



08/21

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift



18. bis 20. November 2021, Salzburg Congress

49. Jahrestagung

der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen

Wissenschaftliche Leitung: **Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Susanne Kaser** und
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Harald Sourij

Jardiance®
(Empagliflozin)

Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)

Typ-2-Diabetes

DIE KRAFT MEHR ZU ERREICHEN

Jardiance® ist der einzige SGLT2i
mit signifikanter Reduktion des
CV Todes bei T2D^{1,3}

38%
RRR FÜR
CV TOD^{1,2*}



*Erwachsene Patienten mit nicht ausreichend behandeltem
Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskularer Erkrankung.¹
RRR: relative Risikoreduktion

1) JARDIANCE Fachinformation, Stand Juni 2021. 2) Zinman B et al,
N Engl J Med 2015;373:2117-2128. 3) ÖDG, Antihyperglykämische
Therapie 2021 (Powerpoint), Version 1.1, 03.02.2021, www.oedg.at

AT/JAR/0821/PC-AT-102547

08/21

Inhalt

brief der herausgeber

2 Editorial

Susanne Kaser, Innsbruck, Harald Sourij, Graz

beiträge

4 Neues aus den kardiologischen Leitlinien

Dirk von Lewinski, Graz

5 Diabetes Technology Cut

Raimund Weitgasser, Salzburg

8 Neue Insuline

Markus Laimer, Bern, Schweiz

10 Algorithmen in der Diabetestechnologie

Martin Tauschmann, Wien

13 Historischer Rückblick auf 100 Jahre Insulintherapie bei Kindern mit Typ-1-Diabetes

Elke Fröhlich-Reiterer, Graz

15 Diabetes mellitus Typ 3c

Lars Stechemesser, Salzburg

18 Pankreatitis und Inkretine

Peter Fasching, Wien

Impressum

49. Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

18. bis 20. November 2021, Salzburg Congress

ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen

49. ÖDG-Jahrestagung 2021

18. – 20. November 2021
Salzburg Congress, Auerspergstr. 6, 5020 Salzburg



Brennpunkt Diabetes

PROGRAMM

www.oedg.org

ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen

IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43/1/330 24 15-0, Fax: +43/1/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at;
Geschäftsführung: Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger;
Produktion und Layout: K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Renata Auth. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2021; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich;
Abonnement: WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Die aktuellen Preise finden Sie auf www.springer.com; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.b.; **ISSN Print:** 1613-3803; Band 18, Heft 08/2021; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, Linz, Austria. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren:** Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Nature. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. **Produkthaftung:** Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Gendgerechte Sprache:** Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autor*innen gewählten Genderform. Die Verwendung einer angemessenen gendgerechten Sprache, um Menschen in ihrer Vielfalt wertschätzend anzusprechen, wird begrüßt. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2021 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 15-16/2021.

Willkommen in Salzburg!

**Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Kongressteilnehmer*innen,**

Es ist uns eine Freude, Sie wieder zur heurigen Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft nach Salzburg einzuladen.

Die Tagung steht unter dem Thema „Diabetes im Brennpunkt“. Für das Wort „Brennpunkt“ gibt es ja mehrere Definitionen, einerseits die physikalische, die die Bündelung paralleler Lichtstrahlen durch eine Linse oder einen Hohlspiegel beschreibt, die chemische, die die Temperatur beschreibt, bei der sich ein Stoff entzündet oder aber die übertragene Bedeutung, die den Brennpunkt als Blickpunkt beschreibt, auf den sich die Aufmerksamkeit richtet.

Für Diabetes mellitus passen unseres Erachtens mehrere dieser Aspekte – aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung finden sich verschiedene medizinische und wissenschaftliche „Strahlen“ immer wieder beim Diabetes, der nicht nur ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankungen ist, sondern auch für schwere COVID-19 Verläufe, neurologische Erkrankungen oder onkologische Aspekte von Relevanz ist.

Das heurige Programm wird daher die Aufmerksamkeit auf verschiedene Aspekte rund um den Diabetes lenken, die neuen Entwicklungen in Therapie und Technik, Versuche den Diabetes neu zu klassifizieren, die Notwendigkeit der Interdisziplinarität in der Behandlung oder verschiedene Ernährungszugänge beinhalten.

Die Beleuchtung der COVID-19 Pandemie und deren Einfluss auf die Diabetesbehandlung weltweit, Versuche der Neuklassifikation des Diabetes mellitus sowie ein Resümee, was aus der UKPDS geblieben ist, werden in Keynote Referaten von internationalen Sprechern diskutiert. Nachdem bereits in den letzten Jahren hitzige Debatten über aktuelle Themen aus Forschung und Praxis weit über dem üblichen „diabetologischen Brennpunkt“ geführt wurden, dürfen die mittlerweile zu einem der Highlights avancierten „Expertenbattles“ auch heuer nicht fehlen.

Die Meet-the-Expert-Sessions zu praxisrelevanten Themen und die „Therapie aktiv“ Basisausbildung runden auch das diesjährige Programm ab.

Als wissenschaftliche Fachgesellschaft ist uns die Förderung von Nachwuchsforscher*innen in Österreich ein besonderes Anliegen, daher schreiben wir heuer wieder den Langerhanspreis für die besondere Würdigung wissenschaftlicher Leistungen der letzten 5 Jahre von Forscher*innen aus, die das 40. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Ebenso wird zum 3. Mal ein Startergrant vergeben, der sich insbesondere an Wissenschaftler*innen am Beginn einer Forscherkarriere richtet. Wir würden uns freuen, Sie auch dieses Jahr möglichst zahlreich bei unserer Veranstaltung begrüßen zu dürfen.

Univ.-Prof.in Dr.in Susanne Kaser
Präsidentin der ÖDG

Assoz. Prof. Priv.-Doz Dr. Harald Sourij
Erster Sekretär der ÖDG



© Wild und Team, Salzburg

**UNIV.-PROF.IN DR.IN
SUSANNE KASER**
Präsidentin der ÖDG



© Sissi Furgler

**ASSOZ. PROF. PRIV.-DOZ
DR. HARALD SOURIJ**
Erster Sekretär der ÖDG

DER WEG ZU GEWICHTSKONTROLLE UND GESUNDHEIT

BEGINNT IM KOPF.



- wirkt in 2 Bereichen des Gehirns¹
- mehr Kontrolle über Nahrungsaufnahme¹
- anhaltender Gewichtsverlust¹
- RetTbl – 112 Stück – no box


Mysimba[®]
(naltrexone HCl/bupropion HCl)
8 mg/90 mg • Prolonged-Release Tablets

... die richtige Wahl für eine einfache Therapie !

Neues aus den kardiologischen Leitlinien

DM-Patient*innen nehmen wieder einen deutlich höheren Stellenwert ein

Nach den überraschend nachteiligen Effekten von Rosiglitazon hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte haben die Zulassungsinstitutionen kardiovaskuläre Endpunktstudien für alle neuen Antidiabetika verlangt. Dies hat den Blick sowohl der Diabetologen als auch der Kardiologen deutlich mehr auf die Schnittmenge dieser beiden Fächer gelenkt. Nicht zuletzt wegen der mittlerweile in hoher Zahl verfügbaren kardiovaskulären Endpunktstudien können auch neu veröffentlichte Leitlinien der großen Fachgesellschaften präzisere Empfehlungen abgeben. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat im Rahmen ihrer Jahrestagung Ende August 2021 4 neue Leitlinien herausgegeben.

Neben der meist diskutierten und für das Spannungsfeld Diabetologie und Kardiologie bedeutendsten Leitlinie zur Herzinsuffizienz waren dies die Empfehlungen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankung, zur Schrittmachertherapie und zu valvulären Herzerkrankungen. Während die beiden letztgenannten den Diabetes mellitus nur als einen der klassischen Risikofaktoren ansprechen, nimmt der Diabetes in den erstgenannten großen Platz ein. Zusätzlich war im vergangenen Jahr auch die Leitlinie zum akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI/ACS) veröffentlicht worden, mit ebenfalls wichtigen Hinweisen auch und insbesondere für Patienten mit Diabetes.

Im Folgenden sollen diese Leitlinien hinsichtlich ihrer Aussagen zu Patienten mit Diabetes besprochen werden.

Präventionsleitlinie

Der Diabetes mellitus ist in der neuen Leitlinie neben der familiären Hypercholesterinämie und der Niereninsuffizienz als spezifischer Risikofaktor benannt, der schon für sich alleine genommen ausreicht, eine umfassendere kardiovaskuläre Risikoerhebung zu veranlassen. Schon Patienten mit Diabetes mellitus II von weniger als 10 Jahren Krankheitsdauer und ohne weitere Risikofaktoren oder Endorganschädigungen werden analog zu der in den Vorjahren publizierten Hyperlipidä-

mie-Richtlinie als Patienten mit moderatem Risiko gewertet. Patienten mit zumindest einem schweren Endorganschaden gelten als Hochrisikopatienten, selbst wenn keine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung als Diagnose vorliegt. Liegt eine solche Diagnose aber schon vor, dann gelten die Patienten auch unabhängig von Endorganschäden als Hochrisikopatienten.

Auch regional wird das Risiko in Europa unterteilt. Während unser westlicher Nachbar Schweiz noch zu den Niedrigrisikoregionen gezählt wird, sind alle Nachbarländer im Osten bereits Hochrisikogebiete. Diese Zuteilung hat relevanten Einfluss auf die Berechnung auch des individuellen 10-Jahres-Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis.

Therapeutisch wird für Patienten mit Diabetes mellitus II primär eine Lebensstilverbesserung und das Erreichen eines HbA1c von < 7,0 empfohlen. Die anschließende Therapie weiterer klassischer Risikofaktoren sieht an klassischen Antidiabetika explizit SGLT2-Inhibitoren und GLP-1 Rezeptoragonisten vor. Es wird allerdings auch betont, dass für die gleichzeitige Gabe dieser beiden Substanzklassen beziehungsweise für deren Langzeit-Sicherheit bislang noch unzureichend Daten vorliegen.

Herzinsuffizienzleitlinie

In der neuen Herzinsuffizienz-Leitlinie nimmt der Diabetes eine besonders prominente Rolle ein. Das liegt einerseits an der engen und sich ungünstig verknüp-

fenden Beziehung der beiden Erkrankungen. Bemerkenswert ist hier die gerade in jüngeren Patienten vielfach höhere Inzidenz von Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie die 50% höhere Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bei diesen Patienten. Andererseits bezieht es sich auf die medikamentöse Therapie. Hier besteht neben den Glitazonen auch für das Saxagliptin eine Klasse-III-Indikation (also: do not use), da ebenfalls eine Verschlechterung von Herzinsuffizienz in Studien nachweisbar ist. Im Gegensatz dazu haben mit den SGLT2-Inhibitoren ursprünglich rein diabetologisch genutzte Substanzen eine ganz zentrale Position im Therapiealgorithmus der Herzinsuffizienz eingenommen. Nach den überraschenden kardiovaskulären Endpunktstudien in Kollektiven mit Diabetes mellitus, ließen sich die vorteilhaften Effekte ungemindert auch für Patienten ohne Diabetes mellitus aber mit bestehende HFrEF (Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion) zeigen. Kürzlich konnte mit dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin sogar für Herzinsuffizienzpatienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von > 40% ebenfalls ein klinischer Nutzen gezeigt werden. Dies ist das erste Mal, dass für diese Patienten eine pharmakologische Therapie nachweislich wirksam ist. Auch in dieser Studie war der Effekt unabhängig von dem Vorliegen eines Diabetes mellitus. Eingang in die neue Leitlinie konnte diese Arbeit aber noch nicht finden, weil sie erst kurze Zeit später veröffentlicht wurde.

Zur Person



Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Dirk von Lewinski
Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz
E-Mail: dirk.von-lewinski@medunigraz.at

Für die Herzinsuffizienzpatienten mit eingeschränkter Pumpfunktion sind die SGLT2-Inhibitoren nun aber neben der RAAS-Inhibition mit ACE-Hemmer (oder bevorzugt ARNI) und MRA sowie Betablocker als gleichberechtigte first-line Therapie indiziert. Das heißt, dass jeder HFrEF-Patient mit bestehender Symptomatik (NYHA II, also Dyspnoe bei moderater Belastung oder schlechter) alle vier genannten Substanzgruppen erhalten soll. Für Patienten ohne Diabetes ist diese Klasse IA-Empfehlung aufgrund der Studiendaten auf Dapagliflozin und Empagliflozin beschränkt. Für Patienten mit Diabetes sind gleichberechtigt auch Canagliflozin, Ertugliflozin und Sotagliflozin empfohlen.

Da insbesondere bei Patienten mit Diabetes die ischämische Kardiomyopathie gehäuft auftritt, wird auch in der Herzinsuffizienz betont, dass Patienten mit Diabetes im Falle einer Revaskularisation bevorzugt chirurgisch versorgt werden sollen. Diese Empfehlung findet im klinischen Alltag nur häufig in den Komorbiditäten der Patienten ihre Grenzen.

NSTE-ACS Leitlinie

Für Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) liegen keine belastbaren Daten im Vergleich Katheterintervention ver-

sus operative Versorgung vor. Daher gibt es in dieser Patientengruppe auch keine Empfehlung für Patienten mit Diabetes, das chirurgische Verfahren vorzuziehen. Vielmehr steht die rasche Versorgung im Vordergrund und tritt sogar hinter die Konsultation innerhalb des heart teams zurück. Das heißt, die Infarkt-verursachende Läsion (culprit lesion) soll und wird in aller Regel katheterinterventionell versorgt. Dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass Patienten mit Diabetes häufiger atypische klinische Verlaufsformen und ein insgesamt schlechteres outcome nach ACS haben.

Das Vorhandensein von Diabetes mellitus bei diesen Patienten findet vielmehr wieder in der medikamentösen Therapie seinen Niederschlag. Einerseits wird in der Akutphase wie auch für Intensivpatienten eine nur moderate Einstellung der Blutglukose auf < 200 mg/dl empfohlen. Andererseits ist der Diabetes mellitus der erstgenannte Risikofaktor für ein erhöhtes Ischämierisiko und veranlasst daher zu einer eher längeren Therapiedauer mit dualer Plättchenhemmung.

Zusätzlich wird auch in dieser schon 2020 erschienen Leitlinie explizit hervorgehoben, dass mit den GLP-1 Rezeptoragonisten und den SGLT2 Inhibitoren nun zwei Substanzklassen zur Verfügung ste-

hen, die eine signifikante Verbesserung der klinischen Endpunkte vermitteln können. Hinsichtlich ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse scheinen hierbei die GLP1-RA noch potenter zu sein. In jedem Fall wird für Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung die Verwendung dieser beiden Substanzklassen empfohlen.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in den aktuellen kardiologischen Leitlinien der Patient mit Diabetes wieder einen deutlich größeren Stellenwert einnimmt, weil einerseits das kardiovaskuläre Risiko generell höher ist und andererseits ehemals rein diabetologisch verwendete Substanzen ausgeprägt positive Effekte auch bei kardiologischen Patienten ohne Diabetes zeigen. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Raimund Weitgasser, Salzburg

Diabetes Technology Cut

Von Hautunverträglichkeiten bis zu psychosozialen Einschränkungen

Die letzten Jahre wurden durch einen immensen Fortschritt in der Behandlung des Diabetes geprägt. Neben einer Reihe neuer Substanzen zur Blutzuckersenkung mit signifikant positiven Effekten auf das kardiovaskuläre Risiko, die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und das Auftreten bzw. die Verschlechterung einer Niereninsuffizienz, sind technische Hilfsmittel in der Diabetestherapie nicht mehr wegzudenken. Blutzuckermessgeräte, Glukosesensoren, Smart Insulin-Pens, Insulinpumpen und deren Kombinationen mit unterstützenden Programmen, welche unter „Artificial Intelligence“ zusammengefasst wer-

den können, sind insbesondere für Personen mit Typ-1-Diabetes zum Mittel für eine optimale Diabeteseinstellung geworden. Wie in der medikamentösen Therapie so gilt auch für den Einsatz der Diabetes-Technologie ein individualisierter Zugang. Trotz vielfacher Erleichterung der Selbstkontrolle durch Glukosesensoren oder der automatisierten Insulinzufuhr im Rahmen eines Closed Loop-Systems bleibt die tägliche Beschäftigung mit diesen Geräten für die Patienten nicht aus. Wichtige Voraussetzung vor der Einstellung auf eine Technik-unterstützte Therapie sind dazu die ausführliche Beratung und eine genaue

Aufklärung der Patienten zur Funktion, zu Vorteilen und potentiellen Nachteilen. Es folgt darauf die Einschulung in die Verwendung, welche durch Neuerungen und Vielfalt der Geräte immer häufiger einer Unterstützung durch die Hersteller bedarf. Ausreichend Zeit zur Beschäftigung und, soweit möglich, eine Probezeit mit dem neuen System tragen wesentlich zur Akzeptanz und dem Gelingen einer guten Diabeteseinstellung damit bei. Doch selbst dann nehmen bei weitem nicht alle Personen, welche aus Sicht des betreuenden Diabetes-Teams dafür geeignet wären, das Angebot technischer Hilfsmittel an.

Barrieren

Eine relevante Studie mit Typ-1-Diabetes-Patienten widmete sich dazu dem Thema „Barrieren zur Nutzung technischer Geräte“ [1]. Zur Verwendung von CGM-Systemen bzw. Insulinpumpen gaben 30% bzw. 46% der befragten Patienten an, kein Gerät dauerhaft am Körper tragen zu wollen, 32% bzw. 21% an der Genauigkeit der Systeme zu zweifeln, 29% bzw. 44% das Gerät als unbequem oder sogar schmerzhaft zu empfinden. Weitere 21% klagten über zu hohe Kosten in Verbindung mit den Systemen. Überraschenderweise lag der höchste Prozentsatz an skeptischen Personen in der relativ jungen Altersgruppe von 18–25 Jahren. Eine neuere Untersuchung des Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Denver, USA [2], in welcher 8- bis 25-Jährige mit einem Hybrid Closed Loop-System über 6 Monate beobachtet wurden, ergab eine 30%ige Rate an Therapie-Abbrechern wegen zu hohem persönlichen Aufwand, zu häufigen Alarmen oder unbefriedigendem Ergebnis auf die Glukoseverläufe. Im klinischen Alltag begegnen uns zudem immer wieder Patienten, welche ihre Erkrankung verbergen möchten und aus diesem Grund keine sichtbaren technischen Geräte tragen wollen. Dabei könnten gerade Glukosesensorkontrollen über Apps, welche auf ein Smartphone geladen werden, solchen Personen im Vergleich zur sichtbaren Blutzuckermessung mit Bz-Messgeräten „Krankheits-Anonymität“ bieten. Im Weiteren helfen CGM-Systeme den Diabetes-Patienten durch raschere Hypoglykämieerkennung und -prävention dem psychosozialen Makel symptomatischer Hypoglykämien im Alltag zu entgehen. Eine unserer eigenen Publikationen zum iscCGM bei Patienten mit Basis-Bolus-Insulintherapie zeigte dazu für die Glukosesensorverwendung eine signifikante Verbesserung des DTSQ Treatment Satisfaction Scores, insbesondere in Hinblick auf vermiedene Hypo-

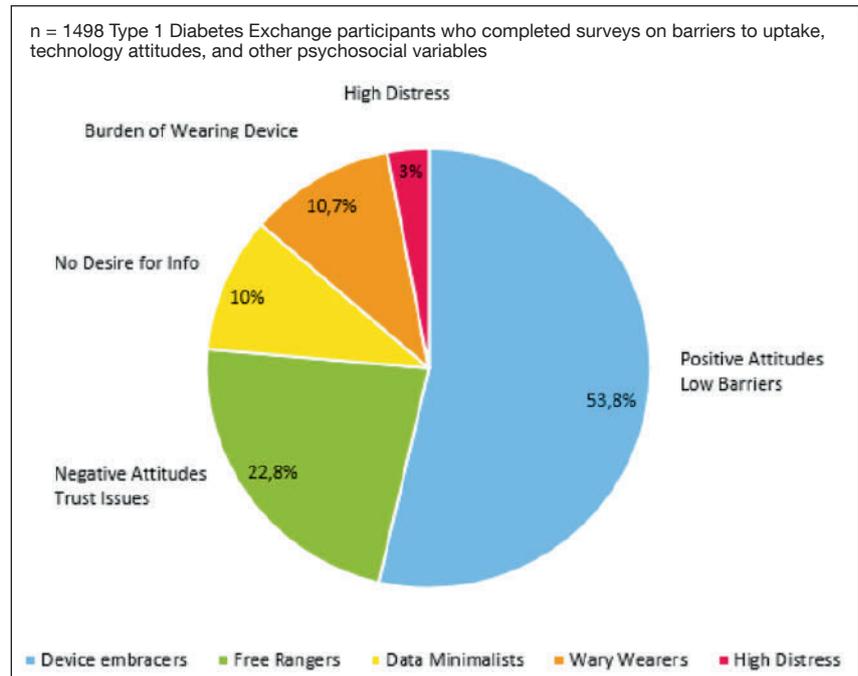


Abb. 1: Diabetes und Technologie – fünf unterschiedliche Personas. Modifiziert und adaptiert nach Linda Gonder-Frederick, EASD 2021, und Tanenbaum ML et al., J Diabetes Sci Technol 2018;12(6):1101-1107 [5]

und Hyperglykämien [3]. Um dies zu erreichen, kommt wieder die bereits genannte ausführliche Besprechung zu Vor- und Nachteilen einer technischen Unterstützung in der Diabetestherapie zum Tragen. Voraussetzung dazu ist ein Team in der Diabetesberatung, welches selbst ausreichend geschult ist. Unterstützung dazu bieten Schulungsprogramme wie Spectrum und Flash für CGM-Systeme oder Input für die Insulinpumpen-Therapie. Eine Befragung von Ärzten und Diabetesberatern bezüglich der Annahme technischer Innovationen gibt dazu einen Einblick [4]. Die Untersuchung basierte auf Patientendaten aus dem US-amerikanischen Type 1 Diabetes Exchange Clinic Network gemeinsam mit dQ & A Daten einer Diabetes-Marktforschungsgesellschaft. Als Ergebnis fand sich, dass Diabetologen, welche sich gemeinsam mit ihrem Team am meisten

Zeit zur Betreuung ihrer Patienten nahmen, technischen Neuerungen gegenüber am aufgeschlossensten und zugänglichsten waren. Um gute Ergebnisse zu erreichen, ist neben dem entsprechenden Wissen offensichtlich ausreichend Zeit für die Patienten einer der wichtigsten Faktoren. Dies wird üblicherweise primär in Form einer Einzelberatung bzw. -schulung erfolgen. Ein interessanter Ansatz zum Thema personalisierte Therapie kann dazu hilfreich sein: eine Arbeitsgruppe des Department of Pediatrics der Stanford University, Palo Alto, USA, ordnete Personen mit Typ 1 Diabetes fünf verschiedenen Personas zu, um die individuelle Einstellung von Patienten zur Verwendung von CGM-Systemen oder Insulinpumpen besser abschätzen zu können [5]. Neben knapp 54% der Patienten mit spontaner Begeisterung dafür lagen doch in den weiteren vier Gruppen = Personas unterschiedliche Vorbehalte gegen eine Technik-unterstützte Therapie vor (Abb. 1).

Zur Person



Prim. Univ.-Prof. Dr. Raimund Weitgasser
 Abteilung für Innere Medizin / Diabetologie
 Privatklinik Wehrle-Diakonissen
 Guggenbichlerstraße 20
 5026 Salzburg
 E-Mail: raimund.weitgasser@pkwd.at

Technische Probleme und „Adverse Events“

Neben dem Kapitel der psychologischen und psychosozialen Gründe für eine Einschränkung im Einsatz von Diabetes-Technologie spielen technische Mängel und praktische Unzulänglichkeiten eine Rolle. Als Beispiel sei eine aktuelle Zu-

sammenfassung zu „Adverse Events“ von Bz-Messgeräten, CGM-Systemen und Insulinpumpen einer FDA (US Food and Drug Administration) Database der Jahre 2018–2020 genannt [6]. Eine Zunahme an Funktionsfehlern für CGM-Systeme und Pumpen wird dort beschrieben, die daraus resultierende Anzahl an Verletzungen oder gar Todesfällen wird allerdings als sehr niedrig angegeben und nahm zuletzt trotz einer wahrscheinlich deutlich gestiegenen Zahl von Nutzern ab (für die USA 2020: Verletzungen n = 35.820, Todesfälle 320). Die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher „real world“ Daten zur Darstellung von Fehlfunktionen und Ereignissen zeigt allerdings deren Erhebung: z. B. konnte die Angabe von 8,2% Ereignissen für die Insulinpumpen nur aus dem Gesamtkollektiv von 7,4 Millionen Personen mit Insulintherapie in den USA hochgerechnet werden. Ein Auszug desselben Autors aus der FDA and MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) Database von 2019 gibt für eine gängige Insulinpumpe als häufigste unerwartete Ereignisse mit 28% Fehlalarme und für ein vielfach verwendetes CGM mit 55% aller Ereignisse eine allergische Lokalreaktion an [7]. Diese Daten sind durchaus Ergebnissen aus prospektiven Studien vergleichbar. In der bekanntesten CGM Schwangerschaftsstudie CONCEPTT wurden bei 47% Hautläsionen an der Sensorapplikationsstelle festgestellt, bei 80% waren im Verlauf der Studie andere Probleme mit dem Sensor (Schmerzen, lokale Blutung, unabsichtlicher Verlust, Insertionsfehler, verfrühter Funktionsverlust, Verbindungsfehler zum Empfänger) aufgetreten [8]. Auch unsere eigenen Erfahrungen in der Betreuung von Patienten mit Insulinpumpen und Glukosesensoren bestätigen diese und ähnliche Probleme. Eine dazu von uns gemeinsam mit dem Institut für Diabetes-Technologie Ulm, Deutschland, publizierte Studie zeigte im Vergleich von 3 verschiedenen rtCGM-Systemen in 30–60% der Sensorapplikationen unangenehme Lokalreaktionen [9]. Es handelte sich meist um Hautrötung, Hämatome, Juckreiz oder Schmerzen bei Insertion. Allerdings waren die Reaktionen in mehr als 90% der Fälle als geringgradig klassifiziert (Abb. 2). In 7–24% fanden wir Systemfehler, meist in Form von Übertragungsproblemen vom Sensor zum Empfänger, welche großteils vor der initialen Kalibrierung auftraten. Ein systematischer Review zu diesem Thema stellte fest, dass ein lokales Ereignis alle 2 Wo-

chen auftritt. 80% davon waren durch die Klebesubstanzen (vorwiegend Erytheme und Juckreiz) der CGM-Sensoren, nur 20% durch die Sensorinsertion (vorwiegend Blutung und Quetschung) bedingt [10]. Vergleichbare Ergebnisse zeigte eine Studie an Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes in New York City, USA [11]. Dabei verwendeten 81% der von lokalen Hautreaktionen Betroffenen unterschiedliche Produkte zur Prävention. Die besten Erfolge wurden durch topisches Kortison, lokale Hydrokolloid-Unterlagen oder Klebstoff-Entferner erreicht. Allerdings beendeten doch 22% der von Hautproblemen Betroffenen die CGM- bzw. Insulinpumpentherapie. Eine große Querschnittsuntersuchung an 369 Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes aus Hannover, Deutschland, zeigte vergleichbare Befunde, weiters bei 47% eine lokale Insulinpumpen-assoziierte Lipohypertrophie [12]. Erfreulicherweise waren lokale Infektionen an CGM bzw. Pumpeninsertionsstellen extrem selten und wenn dann nur gering ausgeprägt.

Alltagsprobleme

Trotz der großartigen technischen Entwicklungen und Erleichterungen in der Diabetes-Therapie insbesondere insulinbehandelter Patienten bleiben Alltagsprobleme, welche einer Verbesserung bedürfen. Leider ist bisher eine dazu differenzierte Fehleranalyse und -sammung für technische Geräte und Systeme, welche in der Diabetes therapie eingesetzt werden, nicht Standard. Regelmäßige Evaluierungen und rasche Aufnahme der Meldung von Fehlern und Nebeneffekten in die nötigen Verbesserungen durch die Hersteller sollten dieses Manko beheben, damit möglichst viele Patienten von den technischen Innovationen der letzten Jahre profitieren können.

Fazit

Nochmals sei aber betont, dass ausreichende Information für die Patienten und Zeit für die Einschulung in die neuen Hilfsmittel den wichtigsten Rahmen für den sicheren und erfolgreichen Einsatz von Diabetes-Technologie darstellen. Neben dem Besuch in einer Ambulanz oder Ordination stehen ergänzend diverse IT-Lösungen für die telemedizinische Beratung zur Verfügung um unseren Patienten den Weg zu einer möglichst optimalen Diabeseeinstellung zu ebneten. ■



Abb. 2: Lokalreaktion – allergische Kontaktdermatitis nach Glukosesensor Applikation (iscCGM), verursacht durch Isobornylacrylat in der Klebefolie

LITERATUR

1. Tanenbaum ML, Hanes SL, Miller KM, et al (2017) Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care* 40(2):181–187.
2. Messer LH, Berget C, Vigers T, et al (2020) Real world hybrid closed-loop discontinuation: Predictors and perceptions of youth discontinuing the 670G system in the first 6 months. *Pediatr Diabetes* 21(2):319–327.
3. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al (2018) Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia* 61(3):539–550.
4. Tanenbaum ML, Adams RN, Lanning MS, et al (2018) Using Cluster Analysis to Understand Clinician Readiness to Promote Continuous Glucose Monitoring Adoption. *J Diabetes Sci Technol* 12(6):1108–1115.
5. Tanenbaum ML, Adams RN, Iturralde E, et al (2018) From Wary Wearers to d-Embracers: Personas of Readiness to Use Diabetes Devices. *J Diabetes Sci Technol* 12(6):1101–1107.
6. Krouwer JS (2021) Adverse Event Data for Years 2018 to 2020 for Diabetes Devices. *J Diabetes Sci Technol* May 8:19322968211011688.
7. Krouwer JS (2019) Reducing Glucose Meter Adverse Events by Using Reliability Growth with the FDA MAUDE Database. *J Diabetes Sci Technol* 13(5):959–962.
8. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al, CONCEPTT Collaborative Group (2017) Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 390(10110):2347–2359.
9. Freckmann G, Link M, Kamecke U, et al (2019) Performance and Usability of Three Systems for Continuous Glucose Monitoring in Direct Comparison. *J Diabetes Sci Technol* 13(5):890–898.
10. Asarani NAM, Reynolds AN, Boucher SE, et al (2020) Cutaneous Complications With Continuous or Flash Glucose Monitoring Use: Systematic Review of Trials and Observational Studies. *J Diabetes Sci Technol* 14(2):328–337.
11. Rigo RS, Levin LE, Belsito DV, et al (2021) Cutaneous Reactions to Continuous Glucose Monitoring and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Devices in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 15(4):786–791.
12. Burgmann J, Biester T, Grothaus, et al (2020) Pediatric diabetes and skin disease (PeDiSkin): A cross-sectional study in 369 children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 21(8):1556–1565.

Neue Insuline

Benefits und Risiken

Anhaltende Ziele moderner Insulintherapien und der Entwicklung neuer Insuline sind das Nachahmen der physiologischen Insulinwirkung sowie eine möglichst einfache Anwendung. Neben der Wirkdauer und des Wirkungseintritts ist vor allem die intraindividuelle Stabilität in der Wirkung einer bestimmten Insulindosis von zentraler Bedeutung. Die Wirkung des applizierten Insulins ist jedoch von verschiedenen Aspekten abhängig: Bewegung, Applikationsort und lokale Veränderungen (Lipodystrophien) spielen neben der grundsätzlichen Problematik der subkutanen Anwendung eine bedeutende Rolle. Physiologisch wird Insulin pulsatil von den Beta-Zellen des Pankreas in die Portalvene abgegeben und wirkt initial in der Leber, um erst im Anschluss seine Wirkung in anderen insulinsensitiven Geweben zu entfalten. Bei der subkutanen Applikation von Insulin kann dieser physiologische Weg der Wirkkaskade nicht imitiert werden und führt zu überproportional höheren Insulinkonzentrationen in extrahepatischen Geweben.

Neue Insuline – Wirkmechanismus und Aminosäurestruktur

Moderne Insuline sind gekennzeichnet durch eine gegenüber dem humanen Insulin veränderte Aminosäurestruktur bzw. durch Anfügung zusätzlicher chemischer Strukturen (Hexadecandisäure gemeinsam mit Glutaminsäure bei Insulin Degludec, Fettsäuren bei Insulin Detemir). Das Ziel dieser strukturellen Änderungen sind je nach Einsatzgebiet unterschiedlich: Bei schnellwirksamen Insulinen soll ein rascherer Wirkeintritt erzielt werden, in dem das per se bindungsfreudige Insulin schneller in wirksame Monomere dissoziiert. Bei langwirksamen Insulinen soll der Wirkeintritt verzögert und die Wirkzeit verlängert werden. Bei modernen langwirksamen Insulinen geschieht dies nach subkutaner Injektion entweder durch die Bildung von Mikrokristallen (Insulin Glargin), durch Bildung von Multihexameren (Insulin Degludec) oder durch eine Bindung an Serumalbumin (Insulin Detemir).

Schnellwirksame Insuline der neuesten Generation

Bei den schnellwirksamen Insulinen der neuesten Generation (sogenannte ultraschnellwirksame Insulinanaloga) führen neben Änderungen der Aminosäurestruktur weitere Zusatzstoffe zu einer vielfach beschleunigten subkutanen Dissoziation in wirksame Monomere. Dies bedingt einen deutlich schnelleren Wirkeintritt im Vergleich zu humanem Insulin.

Beim ultra-schnellwirksamen Insulin Aspart sind diese Zusatzstoffe Nicotinamid (Vitamin B3) und Arginin. Das ultraschnellwirksame Insulin Aspart hat laut einer gepoolten Auswertung pharmakologischer Studien im Vergleich zu Insulin Aspart einen um 5 Minuten früheren Wirkeintritt und eine um 14 Minuten kürzere Wirkdauer. Beim Einsatz im Rahmen von mit Basis-Bolus-Insulin-Therapie behandelten Menschen mit Typ 1 Diabetes konnte in der Gruppe mit ultraschnellwirksames Insulin Aspart eine um 0,08 % diskret niedrigere HbA1c-Senkung sowie eine verbesserte postprandiale glykämische Kontrolle im Vergleich zum schnellwirksamen Insulin Aspart gezeigt werden. Der Vergleich beider Insuline bei Menschen mit Typ-1-Diabetes unter Insulinpumpentherapie zeigte keinen Unterschied hinsichtlich des HbA1c aber eine Verbesserung der postprandialen glykämischen Kontrolle.

Als zweites ultra-schnellwirksames Insulin ist seit kurzem ultraschnellwirksames Insulin Lispro durch die Europäische Arzneimittelbehörde (European

Medicines Agency, EMA) zugelassen. Die schnellere Aufnahme dieses Insulins wird durch zusätzliches Ziträt und Trepstinil bewirkt, welche zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität und zu lokaler Vasodilatation führen. Das ultraschnellwirksame Insulin Lispro zeigte – im Vergleich zum ultraschnellwirksamen Insulin Aspart – unter Studienbedingungen eine um 13 Minuten frühere halbmaximale Dosiskonzentration. Nach einer Testmahlzeit fand sich eine im Vergleich niedrigere Plasmaglukose.

Für beide neuen ultraschnellwirksamen Insuline zeigt sich ein Vorteil in Bezug auf die postprandiale Glukosekontrolle bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes. In derselben Metaanalyse konnten vergleichbare Effekte der unterschiedlichen Generationen schnell- und ultraschnellwirksamer Insulinanaloga in Bezug auf die gesamtheitliche glykämische Kontrolle gezeigt werden.

Im klinischen Alltag bestätigt sich dieser Anwendungsvorteil hinsichtlich postprandialer Kontrolle für die ultraschnellwirksamen Insuline. Unverändert bleibt auch mit den ultraschnellwirksamen das richtige Timing der Bolusgabe vor der Mahlzeit und in Abhängigkeit der Mahlzeit entscheidend für die postprandiale Glukosekontrolle. Der Zeitgewinn durch die ultraschnellwirksamen Insuline kann im Alltag für Patient*innen mit Diabetes mellitus jedoch häufig entscheidend sein.

2006 wurde das erste inhalierbare Insulin zugelassen. Diese Anwendungsform spielt jedoch weltweit nach wie vor eine

Zur Person



Prof. Dr. med. Markus Laimer

Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus
Inselspital, Universitätsspital Bern
3010 Bern
Schweiz
E-Mail: Markus.Laimer@insel.ch

untergeordnete Rolle als Mahlzeiten oder Korrekturinsulin. Aufgrund der hohen Produktionskosten, des geringen Absatzes und Zweifeln an der langfristigen Sicherheit bezüglich der pulmonalen Anwendung wurde dieses Insulin jedoch 2007 wieder vom Markt genommen. Aktuell ist mit Afrezza® ein inhalierbares Insulin durch die Amerikanische Arzneimittelbehörde (Food and Drug Agency, FDA), nicht aber durch die EMA zugelassen. Bezüglich der Langzeitsicherheit dieses Insulins liegen keine Daten vor. Hinsichtlich der Anwendung bei Typ-1-Diabetes zeigte eine 24-wöchige, randomisierte Studie eine mit subkutanen Insulinen vergleichbare Wirkung auf das HbA1c mit weniger Hypoglykämien.

Langwirksame Insuline

Zu den langwirksamen Insulinanaloga der neuesten Generation gehören Insulin Glargin 300 und Insulin Degludec. Insulin Glargin 300 ist mit 300 E/ml höher konzentriert als das bereits länger verfügbare Glargin mit 100 E/ml. Glargin 300 hat mit einer Wirkdauer von 32 Stunden nach Erreichen des „steady states“ eine längere Wirkung als Glargin 100 (Wirkdauer: 24 Stunden). Die längere Wirkdauer wird durch das kompaktere Depot und die damit einhergehende geringere Reaktionsoberfläche von Glargin 300 erklärt. Die Wirkung von Insulin Degludec ist gekennzeichnet durch eine stabile und kontinuierliche sprich reproduzierbare intraindividuelle Wirkung über 42 Stunden bei einer Halbwertszeit von 25 Stunden. Auch für Insulin Degludec gibt es eine Formulierung mit höherer Konzentration (200 E/ml) mit jedoch denselben pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften wie Degludec U100.

In Studien zeigten sich für die langwirksamen Insulinanaloga der neuesten Generation keine Vorteile hinsichtlich HbA1c-Senkung jedoch eine Reduktion hinsichtlich Hypoglykämien. Direkte Vergleiche der beiden Insuline haben z. T. widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Zusam-

mengefasst sind beide ultralangwirksamen Insulinanaloga in ihrer Anwendungssicherheit, kardiovaskulärer Sicherheit, Hypoglykämien und intraindividuellen Wirkschwankungen miteinander vergleichbar. Im Vergleich zu Insulinanaloga der ersten Generation ist die stabilere und längere Wirkdauer für den klinischen Alltag von Bedeutung und möglicherweise bei Typ-1-Diabetes von größerem Nutzen als bei Typ-2-Diabetes.

Noch in klinischer Testung für Typ-1- und Typ-2-Diabetes befindet sich das einmal wöchentlich zu applizierende Basalinsulin Icodec. Vor allem hinsichtlich des Anwendungsaufwandes wäre Insulin Icodec eine vielversprechende Erweiterung des aktuell verfügbaren Portfolios an langwirksamen Insulinen. Eine weitere Option zur Reduktion von Injektionen würde ein orales Insulin darstellen. Vor allem die Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme und die dafür benötigten Insulindosen stehen im aktuellen Fokus der Forschung.

Fixkombinationen

Fixkombinationen von Insulinen mit einem definierten schnell- und langwirksamen Insulinanteil finden vor allem aufgrund einfacherer Applikationsschemata ihre Anwendung und ihren Nutzen. Dies stellt aber auch gleichzeitig die größte Limitation deren Anwendung dar: Anpassungen durch ein glukoseadaptiertes Dosierungsschema führen immer zur simultanen Anpassung beider Anteile. Die Fixkombination eines langwirksamen Insulins und einem GLP-1 Rezeptoragonisten (aktuell verfügbar sind Degludec/Liraglutid und Glargin/Lixisenatid) bieten gegenüber der Insulinfixkombination die Möglichkeit, einfache Applikationsschemata mit einem kardiovaskulär erwünschten Gewichtsverlust zu kombinieren. Letztere wird unter Insulinfixkombinationen häufig beobachtet. Diesem kardiovaskulären Benefit steht die nicht immer erreichte Zieldosis für Liraglutid in der Fixkombination mit Degludec gegenüber. So sind nur

1,8 mg Liraglutid in der Maximaldosis von 50 E in der Fixkombination vorhanden.

Benefits und Risiken der modernen Insuline

Die Vorteile moderner Insuline liegen in der stabileren und längeren Wirkung der Basalinsuline sowie im schnelleren Wirkeintritt und der kürzeren Wirkdauer von schnellwirksamen Insulinen. Die Vorteile liegen bei den ultraschnellwirksamen Insulinen vor allem in einer verbesserten postprandialen Glykämiekontrolle und bei den langwirksamen Insulinen der 2. Generation vor allem in der Reduktion von Hypoglykämien. Die geringere Hypoglykämierate ist vor allem bei Anstreben einer möglichst stringenten glykämischen Kontrolle zu beobachten und von Bedeutung. Eine Thematik, die immer wieder zu Diskussionen führt, ist die mögliche Mitogenität von Analoginsulinen bzw. deren Affinität zum IGF-1 Rezeptor. Klinische Studien und substantielle Hinweise für den Zusammenhang eines bestimmten modernen am Markt verfügbaren Insulin mit dem Auftreten von Tumoren liegen nicht vor.

Fazit

Abschließend ist festzuhalten, dass Insulintherapien umso anspruchsvoller sind, je strenger das glykämische Ziel gesetzt wird und je flexibler das Regime dem Alltag angepasst werden soll. In der Praxis ist häufig die individuelle Entscheidung gemeinsam mit der Patientin/dem Patienten über die Wahl des Insulins in Abhängigkeit der entsprechenden Benefits und der Erstattung im Einzelfall abzuwägen. Diese Entscheidung kann und soll auch entsprechend des individuellen Nutzens im Verlauf re-evaluiert und bei Bedarf angepasst werden. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Jardiance 10 mg Filmtabletten, Jardiance 25 mg Filmtabletten
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung, Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. **Jardiance 25 mg Filmtabletten.** Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung, Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT 2)- Hemmer, ATC Code: A10BK03. **Liste der sonstigen Bestandteile.** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxidoxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete.** Typ-2-Diabetes mellitus. Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. Herzinsuffizienz. Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. Stand der Fachkurzinformation: Juni 2021

Algorithmen in der Diabetestechnologie

Von wissenschaftlichen und kommerziellen Entwicklungen bis zu Open Source

Weltweit haben ca. 5 bis 10% aller Menschen mit Diabetes einen Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) [1]. Trotz intensiver Forschung ist T1DM derzeit unheilbar. Die intensiviertere Insulintherapie hat sich seit Mitte der Neunziger Jahre des 20. Jahrhunderts als Standardtherapie etabliert [2]. Neben der Entwicklung neuer Insulinformulierungen mit unterschiedlichen Wirkprofilen haben Menschen mit T1DM über die letzten drei Jahrzehnte vor allem von Fortschritten und Innovationen im Bereich der Diabetestechnologie profitiert [3].

Insulinpumpen und CGM Systeme (kontinuierliche Glukosesensoren) haben sich im Vergleich zur Basis-Bolus-Therapie mittels Insulin-Pens und kapillären Blutzuckermessungen als zielführend und effektiv erwiesen [4-10]. Insulinpumpen werden immer kleiner und „smarter“ mit einer Vielzahl zusätzlicher, hilfreicher Funktionen (u. a. integrierte Bolus-Rechner, unterschiedliche Bolus-Optionen, Alarmer etc.). CGM Systeme haben sich von ungenauen, sperrigen Geräten zu kleinen, werkskalibrierten und sehr akkuraten Produkten entwickelt, die mit Smartphones verbunden sind. Insulinpumpen und CGM Systeme sind daher weit verbreitet, v. a. bei Kindern und Jugendlichen mit T1DM. Bei Kleinkindern mit T1DM zum Beispiel zeigen sich in unseren Breiten Nutzungsraten von > 90% für Pumpen- und CGM Sensoren [11].

Sensor-unterstützte Pumpentherapie, automatische prädiktive Hypoglykämie Abschaltung

Die gemeinsame Verwendung von Pumpen und CGM Systemen wird als sensor-unterstützte Insulinpumentherapie (SuP) bezeichnet. Geht man einen Schritt weiter und koppelt die Insulinabgabe automatisch an Glukose-Werte, die in Echtzeit vom CGM Sensor übermittelt werden, befinden wir uns im Bereich einer Algorithmus-gesteuerten, Glukose-responsiven Insulinzufuhr (Abb. 1).

Systeme mit einfachen Algorithmen zur automatischen Abschaltung der Insu-

linzufuhr bei Erreichen eines unteren Glukose-Grenzwertes/ Hypoglykämie (sogenannte LGS Systeme, *Low-Glucose Suspend*) bzw. vorausschauende Abschaltung bei drohender Hypoglykämie (sogenannte PLGS Systeme, *Predictive Low-Glucose Suspend*) sind in Österreich seit einigen Jahren verfügbar und haben sich vor allem in der Verringerung der Hypoglykämie-Häufigkeit und -Dauer bewährt [12-14].

Closed-Loop Systeme

Bei Closed-Loop-Systemen (CL, auch genannt künstliche Bauchspeicheldrüse oder automatisierte Insulinabgabe-Systeme, AID) im engeren Sinne werden komplexere Algorithmen verwendet, die automatisch und kontinuierlich die Insulinabgabe unter- und oberhalb der voreingestellten Raten modulieren.

War der Closed-Loop Sektor vor Jahren noch sehr akademisch geprägt und ein Nischenbereich, wurden seit der Zulassung des ersten kommerziell erhältlichen CL Systems, des MiniMed 670G (Medtronic, Northridge, CA, USA), durch die US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) im September 2016 auch mehrere andere CL-Systeme kommerzialisiert und zunehmend in der klinischen Routineversorgung von Menschen mit T1DM eingesetzt. Eine Übersicht über in der Europäischen Union CE-zertifizierte Systeme gibt Tabelle 1 [15-18]. In Österreich sind derzeit nur zwei CL Systeme verfügbar und über die Krankenkasse refundierbar: das Medtronic 670G System, und seit kur-

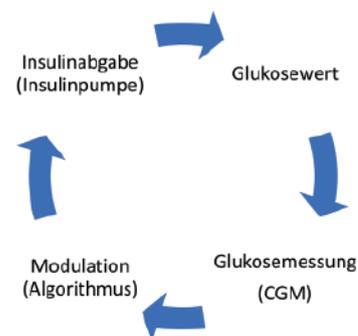


Abb. 1: Schema eines Closed-Loop Regelkreises zur Glukose-responsiven Insulinabgabe. Ein CGM Sensor überträgt Informationen über interstitielle Glukosekonzentrationen an einen Algorithmus, der auf einem Smartphone oder einer Insulinpumpe programmiert ist. Dieser berechnet die optimale Insulinmenge und moduliert die subkutane Abgabe eines kurzwirksamen Insulin-Analogons durch eine Insulinpumpe. Das Insulin wirkt im Körper, der Glukosewert verändert sich, der Kreislauf beginnt von vorne. Die Kommunikation zwischen den Systemkomponenten erfolgt drahtlos.

zem auch das Medtronic 770G System (beide Medtronic, Northridge, CA, USA).

Die in akademischen und kommerziellen Anwendungen verwendeten Algorithmen lassen sich zumeist drei Kategorien zuordnen: PID-Algorithmen (Proportional Integral Derivative), MPC-Algorithmen (Model Predictive Control) und Controller basierend auf „fuzzy logic“, oder eine Kombination der erwähnten Modelle [19]. Die Algorithmen unterscheiden sich in der Art der Insulindosis-Berechnung, Details hierzu sind jedoch sehr mathematisch und werden hier nicht weiter ausgeführt. Neben den Algorithmen unterscheiden sich CL Systeme auch in den

Zur Person



© Openfoto Hausleitner GmbH

Dr. Martin Tauschmann, PhD

Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: martin.tauschmann@meduniwien.ac.at

verwendeten Komponenten (Pumpen, CGM Sensoren) und damit einhergehenden Gegebenheiten (z. B. sind bei einigen CGM Systemen keine Kalibrationen mehr erforderlich). Es gibt auch Systeme, bei denen der Algorithmus nicht in der Pumpe integriert ist, sondern sich auf einem externen Gerät bzw. als App auf einem Mobiltelefon befindet. Auch in den Einstellungen, die durch Anwender bzw. Diabetesteam während der CL Verwendung laufend angepasst werden können, gibt es Unterschiede.

Die meisten Systeme verfolgen einen sogenannten „hybriden“ Ansatz (Hybrid Closed-Loop Systeme, HCL): Die basale Insulinabgabe wird durch den Algorithmus automatisch moduliert, den Mahlzeitenbolus gibt man manuell per Knopfdruck selbst ab. Die größten Vorteile der HCL Systeme ergeben sich v. a. über Nacht. Mahlzeiten und körperliche Bewegung stellen auch für HCL Systeme noch immer eine Herausforderung dar [20]. Dies ist u. a. bedingt durch die Resorptionsverzögerung bei subkutaner Insulinabgabe, wie es bei herkömmlichen Insulinpumpen der Fall ist. Diese Verzögerung zusätzlich zur zeitlichen Verzögerung zwischen tatsächlicher Blutglukose und durch CGM Sensoren gemessene Gewebeglukose (je nach System 10–20 min) sind nach wie vor die limitierenden Komponenten für den breiten Einsatz von sogenannten „Fully Closed-Loop Systemen“

d. h. Systemen mit automatisierter, Glukose-responsiver Modulation der Insulinzufuhr ohne notwendigen Input von AnwenderInnen. Neuere, ultra-kurzwirksame Insulin-Analoga könnten hier zukünftig von Vorteil sein [21]. Neben Systemen mit ausschließlicher Verwendung von Insulin sind auch bi-hormonale CL Systeme in klinischer Testung. Hier werden zusätzlich zu Insulin Glukagon oder andere Hormone (e. g. Pramlintide) Algorithmus-gesteuert appliziert [22, 23].

Klinische Studien zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von HCL Systemen haben sich von initial kleinen, kurzen (z. B. über Nacht oder über 24 Stunden) Studien in Spitälern bzw. Forschungseinrichtungen, zu größeren, randomisiert kontrollierten Studien im häuslichen Setting über eine Studiendauer von 6 Monate oder länger entwickelt. Die Datenlage, was die Effektivität von CL Systemen betrifft, ist sehr homogen. Im Vergleich zu Standardtherapie (Pumpe/Pen mit CGM) ist der Einsatz von CL Systemen verbunden mit einer erhöhten Zeit mit Sensorwerten im Zielbereich zwischen 70 und 180 mg/dl, sowie reduzierter Hyperglykämie und Hypoglykämie-Häufigkeit bei gleichzeitig moderater Reduktion der HbA1c-Werte [24, 25]. Eine Aussage, ob ein Algorithmus anderen Algorithmen in bestimmten Populationen überlegen ist, kann aufgrund fehlender diesbezüglicher Vergleichsstudien noch nicht getroffen werden.

Open-Source CL Systeme

Insgesamt gestaltet sich die Entwicklung und Zulassung von CL Systemen als komplex und langwierig. Aus der Frustration über den langsamen Fortschritt der Entwicklungszyklen von Medizinprodukten hat sich eine weltweit vernetzte Online-Community von Menschen mit Diabetes, ihren Familien und Freunden zusammengeschlossen, die sich, ihrem Mantra **#wearenotwaiting** („Wir warten nicht“) folgend, CL Systeme aus verfügbaren Insulinpumpen und CGM Sensoren durch „reverse engineering“ nach dem „Do-it-Yourself“ (DIY) Prinzip selbst zusammenbauen. Die so entstehenden Open-Source-Closed-Loop-Systeme (z. B. das Open Artificial Pancreas System [OpenAPS], Loop und AndroidAPS) unterliegen somit keiner behördlichen Überprüfung. Ohne eine behördliche Zulassung für Neuentwicklungen abwarten zu müssen, profitieren diese Systeme von schnelleren Innovationszyklen und können flexibler in der Individualisierung sein. Der Zugang steht grundsätzlich jedem/jeder offen, allerdings ist das Einrichten eines Open-Source Systems komplex, und primär für sehr technisch-affine Menschen geeignet. Die NutzerInnen müssen in der Lage sein, ihr eigenes System aufzubauen und zu warten, allerdings mit Unterstützung der Community selbst. Die Rolle der Gesundheitsdienstleister bei der Unterstützung

TABELLE 1
CE-zertifizierte HCL-Systeme. Adaptiert nach Biester et al (27)

	CamAPS FX	Diabeloop DBLG1/DBL4T	MiniMed 670G	MiniMed 770G	MiniMed 780G	T-Slim X:2 mit Control IQ
Insulinpumpe	Dana R/S, Dana-i	AccuChek Insight	MiniMed 670G	MiniMed 770G	MiniMed 780G	T-Slim X:2
Glukosensor	DexCom G6	DexCom G6	Guardian 3	Guardian 3	Guardian 3 od. Guardian 4	DexCom G6
Sensor-Funktionsdauer	10 Tage	10 Tage	7 Tage	7 Tage	7 Tage	10 Tage
Art des Algorithmus	MPC	MPC	PID	PID	PID mit Fuzzy Logic und MPC Anteil	MPC
Plattform des Algorithmus	Android Smartphone	Handgerät	In der Pumpe	In der Pumpe	In der Pumpe	In der Pumpe
Altersbeschränkung	> 1 Jahr (auch für Schwangere)	12–18 Jahre (DBL4T) > 18 Jahre (DBLG1)	> 7 Jahre	> 7 Jahre	> 7 Jahre	> 6 Jahre
Glukoseziel (mg/dl)	80–200	100–180	120	120	100 od. 120	110
Sonstiges	„Boost-Modus“	Variable „Aggressivität“	-	per Handy anzusehen	per Handy anzusehen	Nacht-modus
Temporäres Ziel erhöhen	„Ease off“/Aktivitätsmodus	Zen-Modus (20–40 mg/dl höher als aktuelles Ziel)	Temp. Ziel (150 mg/dl)	Temp. Ziel (150 mg/dl)	Temp. Ziel (150 mg/dl)	Aktivitätsmodus
Verfügbar in Österreich (10/21)	Ggf. bei privater KV	nein	ja	ja	nein	nein

PID „proportional integral derivative“, MPC „model predictive control“, KV Krankenversicherung

der Nutzung unregulierter Systeme wird weiterhin diskutiert. Mehrere tausend Menschen nutzen weltweit DIY-Systeme. Vorher-nachher-Beobachtungsstudien zeigen eine Verbesserung des Zielglukosebereichs, des HbA1c und der Lebensqualität [26]. Eine randomisierte klinische Studie mit einer Version von AndroidAPS ist aktuell noch im Gange (AC-TRN12620000034932p).

Conclusio

Closed-Loop Systeme haben sich in den letzten 5 Jahren erfolgreich im klinischen Alltag etabliert und werden in den nächsten Jahren wohl als Goldstandard der Therapie des T1DM gelten (zusammen mit Interventionen zum Erhalt der Betazellfunktion), solange keine kurativen Therapien verfügbar sind. Es gibt noch Spielraum für Verbesserungen, v.a. was die Optimierung der postprandialen Glukosekontrolle, des Einsatzes bei körperlicher Bewegung und die Benutzerfreundlichkeit betrifft. Für einen weit verbreiteten Einsatz von Closed-Loop-Systemen und einen gleichberechtigten Zugang zu dieser Technologie für alle Menschen mit T1DM ist v.a. auch eine Kostendeckung durch Krankenkassen bzw. durch Institutionen des öffentlichen und privaten Gesundheitswesens entscheidend. ■

LITERATUR

- 1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas (9th edition) 2019** [Available from: <http://www.diabetesatlas.org>. Zugriff: 28.10.2021.
- 2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993)** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329(14):977-986.
- 3. Tauschmann M, Hovorka R (2018)** Technology in the management of type 1

diabetes mellitus – current status and future prospects. *Nat Rev Endocrinol* 14(8):464-475.

- 4. Pickup JC, Sutton AJ (2008)** Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 25(7):765-774.
- 5. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al (2012)** Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 157(5):336-347.
- 6. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al (2008)** Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 51(6):941-951.
- 7. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, et al (2009)** Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 94(3):729-740.
- 8. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, et al (2009)** Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 10(1):52-58.
- 9. Langendam M, Luijck YM, Hooft L, et al (2012)** Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 1:Cd008101.
- 10. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al (2010)** Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 363(4):311-320.
- 11. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al (2019)** Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes Care* 42(11):2050-2056.
- 12. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al (2013)** Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 310(12):1240-1247.
- 13. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al (2013)** Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 369(3):224-232.
- 14. Battelino T, Nimri R, Dovc K, et al (2017)** Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 40(6):764-770.
- 15. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al (2016)** Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes.

JAMA 316(13):1407-1408.

- 16. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al (2018)** Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 392(10155):1321-1329.
- 17. Bregon MD, Kanapka LG, Beck RW, et al (2020)** A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 383(9):836-845.
- 18. Amadou C, Franc S, Benhamou PY, et al (2021)** Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up. *Diabetes Care* 44(3):844-846.
- 19. Doyle FJ, 3rd, Huyett LM, Lee JB, et al (2014)** Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. *Diabetes Care* 37(5):1191-1197.
- 20. Boughton CK, Hovorka R (2021)** New closed-loop insulin systems. *Diabetologia* 64(5):1007-1015.
- 21. Lee MH, Paldus B, Vogrin S, et al (2021)** Fast-Acting Insulin Aspart Versus Insulin Aspart Using a Second-Generation Hybrid Closed-Loop System in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Crossover Trial. *Diabetes Care* 2021 Aug 6:dc210814. doi: 10.2337/dc21-0814. Epub ahead of print.
- 22. Peters TM, Haidar A (2018)** Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabet Med* 35(4):450-459.
- 23. Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, et al (2020)** A Novel Dual-Hormone Insulin-and-Pramlintide Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care* 43(3):597-606.
- 24. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, et al (2017)** Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(7):501-512.
- 25. Bekiaris E, Kitsios K, Thabit H, et al (2018)** Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 361:k1310.
- 26. Lewis D, Leibrand S, Community O (2016)** Real-world use of open source artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol* 10(6):1411.
- 27. Biester T, Dovc K, Chobot A, et al (2021)** [Individualization of diabetes treatment by automated insulin delivery]. *Monatsschr Kinderheilkd* 2021 Jul 13:1-8. German. doi: 10.1007/s00112-021-01239-0. Epub ahead of print.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: MYSIMBA®

1. Bezeichnung des Arzneimittels: Mysimba 8 mg/90 mg Retardtabletten. **2. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 8 mg Naltrexonhydrochlorid, entsprechend 7,2 mg Naltrexon und 90 mg Bupropionhydrochlorid, entsprechend 78 mg Bupropion. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 73,2 mg Lactose. Sonstige Bestandteile: Cysteinhydrochlorid, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Lactose, Lactose-Monohydrat, Crospovidon Typ A, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Hypromellose, Natriummedetat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol (3350), Talkum, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132). **3. Anwendungsgebiete:** Mysimba ist - als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und verstärkter körperlicher Bewegung - angezeigt zum Gewichtsmanagement bei erwachsenen Patienten (≥18 Jahre) mit einem anfänglichen Body Mass Index (BMI) von ≥ 30 kg/m² (adipös), oder ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m² (übergewichtig) bei mindestens einer gewichtsbezogenen Begleiterkrankung (z. B. Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie oder kontrollierte Hypertonie). Die Behandlung mit Mysimba sollte nach 16 Wochen abgesetzt werden, wenn Patienten zu diesem Zeitpunkt ihr Ausgangsgewicht nicht um mindestens 5 % reduzieren konnten. **4. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile, Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Patienten, die derzeit an Krampfanfällen leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben, Patienten mit einem bekannten Tumor des zentralen Nervensystems, Patienten im akuten Alkohol- oder Benzodiazepinabusus, Patienten mit bipolarer Störung in der Vorgeschichte, Patienten, die gleichzeitig mit einem anderen Bupropion- oder Naltrexon-haltigen Arzneimittel behandelt werden, Patienten mit einer aktuellen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexie, Patienten mit derzeitiger chronischer Opioidabhängigkeit oder Abhängigkeit von Opiatagonisten (z. B. Methadon) oder Patienten im akuten Opiatabusus, Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhalten. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Naltrexon/Bupropion müssen mindestens 14 Tage liegen. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. **5. Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiadiposita, exkl. Diätetika, Zentral wirkende Antiadiposita. **ATC-Code:** A08AA62 Bupropion und Naltrexon. **6. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **7. Inhaber der Zulassung:** Orexigen Therapeutics Ireland Limited, 2nd Floor, Palmerston House, Fenian Street, Dublin 2, Irland. EU-Zulassungs-Nr.: 114988001. **Vertrieb in Österreich:** Kwizda GmbH, Effingergasse 21, 1160 Wien. Zusätzliche Information ist auf Anfrage verfügbar. **8. Stand der Information:** 06/2021.

Mysimba is a registered trademark of Nalpropion Pharmaceuticals LLC
© 2021 Nalpropion Pharmaceuticals LLC

Historischer Rückblick auf 100 Jahre Insulintherapie bei Kindern mit Typ-1-Diabetes

Aber die Entwicklung geht weiter...

2021 jährt sich zum hundertsten Mal ein zentrales Ereignis der Medizingeschichte: Am 27. Juli 1921 gelang den kanadischen Forschern Frederick Banting und Charles Best erstmals die Isolierung von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse von Hunden. Sie legten damit den Grundstein für die erste wirksame Behandlung des Diabetes mellitus v. a. derjenigen mit Typ-1-Diabetes, der Diabetesform, die am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen auftritt [1]. Obwohl die Symptome des Diabetes seit der Antike bekannt waren, stellte der Typ-1-Diabetes (der damals noch nicht so genannt wurde) noch vor hundert Jahren eine tödlich verlaufende Krankheit dar, denn es gab kaum Behandlungsmöglichkeiten. Durch stark kohlenhydratreduzierte Ernährung konnten die Erkrankten ein oder zwei Jahre überleben, bevor sie dann abgemagert ins diabetische Koma fielen und verstarben.

1916 schon gelang es dem rumänischen Arzt und Physiologen Nicolae Paulescu erstmals, Insulin aus Pankreasgewebe zu gewinnen. Er nannte das Präparat Pankrein, es war bei einem diabetischen Hund wirksam. 1921 veröffentlicht Paulescu seine Erkenntnisse, im Jahr darauf ließ er das Herstellungsverfahren für Pankrein in Rumänien patentieren [2].

Auch Frederick Banting und Charles Best gelang 1921 die Extraktion von Insulin aus Bauchspeicheldrüsen tierischer Feten, sie nannten es Isletin [3]. Auch sie führten ihre Experimente an Hunden durch, denen die Bauchspeicheldrüse operativ entfernt worden war. Frühere Versuche anderer Wissenschaftler waren nicht erfolgreich gewesen, da andere Verdauungssäfte des Pankreas das Insulin zerstörten. Der Biochemiker James Collip wurde von John James Rickard Macleod beauftragt, Banting und Best zu unterstützen. Collip gelang es, mittels fraktionierter Eiweißfällung mit hochprozentigem Alkohol einen wesentlich reineren Extrakt zu gewinnen [1].

Aufbauend auf ihre Erfolge bei der Insulinisierung injizierten Banting und Best am 27. Juli 1921 einem pankreatektomierten Hund als Erstem Insulin und konnten

damit eine Blutzuckersenkung von 40 % erreichen. Sie entwickelten ihre Entdeckung weiter und testeten verschiedene Extraktionsmöglichkeiten und Aufbereitungsformen für das neu entdeckte Hormon.

Erster klinischer Erfolg

1922 gelang dem Team um Banting und Best die erste Rettung eines Diabetikers. Der 13 Jahre alte Leonard Thompson, der seit eineinhalb Jahren an der Krankheit litt, wurde von ihnen am 23. Jänner 1922 im Toronto General Hospital mit Rinderinsulin behandelt (Abb. 1). Schon nach drei Tagen ist sein Harn frei von Zucker und Aceton. Banting, Best, Collip, Campbell und Fletcher berichteten darüber im Canadian Medical Association Journal [4].

Thompson überlebte 14 Jahre lang, bis er an einer Lungenentzündung, ohne Zusammenhang mit seinem Diabetes, starb.

Weitere Patienten folgten kurz darauf, die ebenfalls erfolgreich behandelt werden konnten. Der im Juli 1922 behandelte Theodore Ryder, zum damaligen Zeitpunkt fünf Jahre alt, überlebte sogar 70 Jahre lang [1] (Abb. 2).

Nobelpreis 1923

Banting und MacLeod erhielten 1923 den Nobelpreis für „die Entdeckung des Insulins“.

In den folgenden Jahrzehnten wurde Insulin aus den Bauchspeicheldrüsen von Rindern und Schweinen gewonnen. Es gab zu diesem Zeitpunkt ausschließlich schnell wirksames Insulin. Obwohl auch tierisches Insulin beim Menschen wirkt, gab es trotzdem Versuche, menschliches Insulin zu produzieren, da die Behandlung mit unmodifiziertem tierischen Insulin oft zu schwerwiegenden immunologischen Nebenreaktionen führte. Über die Jahre wurden verschiedene Zusätze getestet, durch die dann auch langwirksame Basalinsuline entwickelt wurden [1, 3].

David Aylmer Scott entwickelte 1934 das erste Zinkinsulin, nachdem er gezeigt hatte, dass Insulin Zink enthält und es dadurch in seiner Wirkung gebremst wird.



Abb. 1: Leonard Thompson. Erster Patient, der mit Insulin therapiert wurde. Mit freundlicher Genehmigung von: Thomas Fisher Rare Book Library, University of Toronto

Das langwirkende Insulinpräparat Neutrales Protamin Hagedorn (NPH-Insulin) stellte Hans Christian Hagedorn 1946 erstmals her [3].

1982 gelang es Forschern, menschliches Insulin mithilfe gentechnisch veränderter Bakterien herzustellen. Es entspricht hundertprozentig dem menschlichen Hormon [3].

Im Laufe der Jahre wurden die Methoden, dem Körper das lebenswichtige Insulin von außen zuzuführen, immer ausgefeilter. Die dicke Spritze mit dem Glaskolben gehörte längst der Vergangenheit an. 1985 kam der erste Insulinpen auf den Markt.

Die Gentechnik hat Möglichkeiten eröffnet, viele verschiedene Insuline zu entwickeln.

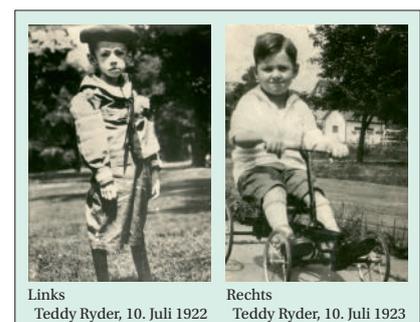


Abb. 2: Theodore Ryder. Eines der ersten Kinder, die mit Insulin therapiert wurde. Mit freundlicher Genehmigung von: Thomas Fisher Rare Book Library, University of Toronto

Zur Person

© Martin Scheiner, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

**Priv.-Doz.in Dr.in Elke Fröhlich-Reiterer**

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie
Bereich Diabetes und Endokrinologie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 34
8036 Graz
E-Mail: elke.froehlich-reiterer@medunigraz.at

In den 1980 und 1990er Jahren wurde an der Entwicklung von Insulinanaloga geforscht.

Seit 1996 sind nun auch künstliche Insuline auf dem Markt. Das erste kurzwirksame Insulinanalogon war Lispro. Der Vorteil der schnellwirksamen Insulinanaloga ist, dass sie schneller als Humaninsuline wirken. Durch Veränderung in der Abfolge einzelner Aminosäuren im Insulinmolekül werden bei diesen Insulinen die Wirkdauer und das Wirkprofil gegenüber dem natürlichen Insulin gezielt verändert.

1998 kam das erste langwirkende Analoginsulin zum Einsatz. Durchschnittlich alle zwei Jahre entwickelten Forscher ein neues Insulinpräparat [1, 3].

Die Bedeutung der Entwicklung des Insulins für die Pädiatrie

Die Ziele in der Therapie des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen ist eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellkontrolle unter Vermeidung von Akutkomplikationen (schwere Hypoglykämie und diabetische Ketoazidose), Prävention von diabetesbedingten Spätkomplikationen und eine normale körperliche und psychosoziale Entwicklung. In allen Altersgruppen soll eine möglichst physiologische Insulinsubstitution zum Einsatz kommen und laut ISPAD Guidelines 2018 und APEDÖ Behandlungsempfehlungen 2021 wird ein Ziel-HbA1c von $\leq 7,0\%$ (53 mmol/mol) empfohlen [5, 6].

Mit der Entdeckung des Insulins wurde der Grundstein für die erste wirksame Behandlung des Diabetes mellitus gelegt, v. a. derjenigen mit Typ-1-Diabetes, der Diabetesform, die am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen auftritt, einer Erkrankung, die zuvor letal war.

Mit der Entdeckung der Zink- und NPH-Insuline wurde der Grundstein für eine funktionelle Insulin-Therapie gelegt, einer Therapie, die versucht, die Physiologie des Pankreas nachzuahmen und die, wie in der DCCT gezeigt wurde, der kon-

ventionellen Therapie in der Prävention von Spätkomplikationen, deutlich überlegen ist [7]. In der Pädiatrie kommen heutzutage nur mehr die funktionelle Insulintherapie und die Insulinpumpentherapie zum Einsatz. Die konventionelle Insulintherapie wird nur mehr in Ausnahmefällen angewendet.

Kinder, besonders Kleinkinder, haben ein höheres Risiko für Hypoglykämien, besonders für nächtliche Hypoglykämien.

Mit der Einführung der kurzwirksamen Insulinanaloga konnte gezeigt, dass sowohl die postprandialen Blutzuckerspitzen gesenkt werden konnten und v. a. konnten auch die nächtlichen und late-onset Hypoglykämien signifikant reduziert werden [5].

Mit der Einführung der langwirksamen Insulinanaloga, die v. a. durch ihre lange Wirkdauer ohne nennenswerten Peak charakterisiert sind, konnten die nächtlichen Hypoglykämien weiter gesenkt werden. Weiters konnte gezeigt werden, dass auch die morgendlichen Hyperglykämien, in Folge des Dawnphänomens, durch den Einsatz von langwirksamen Insulinanaloga ebenfalls reduziert werden [5].

Parallel zur Weiterentwicklung der Insuline kam es in den letzten Dekaden zu einer stetigen Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten, wie Insulinpumpen, Glukose-Sensoren und Hybrid-Closed-Loop-Systemen.

Durch diese Therapieänderungen (neue Insuline, Insulinpumpen, Glukose Sensoren) kam es über die Zeit bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes zu einer signifikanten Abnahme der Rate an schweren Hypoglykämien trotz verbesserter metabolischer Kontrolle [8].

Ausblick

Die Entwicklung geht weiter, und derzeit wird am Einsatz von ultrakurzwirksamen Insulinen und möglichst langwirksamen Insulinen geforscht, um die Physiologie des Pankreas noch besser nachzuahmen.

Closed-Loop-Systeme ev. in Kombination mit ultrakurzwirksamen Insulinen sind derzeit zukunftsweisend in der Therapie des Typ-1-Diabetes. ■

LITERATUR

1. Bliss M (1993) The history of insulin. *Diabetes Care* 16 Suppl 3:4-7.
2. Paulesco NC (1921) Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arc Int Physiol* 17:85-109.
3. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C (2021) 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med* 27(7):1154-1164.
4. Banting FR, Best C, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA (1922) Effect produced on diabetes by extracts of pancreas. *Can Med Assoc J* 12:141-146.
5. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R, Codner E (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 19 (Suppl 27):115-135.
6. Fröhlich-Reiterer E, Tauschmann M, Rami-Merhar B, Fritsch M, Hofer S (2021) Behandlungsempfehlungen der österreichischen Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ) für Kinder und Jugendliche mit Diabetes. Therapie, Ziele und Insuline. *Paediatr Paedolog* 56 (Suppl 1): 15-18.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329(14):977-986.
8. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schober E, Karges W, Holl RW (2014) Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med* 11(10):e1001742.

Diabetes mellitus Typ 3c

Erkrankung des exokrinen Pankreas

Der überwiegende Teil der Patienten mit Diabetes mellitus im Erwachsenenalter weist einen Typ-2-Diabetes und, deutlich seltener, einen Typ-1-Diabetes auf. Die Entwicklung eines Diabetes mellitus bedingt durch Erkrankungen des exokrinen Pankreas wird auch als pankreopriver Diabetes bezeichnet. Tabelle 1 gibt einen Überblick der Klassifikation des Diabetes mellitus laut rezenten ADA-Leitlinien. Der Typ-3-Diabetes beinhaltet spezifische Typen unterschiedlicher Genese inklusive Endokrinopathien oder monogenetischer Ursache, wobei Erkrankungen des exokrinen Pankreas unter Typ 3c subsummiert sind. In der Literatur wird die Prävalenz des Diabetes Typ 3c mit 5–10 % angegeben. Somit steht das Fehlen spezifischer Leitlinien für Diagnostik und Therapie im Gegensatz zur Relevanz und Häufigkeit dieses Subtyps im diabetologischen Alltag.

Diagnose

In der klinischen Routine wird die Diabetesdiagnose meist anhand von HbA1c, Blutglukose, oralen Glukosetoleranztest und Symptomatik zunächst unabhängig vom Diabetestyp gestellt. Für die weitere Planung des Diabetesmanagements ist jedoch das Wissen um die Genese des Diabetes essentiell. Eine einheitliche Definition des Typ-3c-Diabetes liegt nicht vor, üblicherweise wird aber die Diagnose Typ 3c gestellt, wenn eine Erkrankung des exokrinen Pankreas vorliegt. Bei einer rein klinischen Beurteilung kann dies jedoch durchaus zu Überschneidungen, insbesondere mit einem Typ-2-Diabetes, führen. Eine mögliche exaktere Definition des Diabetes Typ 3c ist in Tabelle 2 zu finden. Neben dem Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz werden von den Autoren eine pathologische Bildgebung des Pankreas sowie das Fehlen von Auto-Antikörpern zur Abgrenzung zu anderen Diabetestypen gefordert.

Die korrekte Diagnose Typ-3c-Diabetes wird häufig nicht oder nicht rechtzeitig gestellt. Je nach zugrundeliegender

TABELLE 1

Klassifikation des Diabetes mellitus (nach [2])

- Typ-1-Diabetes: durch absoluten Insulinmangel, Zerstörung der Betazellen des Pankreas durch eine Autoimmunreaktion, beinhaltet auch LADA (latent autoimmune diabetes of adulthood)
- Typ-2-Diabetes: durch zunehmenden Verlust einer adäquaten Insulinproduktion, meist mit dem Hintergrund einer Insulinresistenz
- Typ-3-Diabetes: spezifische Diabetestypen anderer Ursachen, beinhaltet monogenetische Diabetessyndrome (MODY), Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Medikamenten-induzierten Diabetes und Diabetes nach Organtransplantation
- Typ-4-Diabetes: Gestationsdiabetes

TABELLE 2

Definition des Diabetes mellitus Typ 3c nach Ewald u. Bretzel [4]

Hauptkriterien (alle müssen vorhanden sein)	Exokrine Pankreasinsuffizienz (nachgewiesen mittels Stuhltest auf Elastase-1 oder eines direkten Funktionstests)
	Pathologische Bildgebung des Pankreas (Endosonographie, MRT, CT)
	Fehlen von Markern für einen Typ-1-Diabetes
Nebenkriterien	Gestörte Betazellfunktion (nachgewiesen anhand z. B. HOMA-B, C-Peptid-Glukose-Quotient)
	Keine stark erhöhte Insulinresistenz (nachgewiesen anhand z. B. HOMA-IR)
	Reduzierte Inkretinsekretion (z. B. GLP-1, pankreatisches Polypeptid)
	Niedrige Serumwerte von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K)

CT Computertomographie, GLP-1 „glucagon-like peptide 1“, HOMA „homeostasis model assessment“, HOMA-B HOMA für Betazellfunktion, HOMA-IR HOMA für Insulinresistenz, MRT Magnetresonanztomographie

Pankreaserkrankung, untersuchter Population, Alter und BMI der Patienten werden viele Diabetesneuerkrankungen zunächst falsch klassifiziert. In einer retrospektiven Untersuchung wurde die Wahrscheinlichkeit der Fehltypisierung mit fast 50 % angegeben. Eine weitere Studie betonte dieses Problem und zeigte auf, dass selbst bei Patienten mit bekannter Pankreaserkrankung nur in 2–3 % der Fälle die korrekte Diagnose Typ 3c gestellt wurde, der überwiegende Teil (> 85 %) wurde als Typ-2-Diabetes geführt und therapiert.

Ätiologie

Bei Patienten mit Diabetes Typ 3c ist stets die Erkrankung des exokrinen Pankreas ursächlich, allerdings liegen der Pankreopathie sehr unterschiedliche Krankheitsbilder zugrunde.

Die wichtigsten Ätiologien des Diabetes Typ 3c sind:

- chronische Pankreatitis
- akute Pankreatitis
- Pankreatektomie
- Pankreasneoplasie
- zystische Fibrose
- Hämochromatose
- traumatisch
- fibrokalkulöse Pankreatopathie
- seltene genetische Pankreatopathien
- idiopathisch

In all diesen Fällen führt der strukturelle und funktionelle Verlust des Pankreasgewebes zum Verlust einer adäquaten Insulinsekretion aus den Betazellen mit konsekutiver Hyperglykämie. Das Ausmaß des Insulinmangels und somit der Hyperglykämie korreliert meist weitgehend mit dem Ausmaß des zerstörten Pankreasgewebes. Das Spektrum reicht somit von potentiell reversiblen Einschränkungen bei einer akuten Pankreatitis oder einem schleichenden Verlust der Insulinsekretion bei zystischer Fibrose bis zum absoluten Insulinmangel nach totaler Pankreatektomie.

Fact Box

Diabetes mellitus aufgrund einer exokrinen Pankreaserkrankung wird als Typ 3c bezeichnet.

- Bei 5–10 % aller Diabetesfälle liegt eine Pankreaserkrankung zugrunde. Eine chronische Pankreatitis ist die häufigste Ursache eines Typ 3c Diabetes, seltener Ursachen beinhalten Pankreasneoplasien, akute Pankreatitis, Pankreatektomie, Zystische Fibrose oder Hämochromatose.
- Meist ist frühzeitig eine Insulintherapie indiziert, die glykämische Kontrolle ist häufig erschwert.
- An eine exokrine Pankreasinsuffizienz ist jedenfalls zu denken, die orale Substitution der Pankreasenzyme kann auch zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung beitragen.

Chronische Pankreatitis

Die häufigste Erkrankung, die zu einem Diabetes Typ 3c führt, ist die chronische Pankreatitis. Aufgrund der hohen Diabetesprävalenz bei diesem Krankheitsbild (Studiendaten schwanken von 26 bis 80 %) wird ein jährliches Screening mit Bestimmung von HbA1c und Nüchternblutzucker empfohlen.

Akute Pankreatitis

Auch bei Patienten nach schwerer akuter Pankreatitis kann eine endokrine Pankreasinsuffizienz beobachtet werden, insbesondere bei Nekrosen > 50 % des Parenchyms ist das Risiko deutlich erhöht. Eine Kontrolle des Blutzuckerwertes bei diesem Patientenkollektiv wird somit nicht nur in der Akutphase, sondern auch im Verlauf empfohlen.

Autoimmunpankreatitis

Eine ähnliche hohe Diabetesprävalenz von etwa 65 % ist in Studien auch bei einer Autoimmunpankreatitis dokumentiert worden. Die vermutlich T-Zell-vermittelte Betazell-dysfunktion kann durch Gabe von Prednison verbessert werden, je nach Steroiddosis erschwert dies jedoch zumindest vorübergehend die glykämische Kontrolle weiter.

Pankreaskarzinom

Ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Pankreaskarzinom besteht in beide Richtungen. Bei 70 % der Patienten liegen zum Zeitpunkt der Neudiagnose eines Pankreaskarzinoms auch ein Diabetes mellitus oder eine gestörte Glukosetoleranz vor. Somit kann die Erstmanifestation des Diabetes mellitus ein Zeichen einer Pankreasneoplasie sein. Zum anderen ist im Verlauf einer Typ-2-Diabetes-Erkrankung das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms um den Faktor 1,5–2 erhöht.

Zystische Fibrose

Auch der CFRD (Cystic Fibrosis related diabetes) wird als Diabetes Typ 3c kategorisiert. Patienten mit zystischer Fibrose entwickeln im Verlauf der Erkrankung in hohem Ausmaß eine Hyperglykämie als Zeichen der Pankreasbeteiligung. In Studien wird die Prävalenz des Diabetes mellitus bei CF-Patienten mit zumindest 30 % angegeben, im Verlauf der Erkrankung nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Glukosestoffwechselstörung sukzessive weiter zu. Nachdem der CFRD auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, ist eine rechtzeitige Diagnostik und Therapie essentiell. Es wird empfohlen, ein Screening mittels oralen Glukosetoleranztest einmal jährlich ab

dem 10. Lebensjahr zu planen. Für die Behandlung dieser Patienten existieren eigene Guidelines, neben einer individuellen Ernährungsberatung ist in den meisten Fällen eine Insulintherapie indiziert.

Hämochromatose

Die Hämochromatose als Ursache eines Diabetes Typ 3c (früher Bronzediabetes genannt) hat mit einer meist früheren Diagnosestellung und Therapie etwas an Bedeutung verloren, sollte aber als Differentialdiagnose bei typischer Klinik und Laborkonstellation beachtet werden.

Stark schwankende Glukoseprofile

Durch die exokrine Pankreaserkrankung stehen zusätzlich Glukagon und Somatostatin nicht adäquat zur Verfügung. Patienten mit Diabetes Typ 3c weisen dadurch im Vergleich zu anderen Diabetestypen häufiger stark schwankenden Glukoseprofile mit höheren Hypoglykämierisiko und eine nicht zufriedenstellende glykämische Kontrolle auf.

Keine spezifischen Leitlinien

Für die Therapie des Diabetes Typ 3c existieren (mit der Ausnahme des CFRD) keine spezifischen nationalen oder internationalen Leitlinien. Bei nur gering erhöhten Glukoseprofilen kann im Einzelfall eine Therapie mit oralen Antidiabetika versucht werden. Eine Metformintherapie ist bei gleichzeitig vorhandener Insulinresistenz eine mögliche Option. Der Einsatz von inkretinbasierter Therapie wird bei chronischen Erkrankungen des exokrinen Pankreas nicht empfohlen, das erhöhte Risiko euglykämischer Ketoazidosen bei Vorliegen eines Insulinmangels ist unter SGLT-2-Hemmern zu beachten und Sulfonylharnstoffe sind bei Typ-3c-Diabetes mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko vergesellschaftet.

Insulintherapie

Je nach Ausmaß des Insulinmangels ist somit eine Insulintherapie meist die Therapie der 1. Wahl und rechtzeitig zu implementieren. Die Art der gewählten Insulintherapie ist individuell auf die Glukoseprofile und den Tagesablauf des Patienten abzustimmen. Bei Patienten mit relevanten Insulinmangel ist meist eine Basis-Bolus-Therapie indiziert und, wenn im Alltag umsetzbar, zu bevorzugen.

Zur Person



Dr. Lars Stechemesser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, mit Gastroenterologie, Hepatologie, Nephrologie, Stoffwechsel und Diabetologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
LKH Salzburg-Universitätsklinikum
Müllner Hauptstraße 48
5020 Salzburg
E-Mail: l.stechemesser@salk.at

Pankreasenzymersatz

Die Co-Inzidenz einer exokrinen Pankreasinsuffizienz schwankt je nach Studie und Population beträchtlich. Jedenfalls sollten Symptome wie abdominelle Schmerzen, Flatulenz, fettreiche Stühle

oder Gewichtsverlust zu einer entsprechenden Diagnostik führen. Als günstige und einfache Screeningmethode hat sich die Bestimmung der Pankreaselastase im Stuhl bewährt. Ein adäquater oraler Pankreasenzymersatz kann neben einer Verbesserung der Beschwerden

und einer Verhinderung von Malnutrition und Vitaminmangel auch einen unmittelbaren positiven Effekt auf die Diabeseinstellung haben. Eine ausreichende Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz führt über den Inkretineffekt auch zu einer verbesserten Insulinsekretion. ■

VERANSTALTUNGSHINWEIS**Satellitensymposium im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft**

Wann: Freitag, 19. November 2021
12:30 – 14:00 Uhr

Wo: Papagenosaal

Thema:

Kardiorenalmetabolischer Schutz durch SGLT2i: Ist das der neue Standard im T2D-Management?

Vorsitz: H. Sourij (Graz)

Vorträge:

Aus Sicht des Diabetologen
H. Sourij (Graz)

Aus Sicht des Kardiologen
R. Zweiker (Graz)

Aus Sicht der Nephrologin
S. U. Horn (Villach)

**LITERATUR**

1. **Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis (2019)** Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr 131(Suppl 1): S1–S246.
2. **ADA Standards of Medical Care in Diabetes (2021)** Diabetes Care 44(Suppl 1).
3. **Bojunga J, Schlereth F (2018)** Diabetes mellitus Typ 3c – Prävalenz, Diagnose, Besonderheiten der Therapie. Diabetologie 14:269–277.
4. **Ewald N, Bretzel RG (2013)** Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) – are we neglecting an important disease? Eur J Intern Med 24:203–206.
5. **Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al (2017)** Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. Diabetes Care 40(11):1486–1493.

Weitere Literatur beim Verfasser.

pharma news

Zulassungsänderung bei Jardiance® 10mg – Senkung der eGFR-Grenze für Empagliflozin

Anhand der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der EMPA-REG OUTCOME® [1] Studie wurden das erste Mal die kardioprotektiven Effekte von Empagliflozin bis zu einer eGFR von $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nachgewiesen.

In einer Post-hoc-Analyse mit 6.952 Patienten [2] wurden die kardiovaskulären und renalen Effekte sowie die Sicherheit anhand der 2-dimensionalen KDIGO Klassifikation analysiert. Die beobachteten Auswirkungen von Empagliflozin auf die kardiovaskulären und renalen Outcomes waren über alle KDIGO-Risikokategorien hinweg konsistent.

Die Europäische Kommission reagierte auf diese vielversprechenden Resultate und genehmigte am 22. Oktober 2021 bei Diabetespatienten mit Kardiovaskulärer Erkrankung und eingeschränkter Nierenfunktion die Senkung der eGFR-Grenze für Empagliflozin® (Jardiance® 10mg). Somit kann die Therapie mit Jardiance® 10mg bis zu einer eGFR $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ begonnen und fortgesetzt werden [3].

Die Wirkung von Empagliflozin auf den primären kombinierten Endpunkt aus KV Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall war in EMPA-REG OUTCOME weitgehend unabhängig

von der Blutzuckerkontrolle oder der Nierenfunktion (eGFR) und im Allgemeinen in allen eGFR Kategorien bis zu einer eGFR von $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ konsistent. ■

LITERATUR

1. Zinman B et al., N Engl. J Med 2015; 373:2117–2128
2. Levin A et al., CJASN October 2020, 15 (10) 1433–1444;
3. Jardiance, INN-Empagliflozin (europa.eu)

QUELLE

Diabetes | European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en/news-events/therapeutic-areas-latest-updates/diabetes>)

Red

Pankreatitis und Inkretine

Was ist dran?

Seit etwa 2007 sind Inkretin-basierte Diabetesmedikamente in der klinischen Praxis verfügbar. Die ersten zugelassenen Medikamente auf Basis der Wirkung des humanen GLP-1-Hormons, sogenannte GLP-1-Rezeptoragonisten, basierten auf tierischen Molekülen (erstisoliert aus dem Speichel der Wüstenechse Gila-Monster), wie z. B. Exendin-4 (Handelsname Byetta®), welche im Gegensatz zum humanen GLP-1-Hormon nicht durch das humane Enzym Dipeptidylpeptidase-4 spaltbar waren und somit eine längere Plasmahalbwertszeit aufwiesen. Später kamen auch Präparate basierend auf dem humanen GLP-1-Hormon zur klinischen Anwendung, welche durch Verknüpfung mit einer langkettigen Fettsäure dem raschen Abbau durch das DPP-4-Enzym entzogen waren (z. B. Liraglutid mit dem Handelsnamen Victoza®).

Kurz darauf gelang es, durch selektive medikamentöse Hemmung des DPP-4-Enzyms Präparate zur Zulassung zu bringen, welche durch diesen Wirkmechanismus die Plasmakonzentrationen des zirkulierenden humanen GLP-1-Hormons um zirka das 2- bis maximal 4-fache erhöht. Im Gegensatz dazu entspricht die Wirkung von subkutan verabreichten GLP-1-Rezeptoragonisten einer humanen GLP-1-Hormonkonzentration, welche um das 5- bis 10-fache im Vergleich zum physiologischen Nüchternspiegels erhöht ist. Die in Österreich sukzessive zugelassenen oralen DPP-4-Inhibitoren tragen den Namen Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Alogliptin und Linagliptin.

Zweifel an der Sicherheit der chronischen Anwendung von Inkretin-basierten Therapien wurden laut, als erstmals die Arbeitsgruppe des renommierten Pankreasforschers Peter C. Butler, Daten aus Mausmodellen und auch aus humanen Pankreaspräparaten publizierten, welche auf das potentielle Risiko für eine Steigerung exokriner Pankreasdysplasien und auch Glukagon produzierender endokriner Tumore hinwiesen [1].

Häufigere Pankreatitis?

Angefacht wurden die Sorgen um die pankreatische Sicherheit dieser Substanzklassen durch die beobachtete numerische Erhöhung des Auftretens einer Pankreatitis in den erstpublizierten kardiovaskulären Outcome-Studien SAVOR-TIMI 53 mit Saxagliptin, EXAMINE mit Alogliptin und TECOS mit Sitagliptin. Eine kombinierte Analyse dieser drei großen interventionellen Studien, welche insgesamt 18.238 Gliptin behandelte Patient*innen und 18.157 Patient*innen unter Placebo einschlossen, zeigte zwar eine signifikant erhöhte Inzidenz einer akuten Pankreatitis im Gliptin behandelten Studienarm versus Placebo (Odds Ratio 1,79 (CI 1,13–2,82), $P = 0,013$), der absolute Anstieg des Risikos lag aber lediglich bei 0,13%, umgerechnet einer potentiellen Number needed to harm von etwa 770 Personen [2].

Einschränkend ist aus meiner persönlichen Sicht anzumerken, dass die Definition einer „akuten Pankreatitis“ nicht eindeutig standardisiert war. Wie bereits zum Zeitpunkt der Publikation der ersten Me-

taanalyse bekannt war, können GLP-1-basierte Therapie die Konzentration an zirkulierender Lipase und Amylase steigern ohne dem Vorliegen klinischer Zeichen einer Pankreatitis. Es ist daher fraglich, ob eine isolierte, nach Absetzen der Inkretin-Therapie zumeist reversible Erhöhung der zirkulierenden Pankreasenzyme im Serum tatsächlich der Diagnose einer akuten Pankreatitis gleichzusetzen ist.

Metaanalysen

Eine spätere Metaanalyse aus dem Jahre 2020 [3] ergänzte die zuvor publizierten Studien um randomisierte Untersuchungen mit DPP-4-Hemmer, publiziert bis 30. 9. 2019, welche neben den oben beschriebenen Präparaten zusätzliche sieben andere DPP-4-Inhibitoren umfassten, darunter auch Linagliptin. Insgesamt ergab sich aus den 165 ausgewerteten Studien mit DPP-4-Inhibitoren kein erhöhtes Risiko für Pankreatitis (Odds Ratio 1,13 (0,86–1,47)) oder Pankreaskarzinom (Odds Ratio 0,86 (0,60–1,24)), ohne ersichtliche Unterschiede zwischen den einzelnen Molekülen dieser Substanzklasse.

Eine im April 2020 publizierte Metaanalyse mit Daten bis 31. 7. 2019 beschrieb in Zusammenschau von elf kardiovaskulären Outcome-Studien mit einer Dauer von über 12 Monaten mit insgesamt über 100.000 eingeschlossenen Patient*innen eine signifikante Erhöhung einer Pankreatitis mit einer Odds Ratio von 1,81 ($P = 0,04$) für Patient*innen unter einer Gliptin-Therapie versus Placebo, bzw. einer Odds Ratio von 1,54 ($P = 0,02$) versus einem aktiven Komparator [4].

In einer weiteren Metaanalyse im zweiten Halbjahr 2020 kommen die Autoren um Michel Nauck [5] zu einer vergleichbaren Einschätzung, dass zwar die einzelnen prospektiven Studien per se kein signifikant erhöhtes Risiko für Pankreatitis unter Gliptin-Therapie finden, dass aber auch ihre eigene Metaanalyse der publizierten prospektiven Studien eine signifikante Erhöhung des Pankreatitis Risikos mit einer Odds Ratio von (1,75 (1,14–2,70), $P = 0,01$) ergibt. Zu beachten ist dabei aber – wie

Zur Person



Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching

5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie
Klinik Ottakring
Montleartstraße 37
1160 Wien
E-Mail: peter.fasching@gesundheitsverbund.at

oben bereits erwähnt –, dass auch bei einer relativen Risikoerhöhung um die beschriebenen 75 % die absolute Erhöhung des Risikos deutlich unter 1 % liegt und somit nur sehr geringe absolute Zahlen widerspiegelt.

Nauck et al. [5] kommen in dieser Metaanalyse – in welche auch Studien mit GLP-1-Rezeptoragonisten eingeschlossen wurden – aber ergänzend zu dem Ergebnis, dass GLP-1-Rezeptoragonisten weder individuell noch in einer Metaanalyse das Risiko für akute Pankreatitis erhöhen dürften (RR 1,05 (0,78–1,41)) und dass sich weder für GLP-1-Rezeptoragonisten noch für DPP-4-Inhibitoren ein signifikant erhöhtes oder reduziertes Risiko für Pankreaskarzinom oder für das Gesamtaufreten maligner Neoplasien fand.

Auch Singh et al. [4] fanden in ihrer Metaanalyse von sieben kardiovaskulären Outcome-Studien mit GLP-1-Rezeptoragonisten versus Placebo kein erhöhtes Risiko für eine akute Pankreatitis (Odds Ratio 1,05 (0,77–1,42), $P = 0,77$).

Eine rezent am 20. 8. 2021 publizierte Metaanalyse der bisher abgeschlossenen prospektiven randomisierten Studien mit GLP-1-Rezeptoragonisten [6] zeigte im unter „Appendix“ publizierten Material „Figure 1: Safety outcomes“ ein kumuliertes Pankreatitis-Risiko aus acht grossen Studien von 1,02 (0,77–1,36), $P = 0,88$ für den aktiven Therapiearm mit GLP1-RA, sowie ein Risiko für Pankreaskarzinom von 0,98 (0,56–1,70), $P = 0,93$. Weder für das Auftreten von Pankreatitis noch für Pankreaskarzinom zeigte sich eine signifikante Heterogenität unter den einzelnen Studien [6].

Ergänzend ist aus einer Sekundäranalyse der gepoolten Daten aus dem „Scale“-Entwicklungsprogramm mit Liraglutide bei Teilnehmern mit Übergewicht, Adipositas und Normglykämie, Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes zu berichten, dass Liraglutide in einer Dosis-unabhängigen Weise zu reversiblen Anstiegen der Amylase- bzw. Lipase-Aktivität im Serum führte, die in keinem Bezug zu den Basischarakteristika der Patient*innen standen

und das Auftreten einer akuten Pankreatitis nicht vorhersagten. Insgesamt trugen in diesem Studienprogramm Gallensteinerkrankungen in 50 % zum Auftreten einer akuten Pankreatitis bei. Die Studienautoren meinen, dass routinemäßig ein Monitoring von Amylase und Lipase unter GLP-1-Rezeptoragonisten-Therapie nicht angezeigt ist, solange keine klinischen Symptome einer akuten Pankreaserkrankung vorliegen oder vermutet werden [7].

Fazit

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nach derzeitiger Datenlage das Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis unter einer DPP-4-Inhibitoren-Therapie versus Placebo signifikant im Promillebereich erhöht erscheint. Diese signifikante Erhöhung für akute Pankreatitis konnte aus dem bisher publizierten Placebo kontrollierten Langzeitstudien mit GLP1-RA nicht abgeleitet werden.

Weder für eine DPP4-Inhibitortherapie noch für eine Therapie mit GLP1-RA finden sich Hinweise für eine Erhöhung des Risikos für Pankreaskarzinom aus den bisher publizierten Studien mit einer Studiendauer von längstens 5 Jahren. Akute Pankreaserkrankungen unter GLP1-Rezeptoragonisten werden zur Hälfte durch eine bestehende bzw. akut gewordene Gallensteinerkrankung ausgelöst.

Diesbezüglich ist klinisches Augenmerk geboten. Eine relative oder sogar absolute Kontraindikation bei bekannter Gallensteinerkrankung kann davon nicht abgeleitet werden. Bei rezidivierenden Gallensteinproblemen mit Koliken oder Verschluss würde ich persönlich bis zu einer definitiven Sanierung von einer Neuverschreibung eines GLP1-Rezeptoragonisten aber Abstand nehmen.

Auch bei Patient*innen mit anamnestisch vorbekannter rezidivierender Pankreatitis oder bei chronischer Pankreatitis würde ich aus Gründen der klinischen Sicherheit von dem Neuansetzen einer

DPP-4-Inhibitoren Therapie abraten. Sollten unter einer neu etablierten DPP-4-Inhibitoren Therapie Amylase bzw. Lipase über das Doppelte des oberen Normwertes ansteigen, soll die DPP-4-Hemmertherapie beendet und ein anderes antidiabetisches Therapieprinzip gewählt werden. Diese Therapieempfehlungen sind aber nicht ausdrücklich evidenz-, sondern eminenz-basiert und meiner langjährigen klinischen Erfahrung geschuldet. ■

LITERATUR

1) Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al (2013) Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 62(7):2595-2604.

2. Tkáč I, Raz I (2017) Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 40(2):284-286.

3. Dicembrini I, Montereggi C, Nreu B, et al (2020) Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 159:107981

4. Singh AK, Gangopadhyay KK, Singh R (2020) Risk of acute pancreatitis with incretin-based therapy: a systematic review and updated meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 13(4):461-468.

5. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA (2020) Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 22(4):699-704.

6. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al (2021) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(10):653-662.

7. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, et al (2017) Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care* 40(7):839-848.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: **Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten, Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten, Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten, Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten.** Qualitative und quantitative Zusammensetzung: **Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten.** Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. **Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten.** Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten.** Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. **Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten.** Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Tablettkern: Maisstärke, Copovidon (K 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)hydroxidoxidi x H₂O (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Tablettkern: Maisstärke, Copovidon (K 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)oxid (E172), Eisen(III)oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATCCode: A10BD20. **Anwendungsgebiete:** Synjardy wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung; • bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind • in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. • Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose). • Diabetisches Präkoma. • Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min). • Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. • Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock. • Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation. AT@boehringer-ingelheim.com. Stand der Fachkurzinformation: April 2020

Accu-Chek Instant: Das neue Blutzuckermessgerät für einfaches Messen

EINFACH MESSEN. EINFACH INSTANT: Das neue Blutzuckermessgerät Accu-Chek Instant unterstützt Menschen mit Diabetes, die EINFACH MESSEN möchten. Die breite Auftragsfläche der Teststreifen vereinfacht das Blutauftragen, das große beleuchtete Display sorgt für gute Lesbarkeit und die intuitive Farbskala ermöglicht ein besseres Verständnis der Messwerte. Darüber hinaus wurde Accu-Chek Instant auf über 200 Störsubstanzen getestet und liefert nachweislich genaue Messergebnisse – was besonders bei Multimedikation eine Hilfe darstellen kann. Für Praxisteams bedeutet die einfache Handhabung von Accu-Chek Instant eine spürbare Entlastung durch einen geringen Schulungsaufwand.

Accu-Chek Instant bietet zahlreiche Vorteile für behandelndes Fachpersonal

Bei Accu-Chek Instant liegt der Fokus auf einer einfachen Handhabung und leicht verständlichen Funktionen. Die Vorteile für Ärzte und ihre Praxisteams: Patienten, die auch im Alter ihre Messroutine im Griff haben, und ein geringer Schulungsaufwand. Durch die intuitive Farbskala, die den individuell vom Behandler festgelegten Zielbereich visualisiert, können Patienten ein besseres Verständnis für ihre

Werte entwickeln – ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu mehr Therapieadhärenz.

Die ausführliche Accu-Chek Interferenztestung, die aktuell mehr als 200 potenzielle Störsubstanzen umfasst¹, sorgt darüber hinaus für verlässliche Messergebnisse und damit für eine optimale Basis für Therapieentscheidungen. Dies ist besonders bei älteren Patienten ein wichtiger Faktor, da sie häufig mehrere Medikamente einnehmen und dadurch ein höheres Risiko für verfälschte Messwerte bestehen kann.

Das neue Accu-Chek Instant Blutzuckermessgerät kann ab sofort bestellt (01/277 27-355) und an Patienten abgegeben werden. ■

REFERENZ

1. Accu-Chek Instant System Evaluation. Roche Diabetes Care. 2020.
2. Breitenbeck, N., Brown, A. (2017). Accuracy Assessment of a Blood Glucose Monitoring System for Self-Testing with Three Test Strip Lots Following ISO 15197:2013/EN ISO 15197:2015 Journal of Diabetes Science and Technology 11(4), 854-855. <https://dx.doi.org/10.1177/1932296816682032>

Weitere Informationen

Roche Diabetes Care Austria GmbH
Engelhorngasse 3
1210 Vienna, Austria



Auf Accu-Chek Performa folgt Accu-Chek Instant

Accu-Chek Instant ist der Nachfolger und eine Weiterentwicklung des Accu-Chek Performa Blutzuckermessgeräts, das Ende 2021 vom Markt genommen wird.

Für Nutzer des Accu-Chek Performa Blutzuckermessgeräts ändert sich nichts

Accu-Chek Performa Teststreifen werden auch weiterhin und ohne Einschränkung noch mehrere Jahre verfügbar sein.



Legen Sie los!

Zielgenau neue Stellen finden auf

SpringerMedizin.de/Jobs

Telefon: 06102/506-164, E-Mail: stellenanzeigen@springer.com



Adipositas – Volkskrankheit und Wegbereiter vieler Folgeerkrankungen

Adipositas¹ ist eine chronische, aber behandelbare Erkrankung ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 kg/m² (WHO-Kriterien), die ein weltweites Gesundheitsproblem darstellt.

Mehr als 50 Gesundheitsprobleme stehen im Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas, die die Lebensqualität essentiell einschränken können. Eine Gewichtsabnahme von nur 5-10% kann die Auswirkungen der mit Adipositas zusammenhängenden Erkrankungen (wie *Diabetes, Krebs, Erkrankungen der Gallenblase, Reflux, kardiovaskuläre Erkrankungen, hohes Cholesterin, Osteoarthritis, Hypertonie, Depression, Schlaganfall*) verringern.

Insbesondere „Volkskrankheiten“ wie Diabetes mellitus und Hypertonie sind oft ein direktes Resultat einer mangelhaften Gewichtskontrolle und stellen für das Gesundheitssystem eine starke Belastung dar.

Behandlungsmöglichkeiten der Adipositas

Um Adipositas effektiv zu behandeln, besteht der erste Schritt darin, die Ursachen zu identifizieren und dabei entsprechende Behandlungspläne zur Änderung von Lebensstil, körperlicher Aktivität, Ernährung individuell im Rahmen eines nicht-klinischen oder klinischen Gewichtsmanagements² zu erstellen.

Medikamentöse Therapie mit Mysimba®

Medikamentöse Therapie bei Adipositas ist immer als Unterstützung zur Lebensstilintervention zu verstehen und muss daher immer in Kombination mit dieser erfolgen. Aktuell stehen eine Therapie zur Verhinderung der Fettaufnahme (oral) sowie ein Hormon (Injektion s. c.) zur Verfügung. Sämtliche Therapien sind prinzipiell durch den Patienten selbst zu bezahlen. Die aktuellste Therapie in Tablettenform, **Mysimba®**, wird seit Januar 2021 durch das Unternehmen Kwizda zur Verfügung gestellt und zeichnet sich durch einfache Einnahme und Dosierung aus.

Vielen Patienten fällt trotz Diät und Sport eine Gewichtsreduktion nicht leicht. Starkes Verlangen und unstillbarer Hunger erschweren die Kontrolle über die Nahrungsaufnahme, da das Gehirn diesen Versuchen zur Reduktion entgegenwirkt. Zumeist besteht der Wunsch nach einer einfachen, oralen Therapie zur Unterstützung.

Mysimba® wirkt auf zwei Bereiche des Gehirns, um Patienten mehr Kontrolle über ihre Ernährung zu geben – Im Mesolimbischen System regulieren Naltrexon und Bupropion das mit der Nahrungsaufnahme verbundene Glücksgefühl und helfen bei der Kontrolle des starken Verlangens, Im Hypothalamus wirken Naltrexon



und Bupropion synergistisch und zügeln den Appetit³.

Mysimba® verstärkt den durch eine Ernährungs- und Bewegungsmodifikation erreichten Gewichtsverlust und sorgt für eine anhaltende Gewichtskontrolle³. Dies zeigte sich auch in den Zulassungsstudien, **COR-I³** (62% der Patienten in der Mysimba®-Gruppe erzielten ≥5% Gewichtsverlust vs. 23% in der Placebo-Gruppe) und **COR-BMOD³** (80% der Studienbeender in der Mysimba®-Gruppe erzielten ≥5% Gewichtsverlust vs. 60% in der Placebo-Gruppe).

Fast die Hälfte (49%) der Mysimba®-Patienten erzielte signifikante Gewichtsverluste von >12 kg nach 56 Wochen⁴. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Mysimba® ist durch tausende Patienten belegbar.^{3,5} ■

Mysimba® Fact Box

MYSIMBA RETTBL 8/90MG-112 Stück	8 mg Naltrexonhydrochlorid, (entsprechend 7,2 mg Naltrexon) 90 mg Bupropionhydrochlorid, (entsprechend 78 mg Bupropion)
------------------------------------	--

Packungsgröße: 112 Stück	AVP: € 153,80	Erstattung: no box
--------------------------	---------------	--------------------

Mysimba ist – als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und verstärkter körperlicher Bewegung – angezeigt zum Gewichtsmanagement¹ Bei Erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) Mit einem anfänglichen Body Mass Index (BMI) von

- ≥ 30 kg/m² (adipös), oder
- ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m² (übergewichtig) bei mindestens einer gewichtsbezogenen Begleiterkrankung (z. B. Typ 2 Diabetes, Dyslipidämie oder kontrollierte Hypertonie)

Der Behandlungserfolg sollte nach 16 Wochen und danach jährlich neu beurteilt werden¹.

REFERENZ

1. <https://www.adipositas-austria.org/was-ist-adipositas.html>, Zugriff 16.07.2021
2. Therapieoptionen bei Adipositas, ARZT & PRAXIS 6/2020
3. Mysimba® Fachinformation
4. Pelchat ML. Of human 76(3):347-352. bon-dage: food craving, obsession, compulsion, and addiction. *Physiol Behav.* 2002
5. Product Monograph Contrave (Mysimba in Europa); https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043849.PDF; Zugriff am 22/10/2020.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Kontakt:

Kwizda Pharma GmbH,
Effingergasse 21, 1160 Wien
Tel.: 05/99 77 30387

ACCU-CHEK® Instant

Roche

EINFACH MESSEN EINFACH INSTANT

NEU



- 1 EINFACH ZU SCHULEN**
einfach für Ihre Patienten – einfach für Sie
- 2 EINFACHE HANDHABUNG**
dank intuitiver Funktionen
- 3 EINFACH ZUVERLÄSSIG**
durch Überprüfung auf über 200 Störsubstanzen¹

JETZT BESTELLEN UNTER 01/277 27-355



Kompatibel
mit  mySugr

ACCU-CHEK, ACCU-CHEK INSTANT und MYSUGR sind Marken von Roche. Alle weiteren Produktnamen und Marken gehören den entsprechenden Eigentümern. © 2021 Roche Diabetes Care | www.accu-chek.at | Roche Diabetes Care Austria GmbH | 1210 Wien | Engelhorngasse 3