die 2011 noch stationär aufgenommen wurden, wurde 2014 in großem Maß eine ambulante Therapie anstelle einer stationären Aufnahme durchgeführt.

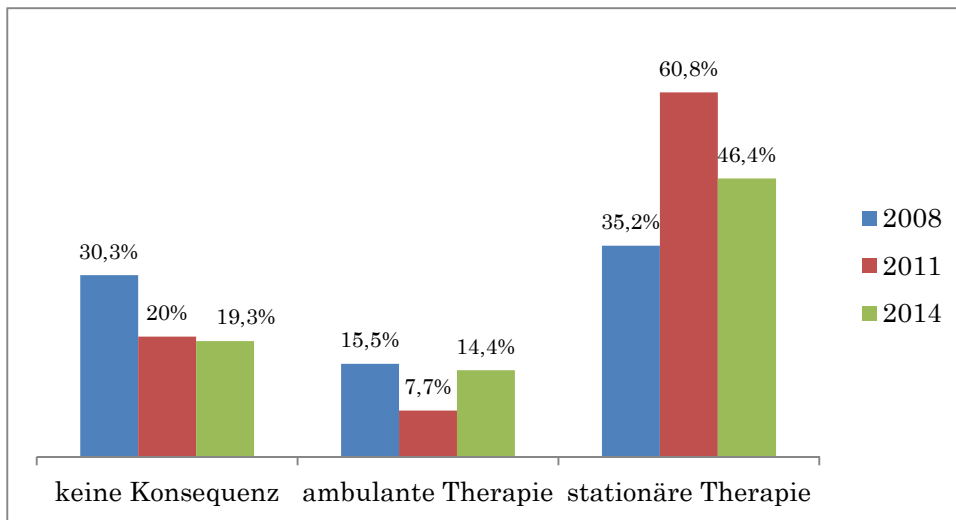


Abbildung 16: Konsequenzen bei PatientInnen, die von zu Hause kamen

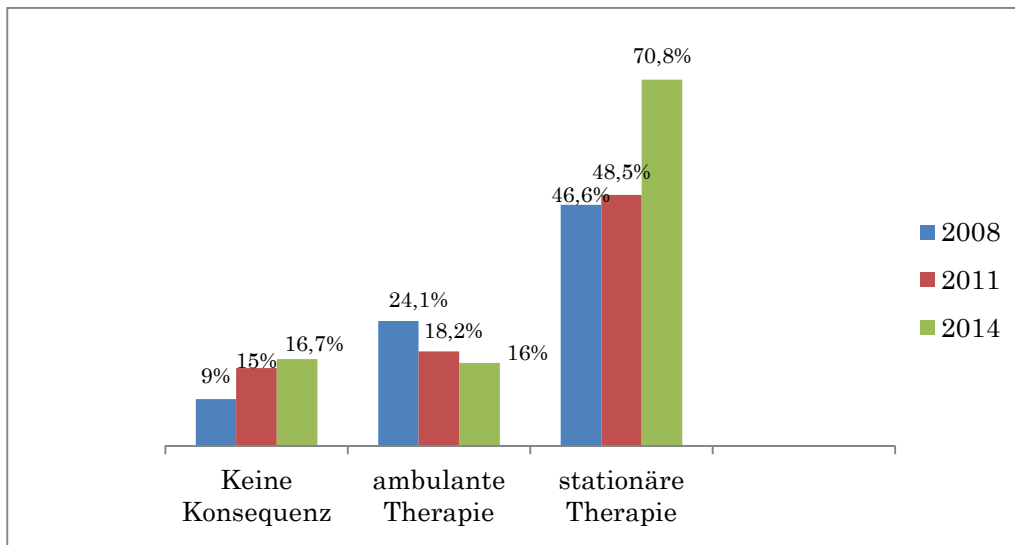


Abbildung 17: Konsequenzen bei PatientInnen, die vom Pflegeheim kamen

PatientInnen aus dem Pflegeheim wurden zunehmend stationär behandelt. Auch die Fälle ohne Konsequenz stiegen, die ambulanten Therapien nahmen ab.

Hingegen sieht man bei den Konsequenzen jener PatientInnen, die von zu Hause kamen, in den letzten 3 Jahren einen Trend zu einer Reduktion der stationären Therapien unter gleichzeitiger Zunahme der ambulanten Therapien. Die Zahl der PatientInnen, die ohne Therapie nach Hause geschickt wurden, nahm kontinuierlich ab. Derselbe Trend ist auch bei der Subgruppe jener PatientInnen, die wegen Hypoglykämien an die Notaufnahme kamen, zu erkennen (stationäre Therapien: 36% - 50% - 38%, ambulante Therapien 17% - 13% - 24%, keine Konsequenzen: 39% - 32% - 30%).

Diskussion

Die vorliegende Studie erfasst als einzige bisherige Studie die Inzidenz von glykämischen Entgleisungen an einer internistischen Notaufnahme in Österreich. Bemerkenswert ist, dass sich die Annahme, die Hypoglykämien an der Notaufnahme würden sich über den Beobachtungszeitraum 2008 /2011/ 2014 aufgrund der intensiveren Therapien erhöhen, nicht bestätigt hat. Trotz Steigerung der Gesamtzahl der PatientInnen an der internistischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Graz von 17747 im Jahr 2008 auf 20413 in 2014 nahmen die schweren hypoglykämischen Ereignisse kontinuierlich ab (von 0,5% über 0,38% auf 0,33% aller PatientInnen an der Notaufnahme).

Die Studie befasst sich darüber hinaus mit Vormedikation und Patientenhintergründen (PatientInnen aus dem Pflegeheim vs. PatientInnen, die von zu Hause kommen), Ursachen für den Besuch an der Notaufnahme und erfolgten Konsequenzen.

Dabei zeigte sich bei der Subgruppe jener PatientInnen, die eine Basis-Bolus-Therapie erhielten, eine signifikante Reduktion der patientenbezogenen Ursachen von knapp 60% im Jahr 2008 auf 28% im Jahr 2014. In der Gruppe der PatientInnen mit Mischinsulin-Therapie zeigte sich ein umgekehrter Trend, hier stiegen die patientInnenbezogenen Ursachen über die Zeit an, während sie im Gesamtkollektiv über den Beobachtungszeitraum relativ stabil bei 30% blieben.

Auf den ersten Blick scheinen diese Ergebnisse aus Österreich im Widerspruch zu großen amerikanischen Studien zu stehen (siehe Einleitung). Doch wenn wir hier größeres Augenmerk auf die Beobachtungszeiträume legen, finden wir erstaunlich viele Parallelen:

Die folgende Tabelle zeigt das Auftreten von Hypoglykämien in der Studie von Lipska et al (3) im gesamten Patientenkollektiv pro 100 000 Personendjahren, nach Jahren geordnet (Anstieg der Hypoglykämien von 94 auf 105 bzw. 11,7% in den Jahren 1999 bis 2011). Die untersuchte PatientInnenzahl betrug hier 684404 PatientInnen.

1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
94	105	118	122	124	125	128	128	130	
2008	2009	2010	2011						
125	117	115	105						

Betrachtet man jedoch nur die Jahre 2007 bis 2011 – nachdem in unserer Studie der Beginn des Beobachtungszeitraums das Jahr 2008 war – so sieht man, dass hier die Hypoglykämien von 130

auf 105 bzw. um 19,23 % zurückgehen.

In der Studie von Pathak et al. (6) sehen wir Daten betreffend das Auftreten von schweren Hypoglykämien im gesamten Patientenkollektiv pro 100 Personnjahren, nach Jahren geordnet. Die untersuchte PatientInnenzahl betrug hier 917 440 PatientInnen.

2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
1,44	1,58	1,55	1,55	1,50	1,48	1,47

Die Hypoglykämie-Inzidenz steigt bis 2006 an, danach fallen die Inzidenzraten jedoch wieder kontinuierlich ab.

In unserer Studie betrug die Inzidenz der Hypoglykämien, bezogen auf die Gesamtzahl der Besuche an der Notaufnahme im Jahr 2008 0,5%, 2011 0,38% und 2014 0,33%.

Es wurden keine Daten VOR dem Jahr 2008 erhoben. Es gibt also keine Daten aus einem Zeitraum, in dem in den amerikanischen Studien die Hypoglykämieraten stiegen, sondern nur aus dem Zeitraum danach, wo auch in den amerikanischen Studien die Hypoglykämieraten – genauso wie in unserer Studie – abnahmen. Es ist also genaugenommen falsch, von einer kontinuierlichen Zunahme der Hypoglykämien in Amerika in den letzten 10 Jahren zu sprechen, vielmehr müsste man das differenzieren – eine Zunahme bis 2006 oder 2007 und eine Abnahme seit 2007 bzw. 2008.

Für die Abnahme der Hypoglykämien in unserem Beobachtungszeitraum könnten folgende Gründe verantwortlich sein:

1) Einsatz von neuen antihyperglykämischen Substanzen mit niedrigem Hypoglykämiepotential

Der österreichische Markt für Antidiabetika wuchs im Beobachtungszeitraum jährlich durchschnittlich um 6,5%, wobei der Insulinmarkt stabil blieb und der klassische OAD-Markt (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone) signifikant abnahm. Fast das gesamte Wachstum war in Österreich etwa im Jahr 2013 auf DPP4-Hemmer zurückzuführen (eine Entwicklung, die in anderen Ländern nicht in gleicher Weise verzeichnet wurde). Das geht aus dem PMCA Impuls-Report (Pharma Marketing Club Austria) 2014 hervor, in dem die Entwicklungen des Pharmamarkts des vorhergegangenen Jahres zusammengefasst werden. (61) Bei den Injectables war ein sehr langsames Wachstum zu verzeichnen, einzig die GLP1-Analoga wachsen seit 2009 exponentiell an (von 0,2% Marktanteil im Jahr 2009 auf 7% im Jahr 2013).

Dass im PMCA Impuls-Report keine Rede von SGLT-2-Hemmern ist, liegt wohl daran, dass das letzte Jahr des Beobachtungszeitraums das Jahr 2014 war, die EMPA REG OUTCOME-Studie,

die eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität durch den SGLT-2 Hemmer Empagliflozin in HochrisikoPatientInnen zeigte und damit einen rasanten Anstieg der SGLT-2 Hemmer auslöste, erst ein Jahr später veröffentlicht wurde (58).

2) *Verbesserte Therapieindividualisierung, Schulungen und PatientInnen-Empowerment*

Abbildung 11 zeigt die stete Abnahme von Mischinsulinen über die Zeit sowie den Anstieg von Basis-Bolus-Therapien, der – wie in Abb. 12 zu sehen – insbesondere bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 sehr ausgeprägt ist. Bei dieser PatientInnengruppe werden auch immer häufiger Insulinpumpen eingesetzt.

Im Hintergrund dieser Entwicklung steht eine verbesserte Therapieindividualisierung, wie sie auch von den Leitlinien der ÖDG gefordert wird: Insbesondere bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (kurze Diabetesdauer, lange Lebenserwartung, keine relevanten kardiovaskulären Komorbiditäten) kann ein HbA1c von 6,0–6,5 % sinnvoll sein, wohingegen bei PatientInnen mit schweren Hypoglykämien in der Vorgeschichte, eingeschränkter Lebenserwartung und multiplen Spätkomplikationen ein HbA1c-Wert bis 8 % laut Leitlinien als ausreichend betrachtet werden kann. Diese Denkweise wird seit dem vorzeitigen Abbruch der ACCORD-Studie im Jahr 2008 (wegen erhöhter Sterblichkeit unter intensivierter Blutzuckersenkung bei Diabetes mellitus Typ 2) immer mehr forciert und dürfte auch einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Ergebnisse unserer Studie gehabt haben.

In der Praxis werden insbesondere PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Vormedikation: Basis-Bolus-Therapie oder Insulinpumpen) im LKH Universitätsklinikum Graz intensiv geschult, damit sie ihre Krankheit besser verstehen und selbst adäquat auf zu hohe / zu niedrige Blutzuckerwerte reagieren können. Bei älteren Personen (oft multimorbid, eventuell kognitive Probleme, die Krankheit genau zu verstehen, Vormedikation: oft Mischinsulin) werden diese Schulungen oft mit entsprechend weniger Nachdruck verfolgt.

Die Folgen dieser Schulungen und des Patienten-Empowerments zeigen sich in der vorliegenden Studie ganz deutlich in Abb.15: Bei PatientInnen mit Basis-Bolus-Therapie verringerten sich die patientInnenbezogenen Ursachen (Spritzfehler, Essfehler, Adhärenzprobleme etc.) signifikant von 59% im Jahr 2008 über 45% im Jahr 2011 auf 29% im Jahr 2014. PatientInnen mit Mischinsulinen zeigten hingegen bei den patientenbezogenen Ursachen für den Besuch an der internistischen Notaufnahme sogar einen Anstieg über die Zeit (29%/ 36%/ 39%).

Die vorliegende Studie ist übrigens die erste ihrer Art in Österreich, die die Beziehung zwischen den beiden großen Richtungen in der Insulintherapie von Diabetes mellitus (Basis-Bolus-Therapie und Mischinsulintherapie) und den patientInnenbezogenen Ursachen von glykämischen Entgleisungen an einer Notaufnahme untersucht hat.

PatientInnen aus dem Pflegeheim vs. PatientInnen von zu Hause sowie Konsequenzen aus dem Besuch an der Notaufnahme

Weiters wurden in der Studie auch die Unterschiede in Vormedikation, Ursachen und Konsequenzen von Besuchen an der Notaufnahme zwischen PatientInnen aus dem Pflegeheim und PatientInnen, die von zu Hause kamen, erhoben. Auffällig war hier, dass die patientenbezogenen Ursachen für den Besuch an der Notaufnahme bei PatientInnen aus dem Pflegeheim viel tiefer lagen als bei den PatientInnen, die von zu Hause kamen, dafür aber Infekte als Auslöser für die glykämische Entgleisung zum Teil mehr als doppelt so hoch waren wie bei PatientInnen, die von zu Hause kamen (siehe Abbildungen 13 und 14).

Die Konsequenzen, die sich aus dem Besuch an der Notaufnahme ergaben, zeigten bei PatientInnen, die von zu Hause kamen, einen ähnlichen Verlauf wie im Gesamtkollektiv: Stationäre Therapien gingen seit 2011 zurück, in etwa gleichem Ausmaß stiegen die ambulanten Therapien. PatientInnen, bei denen auf den Besuch in der Notaufnahme keine Konsequenz folgte, nahmen ab.

Bei PatientInnen aus dem Pflegeheim hingegen gab es im Verlauf der Zeit immer häufiger keine Konsequenz oder stationäre Therapien (über 70% stationäre Therapien im Jahr 2014, siehe Abb. 17), wohingegen ambulante Therapien immer weniger eine Behandlungsoption darstellten. Die hohe Zahl an stationären Therapien ist sicher u.a. auf die große Zahl an Infekten (sehr oft Harnwegsinfekte) bei Heimbewohnern zurückzuführen, da im Heim z.B. die Hemmschwelle, beispielsweise einen Dauerkatheter anzulegen, geringer ist als bei PatientInnen, die noch zu Hause leben, was das Risiko für Infekte und damit verbundene stationäre Behandlung (siehe Abb. 14) erhöht.

Einschränkungen der Studie:

Die Studie beruht auf Daten von PatientInnen, welche durch eine Abfrage von Arztbriefen der internistischen Notaufnahme im krankenhauseigenen Informationssystem (MEDOCS) erfolgte. Da nicht hundertprozentig sichergestellt werden konnte, dass mit Hilfe unserer Abfragebegriffe wirklich alle PatientInnen erfasst wurden, erfolgte eine weitere PatientInnensuche, indem die Patientenakten jener PatientInnen zusätzlich durchgesehen wurden, bei denen aus allen Laborwerten der internistischen Notaufnahme ein Blutzucker von unter 70 oder über 200 mg/dl festgestellt wurde. Während bei den PatientInnen mit einem Blutzucker von unter 70 mg/dl tatsächlich alle Arztbriefe händisch durchgeschaut wurden, war dies bei den PatientInnen mit Hyperglykämien aufgrund der hohen PatientInnenzahl (etwa 3500) realistisch nicht durchführbar. Aus diesem Grund wurde hier nur stichprobenmäßig überprüft, ob PatientInnen aus dieser Liste mit Blutzuckerwerten über 200 mg/dl durch die zuvor erwähnte elektronische Abfrage erfasst

wurden. Dies war der Fall, so dass unsere Annahme war, auch alle relevanten Hyperglykämien erfasst zu haben. Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, dass bei den Hyperglykämien – insbesondere bei Blutzuckerwerten von knapp über 200 mg/dl, die äußerst häufig als Nebenbefund vorkamen – möglicherweise einige PatientInnen nicht erfasst wurden.

Dass unsere Ergebnisse im internationalen Vergleich niedrig erscheinen, hat allerdings nicht damit zu tun, dass einige Hyperglykämien in der Auswertung potentiell nicht erfasst wurden als vielmehr damit, dass wir uns bei unseren StudienPatientInnen absichtlich auf jene Personen beschränkt haben, bei denen der Diabetes mellitus der ausschlaggebende Grund für den Besuch an der Notaufnahme war. Zum Unterschied von Studien, welche möglichst große Patientenzahlen anstreben, indem sie Zugriff auf Diabetesregister etc. nehmen, war es uns nämlich wichtig, wirklich nur jene Besuche zu zählen, wo das Problem Diabetes mellitus im Vordergrund stand.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, bei der wir die PatientInnen nicht befragen konnten, stammen unsere Daten aus Arztbriefen und anderen Patientenakten. Da diese je nach behandelndem Arzt/Ärztin unterschiedlich ausführlich verfasst sind, waren nicht immer alle Informationen in gleicher Weise verfügbar, und so ist es bei gewissen Daten möglich, dass die Zahlen zu gering ausgefallen sind. Insbesondere fiel uns das bei den Zahlen zu Ketoazidose/hyperosmolares Koma auf. Hier liegen die wirklichen Zahlen vermutlich etwas höher als in den Patientenakten vermerkt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass diese erste Studie über die Inzidenz von glykämischen Entgleisungen an einer österreichischen internistischen Notaufnahme eine Abnahme der Entgleisungen im Zeitraum von 2008 bis 2014 gezeigt hat, wobei dabei der vermehrte Einsatz von neuen antihyperglykämischen Substanzen mit niedrigem Hypoglykämiepotential ebenso wie verbesserte Therapieindividualisierung eine große Rolle gespielt haben dürften. Weiters haben intensive PatientInnenschulungen und Strategien, die darauf abzielten, PatientInnen mehr Wissen und Kontrollmöglichkeiten über ihre Krankheit zu verschaffen, zu einer signifikanten Reduktion der patientInnenbezogenen Gründe für die glykämischen Entgleisungen geführt. Es ist zu hoffen, dass dieser Weg in Zukunft fortgeführt und nach Möglichkeit auch auf schwierige Patientengruppen (wie ältere, multimorbide PatientInnen mit Mischinsulinen) ausgedehnt wird.

Literaturverzeichnis

1. **Neubauer S, König C, Krahulec E et al.** *Estimating the economic burden of hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Austria.* Accepted for presentation at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 19th Annual European Congress, Vienna, Austria
2. **Won Chul Ha Su Jin Oh, Ji Hyun Kim et al.** *Severe hypoglycemia is a serious complication and becoming an economic burden in diabetes.* Diabetes Metab J. 2012 Aug; 36(4): 280–284 :
3. **Lipska KJ, Ross JS, Wang Y et al.** *National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011.* JAMA Intern Med 2014; 175:1116-1124
4. **Budnitz DS, Shebab, Kegler SR et al.** *Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults.* Ann Intern Med 2007;147:755-765
5. **U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion.** *National action plan for adverse drug event prevention.* Washington, DC., 2014.
6. **Pathak RD, Schroeder EB, Seoquist ER et al.** *Severe hypoglycemia requiring medical intervention in a large cohort of adults with diabetes receiving care in U.S. integrated health care delivery systems.* 2005-2011 DOI:10.2337/dc15-0858
7. **Blumenthal KH, Larkin ME, Winning G et al.** *Changes in glycemetic control from 1996 to 2006 among adults with type 2 diabetes: a longitudinal cohort study.* BMC Health Serv Res 2010; 10:158
8. **Lipska KJ, Ross JS, Miao Y. et al.** *Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemetic control.* JAMA Intern Med. 2015 Mar;175(3):356-62
9. **Lechleitner M, Roden M, Weitgasser R et al.** *Insulintherapie bei Diabetes mellitus.* Wien Klin Wochenschr (2016) 128(Suppl2):54-61
10. **King P, Peacock I., Donnelly R.** *The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes.* Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov; 48(5): 643–648
11. **Weitgasser R, Lopes S, et al.** *Self-reported frequency and impact of hypoglycaemic events in insulin-treated diabetic patients in Austria.* Wien Klin Wochenschr. 2015; 127: 36–44

12. **Seaquist ER, Anderson J, Childs B. et al.** *Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society.* Diabetes Care. 2013 May; 36(5): 1384–1395
13. **ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC et al.** *Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial.* Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society
14. **Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R.** *Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1:28-34
15. **Ascher-Svanum H., , Lage MJ, Peres-Nieves M. et al.** *Early discontinuation and restart of insulin in the treatment of type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Ther (2014)5:225-242
16. **Gruden G, Guinti S, Barutta F et al.** *QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycaemia attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study.* Diabetes Care. 2012 Jan;35(1):125-7
17. **Brix J, Ebner S, Grusch B. et al.** *BOT und BOT Plus bei Diabetes Mellitus Typ 2.* Positionspapier, MEDahead, Juni 2016.
18. **Monnier L, Lapinsky H, Calette C.** *Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients.* Diabetes Care 2003 Mar; 26(3): 881-885.
19. **H., Stingl.** *Planung der Insulintherapie nach dem PatientInnenbild.* Diabetologie 1/16, ISSN 2223-1072
20. **Davies M, Storms F, Shutler S et al.** *Improvement of Glycemic Control in Subjects With Poorly Controlled Type 2 Diabetes.* Diabetes Care 2005 Jun; 28(6): 1282-1288.
21. **PE., Cryer.** *Hypoglycemia: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment.* New York, Oxford University Press, 1997
22. **Ishtiak-Ahmed K, Carstensen B, Pedersen-Bjergaard U. et al.** *Incidence Trends and Predictors of hospitalization for hypoglycemia in 17230 adult patients with type 1 Diabetes: A*

Danish register linkage cohort study. DOI:10.2337/dc16-0862 (Diabetes Care publish ahead of print, published online Nov. 29, 2016)

23. **Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J: Insuline Glargine 2002 Study Investigators.** *The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2003;26:3080-3086

24. **Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M. et al.** *New insulin Glargin 300 units/ml versus Glargine 100 units/ml, in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose controls and hypoglycemia in a 6-months randomized controlled trial (EDITION1).* Diabetes Care.2014;37:255-62

25. **Haukka J, Hoti F, Erästö P et al.** *Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study.* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Dec;22(12):1326-1335

26. **Vora J, Cariou B, Evans M, et al.** *Clinical use of insulin degludec.* Diabetes Res Clin Pract. 2015;109:19-31

27. **M, Resl.** *Vortrag bei der Frühjahrstagung der ÖDG.* 2016.

28. **Laimer M, Melmer A, Mader JK.** *Variability of basal rate profiles in insulin pump therapy and association with complications in type 1 diabetes mellitus.* PlosONE 11(3):e0150604.doi:10.1371/journal.pone.0150604.

29. **J., Pachatz.** *Evaluierung der Anwendbarkeit einer neu entwickelten Patchpumpe mit Diabetes mellitus Typ 1.* (Diplomarbeit). Medical University of Graz:2012

30. **Diaexpert.de.** <https://www.pumpencafe.de>. [Online]

31. **Steineck I., Cederholm J, Eliasson B et al.** *Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study.* BMJ 2015;350:h3234

32. **Leitgeb S, Pöttler T, Mader JK.** *Insulinpumpen und kontinuierliche Glukosemessung: Möglichkeiten 2016, und was bringt die Zukunft?* Universum Innere Medizin 02/2016.

33. **Choudhary P, Olsen BS, Conget I et al.** *Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management.* Diabetes Technol Ther. 2016 May 1; 18(5): 288–291
34. **Richard M. Bergenstal et al.** *Threshold-based insulin pump interruption for reduction of hypoglycemia.*, N Engl J Med 2013;369:224-232
35. **Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A et al.** *Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study.* Diabetes Care. 2011 Nov; 34(11): 2403–2405
36. **Conget I, Battelino T, Gimenez M et al.** *The SWITCH study (sensing with insulin pump therapy to control HbA1c): design and methods of a randomized controlled crossover trial on sensor-augmented insulin pump efficacy in type 1 diabetes suboptimally controlled with pump therapy.* Diabetes Technol Ther. 2011 Jan;13(1):49-54 :
37. **Foster N, Miller KM, Tamborlane WV et al.** *Continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes using insulin injections.* Diabetes Care 2016;39:e81-e82
38. **Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.** *Juvenile diabetes research foundation, continuous glucose monitoring study group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes.* Diabetes Care 2009;32:1378-1383
39. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** *Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* Lancet (1998) 352:837-853
40. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** *Intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34).* Lancet 352 (1998) 854-865
41. **Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U et al.** *GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients.* Eur J Clin Invest. 2004 Aug;34(8):535-42
42. **Al Sifri S, Basiounny A, Ehtay A et al.** *The incidence of hypoglycaemia in muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial.* Int J Clin Pract. 2011 Nov;65(11):1132-40.

43. **Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al.** *The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* N Eng J Med (2008) 358:2560-2572
44. **Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al.** *ACCORD Study Group: Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes.* N Engl J Med.2011; 364(9):818-828
45. **Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ et al.** *The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis.* Diabetes Metab Res Rev. 2014; 30(1):11-22
46. **Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R et al.** *Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes.* Diabetologia. 2004 Nov;47(11):1906-13.
47. **Simpson SH, Lee J, Choi S et al.** *Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Jan;3(1):43-51.
48. **Song Dk, Ashcroft FM.** *Glimepiride block of cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle KATP channels.* Br J Pharmacol. 2001;133(1):193-199
49. **B, De Fanti.** *Evidence-based benefits of a selective secretagogue: Diamicon MR 60 mg.* Medicographia, Vol38, No.1, 2016
50. **Takahashi H, Shibasaki T, Park JH et al.** *Role of Epac2A/Rap1 signaling in interplay between incretin and sulfonylurea in insulin secretion.* Diabetes. 2015 Apr;64(4):1262-72.
51. **LEADER Group.** *Results of the liraglutide effect and action in diabetes - evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial.* Symposium 3-CT-SY24 at the 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA). 2016.
52. **Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.** *Liraglutid and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.* New England Journal of Medicine. In Press. DOI:10.1056/NEJMoa1603827 , 2016.
53. **Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.** *Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome.* N Engl J Med 2015;273:2247-2257

54. **E., Kutoh.** *Sitagliptin is effective and safe as add-on to insulin in patients with absolute insulin deficiency: a case series.* published online: doi:10.1186/1752-1947-5-117
55. **M., Brath.** *Therapieintensivierung mit SGLT2 Hemmern.* Vortrag bei der Frühjahrstagung der ÖDG 2016.
56. **Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D et al.** *Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes.* Diabetologia. 2007 Jun;50(6):1148-55.
57. **Kutoh E, Yamashita H.** *Differential effects on metabolic parameters between sitagliptin and alogliptin in drug naive subjects with type 2 diabetes.* Journal of Diabetes Research & Clinical 2012.
58. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.** *Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes.* New Engl J Med 2015; Sept 17
59. **Communication, FDA Drug Safety.** *Kidney warnings for canagliflozin and dapagliflozin.* <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>, 2016.
60. **Heyman S, Khamaisi M, Rosen S et al.** *Potential hypoxic renal injury in patients with diabetes on SGLT2 inhibitors: Caution regarding concomitant use of NSAIDs and iodinated contrast media.* DOI:10.2337/cd16-2200, 2017
61. **PMCA.** *PMCA Impuls Report.* Pharma-Markt 2013, 17.2.2014
62. **Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, et al.** *The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis.* Diabetes Metab Res Rev. 2014; 30(1)11-22
63. **Kowalski AJ.** *Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcomes.* Diabetes Technol Ther 2009;11(Suppl.1):113-119
64. **Clodi M. et al.** *Nationale Leitlinien der ÖDG 2016.* Wiener Klinische Wochenschrift 2016
65. **Nicolucci A et al.** *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): Cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes.* Diabet Med 2013;30:767–777.

66. **Malek R, Ajili F, Assaad-Khalil SH.** *Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naive patients with type 2 diabetes.* Diabetes Metab 2015;41:223-30
67. **Strojek K, Bebakar WMW, Khutsoane DT et al.** *Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs.* Curr Med Res Opin 2009; 25: 2887–2894.
68. **ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC et al.** *Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial.* Eur Heart J. 2013 Oct;34(40):3137-44