



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

Personalisierte Insulintherapie und technologische
Aspekte des Diabetes Self-Managements

verfasst von / submitted by

Christopher Waxenegger

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the
degree of

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2017 / Vienna, 2017

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

O. Univ. Prof. Mag. Dr. Helmut Viernstein

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn O. Univ. Prof. Mag. Dr. Helmut Viernstein, seinem sofortigen Interesse für das Thema und der Betreuung meiner Arbeit.

Ich möchte mich auch bei meinen Eltern Dr. Harald und Dr. Regina Waxenegger bedanken, die mir nicht nur das Studium ermöglicht haben, sondern auch immer mit gutem Rat und Tat zur Seite stehen. Viele der in der Diplomarbeit vorkommenden Abbildungen hätte ich bestimmt nicht ohne ihre Hilfe machen können.

Im speziellen möchte ich mich bei meiner Freundin Nicole Seifert bedanken, die mich nicht nur auf das Thema gebracht, sondern seit wir uns kennen immer unterstützt und motiviert hat. Danke, dass du immer für mich da bist, wenn ich dich brauche.

Mein Dank gilt auch Herrn Prim. Dr. Christian Schelkshorn, der sich für meine Fragen Zeit genommen und mir vor allem praxisrelevante Tatsachen aus dem klinischen Alltag erzählt hat.

Danken will ich an dieser Stelle auch der Firma Novo Nordisk für die Bereitstellung von Informationen zur Insulinherstellung sowie Fotos von Insulinpenmodellen, der Firma Abbott Diabetes Care für die kostenlose Zusendung eines *Freestyle Libre* und der Firma Roche für die Verleihung von ihrem aktuellen Insulinpumpenmodell *Accu-Chek Insight*.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
2	Allgemeines zum Insulin	13
2.1	Geschichte des Insulins	13
2.2	Herstellungsprozesse	15
2.2.1	Struktur und Wirkung von Insulin.....	15
2.2.2	Gewinnung	18
2.2.3	Reinigung und Analytik	24
2.2.4	Lagerung und Stabilität	28
2.3	Insuline und Analoga.....	29
2.3.1	Etablierte Therapieformen in der Diabetesbehandlung.....	29
2.3.1.1	Behandlungsformen bei Diabetes Mellitus Typ 1	30
2.3.1.2	Behandlungsformen bei Diabetes Mellitus Typ 2	35
2.3.1.3	Sonderformen des Diabetes inklusive Therapie	39
2.3.2	Normalinsulin	41
2.3.3	Protamin-Zink-Insulin	43
2.3.4	NPH-Insulin.....	44
2.3.5	Insulin-Zink-Suspensionen.....	46
2.3.6	Surfen- und Globininsuline	47
2.3.7	Kurzwirksame Insulinanaloga	48
2.3.8	Langwirksame Insulinanaloga.....	55
2.3.9	Glukagon	66

3	Insulinapplikation	68
3.1	Geschichte der Insulinapplikation	68
3.1.1	Entwicklung der Spritze	70
3.1.2	Wiederverwendbare Spritzen für Insulin.....	74
3.1.3	Einwegspritzen für Insulin	77
3.2	Insulinpens.....	80
3.2.1	Wiederverwendbare Pens	82
3.2.2	Fertigpens	90
3.2.3	Jet-Injektoren	96
3.2.4	Penzubehör und korrekte Handhabung des Pens.....	103
3.3	Sonderformen der Insulinapplikation	117
3.3.1	Inhalativ	117
3.3.2	Nasal	119
3.3.3	Per oral.....	120
3.3.4	Transdermal	121
3.4.5	Intraperitoneal.....	121
3.4.6	Bukkal.....	122
3.4.7	Intraokular	123
3.4.8	Rektal.....	124
3.4.9	Nadelfrei	125
4	Spezielle Insulinapplikation: Die Insulinpumpe	127
4.1	Geschichte der Insulinpumpe	127
4.2	Grundlegendes zur Insulinpumpe.....	129
4.3	Katheter Pumpen	131

4.3.1	Accu-Chek Insight.....	132
4.3.2	Minimed 640G.....	134
4.3.3	Animas Vibe.....	136
4.3.4	Pumpenzubehör für Katheter Pumpen.....	138
4.4	Patch Pumpen	142
4.4.1	myLife Omnipod	143
4.4.2	Pumpenzubehör für Patch Pumpen	145
4.5	Korrekte Inbetriebnahme einer Insulinpumpe.....	147
5	Blutzuckermessmethoden	155
5.1	Geschichte der Blutzuckermessung.....	155
5.2	Harnzuckermessung	157
5.3	Blutzuckermessung.....	160
5.3.1	Elektrochemische Methode	162
5.3.2	Reflexionsphotometrische Methode.....	166
5.3.3	Korrekte Durchführung einer Blutzuckermessung.....	168
5.4	Kontinuierliche Glukosemessung.....	171
5.4.1	Freestyle Libre.....	176
5.4.2	Guardian Connect.....	180
5.4.3	G4/G5 Platinum.....	184
5.4.4	Eversense.....	189
6	Zusammenfassung/Abstract	191
7	Übersicht der in Österreich erstattungsfähigen Insulinpräparate	193
8	Literaturverzeichnis	194
9	Abbildungsverzeichnis	216

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den technologischen Aspekten der Insulinapplikation, sowie den Möglichkeiten der personalisierten Therapie bei Patienten mit Diabetes Mellitus, unabhängig davon ob ein IDDM (insulin dependent diabetes mellitus) oder NIDDM (non insulin dependent diabetes mellitus) vorliegt.

Beim IDDM, umgangssprachlich auch Typ-1-Diabetes genannt, handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der Bauchspeicheldrüse. Von den verschiedenen Zelltypen die hier vorkommen, sind es die sogenannten Betazellen, welche für die Insulinproduktion verantwortlich sind und diese werden in einem entzündlichen Prozess über einen unbestimmten Zeitraum zerstört. Die Folge ist ein absoluter Insulinmangel, der nach heutiger Kenntnis ausschließlich mit exogen appliziertem Insulin behandelt werden kann. Im Gegensatz dazu steht der NIDDM, auch Typ-2-Diabetes, der mehr als 80% der Patienten betrifft. Bei diesem Krankheitsbild spricht man von einem relativen Insulinmangel, welcher einerseits durch eine mehr oder minder ausgeprägte Insulinresistenz des differenzierten Zielgewebes charakterisiert ist, andererseits führt der erhöhte Bedarf an Insulin auch zu einer Erschöpfung der Betazellen mit dem Ergebnis, dass der Plasmainsulinspiegel sinkt. Häufig beobachtet man einen sekundären Typ-2-Diabetes, welcher sich als Folge von schlechter Ernährung, mangelnder körperlicher Bewegung, Adipositas, Hypertonie und Hyperlipoproteinämie ausbildet. Dieses Krankheitsbild kommt derart häufig vor, dass eigene Begriffe entstanden sind: Das metabolische Syndrom oder aktueller auch Diabetesity [1].

Die steigende Zahl der Diabetiker in den letzten Jahrzehnten stellt die Gesundheitssysteme vor eine große Aufgabe [2]. Seit der Entdeckung des Insulins wird zwar ein starker Rückgang der Todesfälle insbesondere durch diabetische Ketoazidose verzeichnet [3], gleichzeitig steigt aber auch die Zahl der Spätkomplikationen dieser Erkrankung. Mikrovaskuläre Schäden infolge von erhöhter Osmolarität und AGEs (advanced glycation end products) führen zu diabetischer Retinopathie, Nephropathie und Arteriosklerose [26, 27]. Mit der Dauer des Diabetes kommt es zusätzlich gehäuft auch zu makrovaskulären Schädigungen, die Folgen sind ein gehäuftes Auftreten von Erblindung, Dialysepflicht und Amputationen [4].

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko, welches mit Schlaganfall, Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod in enger Korrelation steht, wird eindeutig in mehreren unabhängigen Publikationen belegt [5, 6]. Um nicht nur das Leben der Patienten zu verbessern sondern auch die enormen anfallenden Gesundheitskosten zu senken [7], war und ist es immer noch Ziel, durch allgemein gültige Leitlinien die Therapie zu standardisieren sowie diabetische Mikro- und Makroangiopathien zu vermeiden. Es konnte gezeigt werden, dass eine intensiviertere konventionelle Therapie (ICT) im Vergleich zu einer konventionellen Insulintherapie (CT) bei Typ-1-Diabetikern nicht nur Surrogatparameter wie den HbA1c um 1,8% signifikant senkt, sondern auch mikrovaskuläre Spätkomplikationen wie Retinopathien um 50%, Nephropathien um 69% und makrovaskuläre Schäden um 41% reduziert [8, 17]. Langzeitdaten der DCCT-Studie zeigen anhaltend günstige Effekte einer engmaschigen Blutzuckerüberwachung [18–21]. Diese Ergebnisse waren Anlass dafür, auch bei Typ-2-Diabetes Patienten allgemein gültige Richtlinien zu formulieren und diese durch klinische Studien zu untermauern. Die UKPDS (UK prospective diabetes study) ist bis dahin die größte und am längsten ausgelegte Studie, die Klarheit bringen soll, ob auch Typ-2-Diabetiker von einer intensivierten glykämischen Kontrolle profitieren. Es ist eindrucksvoll dargelegt worden, dass auch bei NIDDM eine engmaschigere Kontrolle des Blutzuckers und bei Bedarf adaptierte Therapieänderungen sich präventiv auf mikro- und zum Teil auch makrovaskuläre Defekte auswirken [9, 10, 12]. Vergleichbare internationale Studien kommen zum selben Schluss [11, 14]. Das Resultat dieser Studien ist die Grundlage der modernen Diabetestherapie: So früh wie möglich diagnostizieren, therapieren, kombinierte Therapiemöglichkeiten durchführen und bei Bedarf auf Insulin einstellen (bei NIDDM). Dabei soll der Patient aufgeklärt und sorgfältig geschult werden, sowie von sich aus die Therapie bestmöglich unterstützen und in gewissen Ausmaß eigenständig Therapieentscheidungen treffen können. Dies führt nicht nur zu deutlich mehr Lebensqualität für den Patienten und steigert damit dessen Compliance sondern optimiert auch nachgewiesener Maßen dessen glykämische Einstellung [13, 22–25].

Dieses sogenannte Diabetes Self-Management ist fester Bestandteil heutiger Diabetestherapien zur Normalisierung der Blutzuckerwerte sowohl bei Typ-1 als auch Typ-2-Diabetes [15, 16], wäre jedoch ohne den technologischen Innovationen auf diesem Sektor nicht ansatzweise umsetzbar. Für viele selbstverständlich, ermöglichten erst die Optimierung der Insulinherstellung, die Verbesserung von Stabilität, Analytik, Reinheit

und Zusammensetzung von Insulinzubereitungen, Pens und Pumpen zur Applikation von Insulin und nicht zuletzt Blutzuckermessgeräte unterschiedlichster Bauweise jene Therapieformen, welche heutzutage Standard sind. Diese Systeme verkörpern den wichtigen Grundstock der modernen Diabetesbehandlung und werden in dieser Arbeit intensiv besprochen.

Den Abschluss dieser Einleitung liefert eine detaillierte inhaltliche Darstellung, was die Leser erwartet. Kapitel 2 widmet sich der Geschichte des Insulins, seiner zugelassenen Herstellungsarten, seiner verschiedenartigen Zubereitungen und Analoga ohne essenzielle Problematiken wie Zusatzstoffe, Stabilität, Aufreinigung und Analytik außer Acht zu lassen.

Kapitel 3 beginnt die mannigfaltigen Möglichkeiten der Insulinapplikation genauer zu beleuchten. Angefangen mit klassischen Glasspritzen, nimmt dieses Kapitel Bezug auf die Einführung des Insulinpens, dessen Weiterentwicklung und Modernisierung bis hin zu injektionsfreien Alternativen.

Kapitel 4 beschäftigt sich mit Insulinpumpen und dem Wunsch die Insulinzufuhr bestmöglich an den physiologischen Bedarf anzupassen und so die Therapie weiter zu optimieren. Geschichtliches zur Insulinpumpe, Fortschritte auf diesem Sektor und aktuelle auf dem Markt befindliche Modelle sind Thema dieses Teils der Arbeit.

Kapitel 5 ist auf die Blutzuckermessung fokussiert, die einen wesentlichen Bestandteil der Diabetesbehandlung darstellt und mit welcher der Patient eigenständig den Erfolg seiner Therapie überwachen, darüber hinaus vorzeitig Hyper- und Hypoglykämien erkennen und dementsprechend handeln kann. Hier werden sowohl geschichtliche Zuckermessmethoden vorgestellt, die bekannte Messung per Teststreifen, aber auch gegenwärtige Systeme der kontinuierlichen Glukosemessung mittels Enzyme-tipped Katheter oder Fluoreszenzmessung.

2 Allgemeines zum Insulin

2.1 Geschichte des Insulins

Obwohl der Diabetes Mellitus schon bei den alten Ägyptern Erwähnung gefunden hat, stehen der Menschheit bis ins 20. Jahrhundert keine wirksamen Behandlungsmethoden zur Verfügung. Aufgrund des Hypoinsulinismus ist der Körper nicht mehr in der Lage Kohlenhydrate effektiv zu verstoffwechseln und in die Zielzellen zu transportieren. Die Betroffenen leiden einerseits an Hyperglykämie mit gesteigerter Diurese bis hin zur Exsikkose, andererseits an massiver Ketoazidose als Folge des vermehrten Fett- und Eiweißabbaus zur Energiegewinnung. Stoffwechselentgleisung, Kachexie, Nierenversagen und Herzrhythmusstörungen führen zum diabetischen Koma und Tod. Bei erhaltener Restinsulinproduktion wird zwar das massive Anfallen von Ketonkörpern verhindert, extrem erhöhte Blutzuckerwerte führen aber auch hier zu gesteigerter osmotischer Diurese und Austrocknung des Patienten (hyperosmolares Koma).

Vor nun mehr als 90 Jahren, nach Bekanntwerden der blutzuckersenkenden Wirkung des Insulins, führen in Kanada die Herren Banting und Best die ersten Versuche an lebenden pankreatektomierten Hunden durch [28]. Dazu entnehmen sie operativ die Bauchspeicheldrüse, zerkleinern diese um eine Art Extrakt zu gewinnen, welcher im Anschluss intravenös verabreicht wird. Die gute Wirksamkeit bringt Banting dazu sich nach alternativen Quellen für die Pankreasextrakte umzusehen und man einigt sich auf Kalbsembryonen aus dem Schlachthaus. Mit dieser Strategie kann ein pankreatektomierter Hund 70 Tage lang am Leben erhalten werden. In der Folge werden Anstrengungen unternommen diesen Extrakt bestmöglich von unerwünschten Bestandteilen zu befreien und schon im Jänner 1922 kann der erste Mensch, ein Junge namens Leonhard Thompson, erfolgreich behandelt werden. Der Blutzucker des Kindes ist innerhalb eines Tages von 520 mg/dl auf circa 120 mg/dl abgesunken. Eine signifikante Abnahme der Glukosurie im Zeitraum der Behandlung sowie eine wesentliche Verbesserung des körperlichen und mentalen Zustandes des Kindes sind weitere wichtige Erfolge dieser erstmalig durchgeführten Behandlungsform.

Innerhalb kürzester Zeit findet die Gabe von Insulin Eingang in die Medizin und erste Firmen spezialisieren sich auf die Herstellung. Schon 1924 wird ein Kompendium zur Insulintherapie veröffentlicht (G. A. Harrop: Management of Diabetes. Treatment by dietary regulation and the use of insulin. Paul B. Hoeber, New York, 1924) und im selben Jahr die erste Glasspritze für die Insulinapplikation auf den Markt gebracht. Mit dem Wunsch länger wirksame Insulinformulierungen zu entwickeln gelingt es 1936 Hagedorn, das erste Protamininsulin zu produzieren und dieses mit Zink zu stabilisieren. Dieses sogenannte Protamin-Zink-Insulin (PZI) hat 1946 mit dem Neutral-Protamin-Hagedorn (NPH) Insulin eine Verbesserung erfahren, welches sich mit wenigen Modifikationen bis heute am Markt behauptet. Von historischem Interesse sind auch Insulin-Zink-Suspensionen, Lente-Insuline genannt, als auch Surfen- und Globininsuline, welche bis Mitte der 70er Jahre Anwendung finden und auf die später in dieser Arbeit genauer eingegangen wird. Die Aminosäuresequenz von Insulin wird 1955 publiziert. Es ist das erste Hormon, welches erfolgreich kristallisiert, sequenziert und durch Röntgenkristallographie untersucht wird. Mit dem *Monocomponent-Insulin* gelingt es 1973 der Firma Novo Nordisk, das erste hochreine Insulinpräparat zu produzieren. Durch Fortschritte in der Biochemie glückt 1978 erstmals die gentechnische Herstellung von Insulin und 1982 kommt das erste *humane Monocomponent-Insulin* auf den Markt, welches aus dem Pankreas von Schweinen gewonnen und anschließend durch Transpeptidierung in humanes umgewandelt wird. Noch in den nächsten Jahren haben Humaninsuline vollständig auf dem Markt befindliche Rinder- und Schweineinsuline verdrängt. Zahlreiche Anstrengungen in der Forschung führen dazu, dass 1996 das erste kurzwirksame und mit dem Jahr 2000 das erste langwirksame Insulinanalogon in Umlauf kommen und auch heute noch ist die Weiterentwicklung auf diesem Sektor noch lange nicht abgeschlossen [34].

Man kann wohl mit Fug und Recht behaupten, dass die Einführung von Insulin in die Behandlung von Diabetikern einen der wichtigsten Meilensteine der Medizingeschichte markiert. Mit einem Mal gelingt es, eine bis dahin nicht heilbare Krankheit effektiv zu therapieren und das Leben der Betroffenen schlagartig zu verbessern.

2.2 Herstellungsprozesse

2.2.1 Struktur und Wirkung von Insulin

Insulin ist ein endogenes artspezifisches Peptidhormon (Polypeptid), welches in den Langerhans-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet wird. Es setzt sich aus 2 Ketten zusammen, der A-Kette mit 21 Aminosäuren und der B-Kette mit 30 Aminosäuren. Diese beiden Ketten sind über 2 Disulfidbrücken miteinander verbunden, von A7 Cystein nach B7 Cystein, von A20 Cystein nach B19 Cystein und eine weitere Disulfidbrücke zwischen A6 Cystein nach A11 Cystein und bilden so die Tertiärstruktur (siehe Abb. 1).

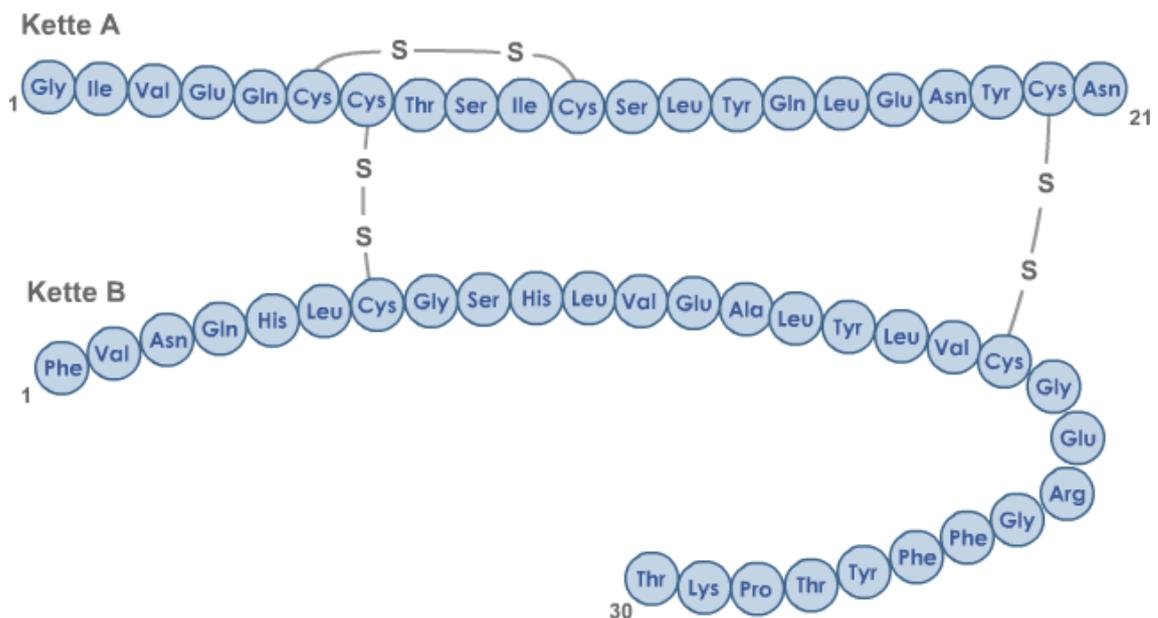


Abb. 1: Struktur des humanen Insulinmoleküls [29]

Nach Transkription der DNA durch die RNA-Polymerase entsteht durch Translation zu allererst Präproinsulin, welches im Endoplasmatischen Retikulum durch Einbau des C-Peptids zu Proinsulin wird. Im Golgi-Apparat wird dieses C-Peptid wiederum abgespalten, jedoch gemeinsam mit dem nun entstandenen Insulinmolekül in Vesikel gespeichert. In diesen Vesikel werden die einzelnen Insulinmoleküle mithilfe von Zink

als Hexamere gespeichert und auf adäquate nervale oder hormonale Reiz hin gemeinsam mit dem C-Peptid in die Pfortader abgegeben. Abbildung 2 zeigt das Originalschema der Biosynthese von Insulin nach Donald F. Steiner, einem der wichtigsten Menschen der an der Erforschung zur Biosynthese des Insulins beteiligt war.

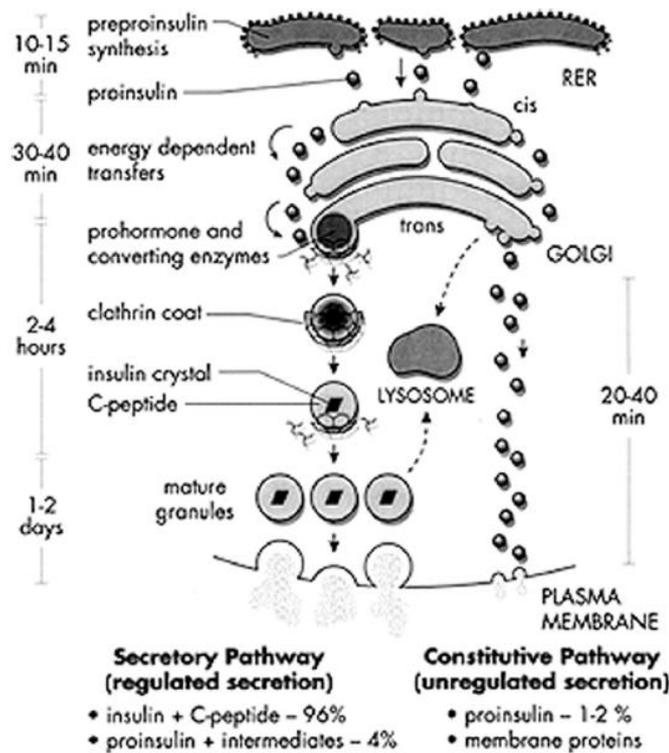


Abb. 2: Biosynthese des Insulins nach [209]

Die Aufnahme von Blutglukose über Insulin unabhängige Rezeptoren, führt zu einen Anstieg von Adenosintriphosphat im Cytoplasma der Betazellen. Daraufhin schließen sich ATP-gesteuerte Kaliumkanäle, es kommt zur Membrandepolarisation und einströmende Calciumionen initiieren die Exozytose. Durch diesen Regelkreis wird nicht nur der Insulinspiegel gesteuert sondern auch der Blutzuckerspiegel in engen Grenzen von 70–140 mg/dl gehalten.

Die Wirkung entfaltet sich primär zum Großteil in den Hepatozyten der Leber, wo effektiv die Glukoneogenese und Lipolyse gehemmt werden. Durch Bindung von Insulin an seinen Rezeptor, löst es eine Phosphorylierungskaskade aus in deren Folge verschiedene Kinasen wie Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase und Proteinkinase B aktiviert

werden. Die Verschmelzung von präformierten GLUT-4 (Glukosestransporter Typ 4) enthaltenden Vesikel mit der Plasmamembran wird induziert und steigert die Glukoseaufnahme in die Zielzellen. Schlussendlich werden die Glykogensynthase-Kinase sowie der Transkriptionsfaktor FKHR deaktiviert und die Glykogensynthese gesteigert [33]. Erst sekundär, nach dieser Leberpassage, verteilt sich das restliche Insulin in der Peripherie des Körpers und besitzt eine ungefähre Plasmahalbwertszeit von 10 Minuten.

Die Artspezifität des Insulins zeigt sich in geringfügigen Abweichungen der Primärstruktur unterschiedlicher Tierspezies (siehe Tab. 1). Da beim Menschen ausschließlich Rinder- und Schweineinsulin zum Einsatz kommen, soll hier auf andere Aminosäurevariationen in Insulinen nicht eingegangen werden.

Tab. 1: Unterschiede in der Aminosäureabfolge verschiedener Spezies

Spezies	A 8	A 10	B 30
<i>Mensch</i>	Threonin	Isoleucin	Threonin
<i>Schwein</i>	Threonin	Isoleucin	Alanin
<i>Rind</i>	Alanin	Valin	Alanin

Für die biologische Wirkung sind die Positionen A1, A5, A19, A21, B12, B16, B24, B25 und B26 verantwortlich, wodurch die artspezifische Wirkung verloren geht.

Aus diesem Grund ist es möglich sowohl Rinderinsulin als auch Schweineinsulin therapeutisch beim Menschen zu verwenden. Dennoch hat sich im Laufe der Zeit gezeigt, dass eine Vielzahl von Menschen besonders auf Rinderinsulin (3 Positionen variieren), aber auch auf Schweineinsulin (1 Position variiert) allergisch reagieren. Schwellungen, Juckreiz, Lipodystrophien, antikörperbedingte Insulinresistenzen und Insulinallergien führen (zumindest in Österreich) dazu, dass zuerst Rinderinsulin und später auch Schweineinsulin vom Markt genommen und durch humanes Insulin ersetzt werden.¹

¹ [30]

2.2.2 Gewinnung

Für die enormen Mengen benötigten Humaninsulins gibt es im Wesentlichen vier Möglichkeiten um es herzustellen.

- 1) die chemisch durchgeführte Totalsynthese aus einzelnen Aminosäurebausteinen
- 2) Gewinnung aus menschlichen Pankreata
- 3) semisynthetische Herstellung ausgehend von Schweineinsulin
- 4) Biosynthese in Bakterien oder Hefezellen

Da bei 1) ein erheblich chemisch-synthetischer Aufwand betrieben werden muss, Einführung von Schutzgruppen, Verfügbarmachung der Aminosäuren, Aufreinigung nach jedem Schritt, geringe Ausbeuten und 2) ethisch nicht vertretbar wäre, kommen hier nur 3) und 4) in Frage.

3): Die semisynthetische Herstellung bringt den Vorteil, dass bereits standardisierte Verfahren zur Aufreinigung und Produktion weiterhin genutzt werden können. Durch Einstellung der optimalen Bedingungen wird in einem enzymatisch-chemischen Prozess mit 55%igen DMF (N,N-Dimethylformamid) bei pH 6,6 und 23°C für 6 Stunden Schweineinsulin der Protease Trypsin ausgesetzt. Trypsin spaltet nach der basischen Aminosäure B29 Lysin. In der Folgereaktion wird Threonin in Form des Butylesters in das Molekül eingeführt und der Ester anschließend durch Hydrolyse abgespalten (siehe Abb. 3).

Aufgrund der Tatsache, dass man bei dieser Herstellungsvariante auf Schweinepankreatata angewiesen ist, hat man diesen Weg verlassen und gewinnt Insulin heute ausschließlich über die in Punkt 4) genannten Methoden.

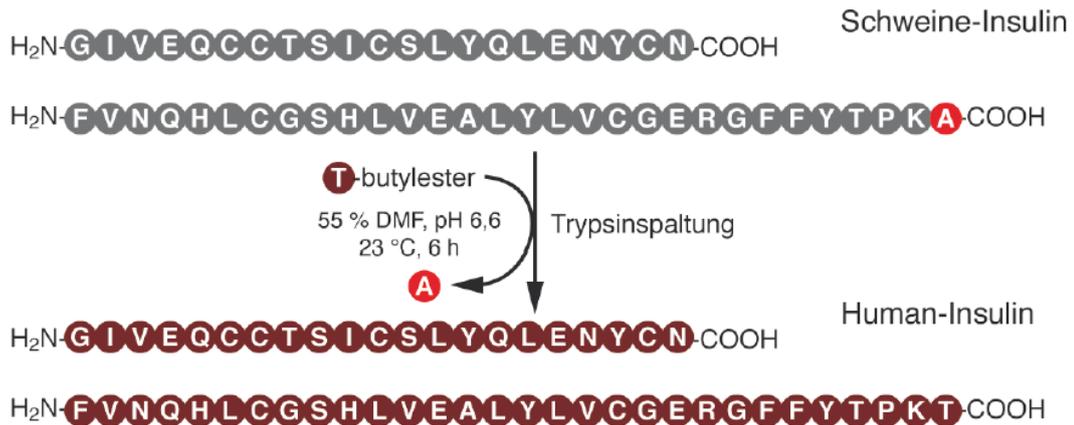


Abb. 3: Schema der semisynthetischen Gewinnung von Humaninsulin [31]

4): Die Biosynthese in Bakterien oder Hefezellen ist das Verfahren der Wahl um den weltweiten Bedarf an Humaninsulin sicherzustellen. Alle drei großen Insulinproduzenten nutzen die gentechnologische Gewinnung und haben Patente angemeldet. Generell gibt es drei Möglichkeiten:

- a) Biosynthese in zwei verschiedenen Bakterienstämmen
- b) Biosynthese von Einketten-Insulin (Expression von Proinsulin)
- c) Biosynthese in Bäckerhefe (Expression von Mini-Proinsulin)

Bei der Biosynthese in zwei verschiedenen Bakterienstämmen werden jeweils zwei *E. coli* Stämme mit den Plasmiden für die A-Kette und die B-Kette transformiert. Erfolgreich transformierte Zellen werden isoliert und nach Transkription und Translation liegen A- und B-Kette in getrennten Kulturmedien vor. Beide haben jedoch am N-Terminus Methionin als Rest, da bei Bakterien AUG das Startcodon ist und die korrekte Signalsequenz vom Menschen fehlt. Durch Behandlung mit Bromcyan wird Methionin abgespalten, anschließende oxidative Sulfitylyse integriert Sulfonatgruppen an den Cysteinresten, diese werden zu Mercaptogruppen reduziert und im finalen Schritt werden die so behandelten Ketten unter Sauerstoffzufuhr und pH 10,6 zum fertigen

Insulinmolekül fusioniert (siehe Abb. 4). Diese Methode zur Gewinnung ist nur noch von historischem Interesse.

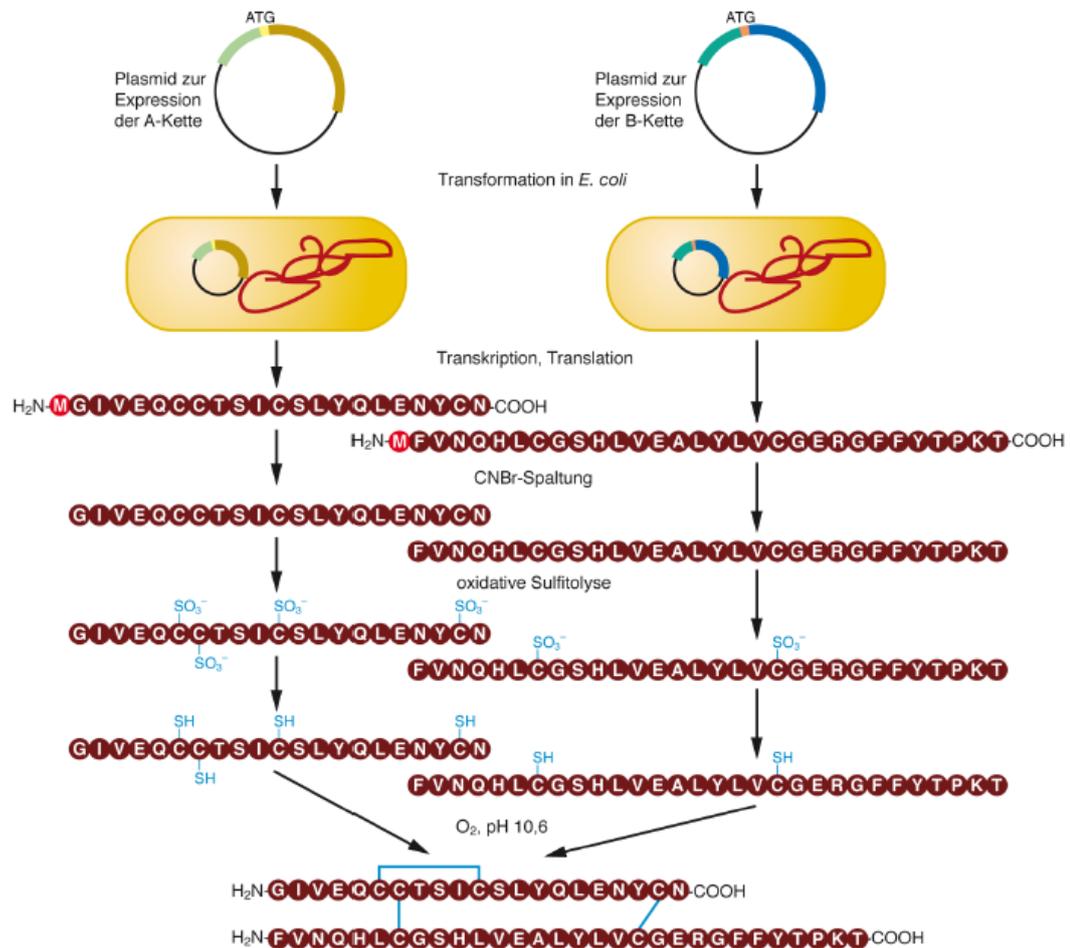


Abb. 4: Biosynthese von Humaninsulin in zwei Bakterienstämmen [31]

Die Biosynthese von Einketten-Insulin ist ein einfacheres und effektiveres Verfahren zur Gewinnung von Humaninsulin. Hier wird nur ein *E. coli* Stamm und ein Plasmid zur Transformation verwendet. Das nach Transkription und Translation gebildete Protein trägt jedoch auch hier am N-Terminus einen Methioninrest, welcher durch Behandlung mit Bromcyan entfernt wird. Durch oxidative Sulfitylyse und nachfolgende Umsetzung mit Trypsin und Carboxypeptidase B wird Humaninsulin in guter Ausbeute erhalten (siehe Abb. 5).

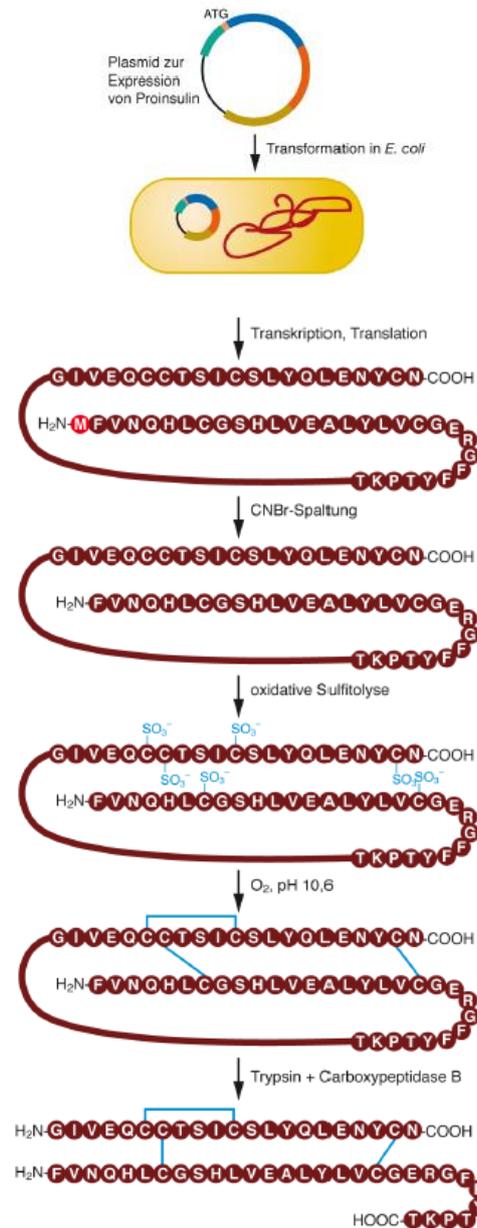


Abb. 5: Biosynthese von Einketten-Insulin [31]

Die letztgenannte Möglichkeit ist die Biosynthese in *S. cerevisiae* mit Expression eines Mini-Proinsulins. Dieses wird deswegen so genannt weil im Plasmid, welches zur Transfektion der Hefezellen verwendet wird, ein C-Peptid-Teil mit nur 9 Nukleotiden vorkommt. Diese synthetisch hergestellte DNA bringt zahlreiche Vorteile mit sich. Hefezellen sind eukaryotische Zellen mit der richtigen Signalsequenz für den N-Terminus, der bei diesem Verfahren ohne Methionin exprimiert wird. Des Weiteren fällt das Insulinmolekül extrazellulär an und zu guter Letzt bringt das verkürzte C-Peptid den

Vorteil der korrekten Proteinfaltung, wodurch das Endprodukt nur noch gereinigt und mit Trypsin gespalten werden muss. Abbildung 6 zeigt den schematischen Vorgang dieser Herstellungsmethode.

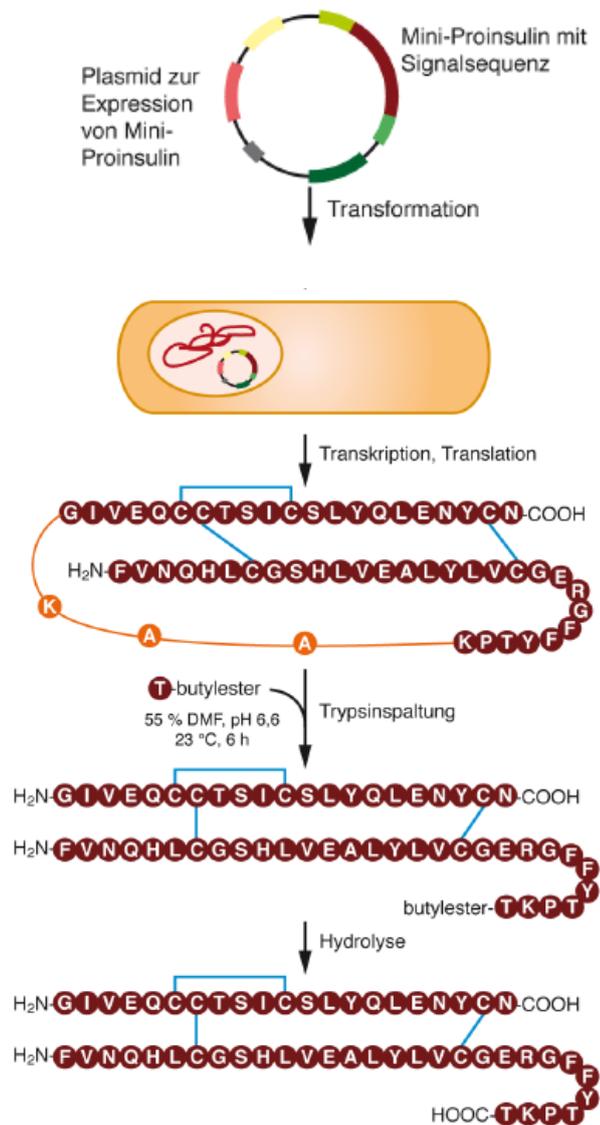


Abb. 6: Insulingewinnung via Mini-Proinsulin [31]

ELI LILLY: Verwendet seit 1987 ein menschliches Genom mit welchen *E. coli* Stämme transformiert werden. Diese produzieren ein Proinsulin, welches durch enzymatische Abspaltung in das Humaninsulin umgewandelt wird.

NOVO NORDISK: Hat das Herstellungsverfahren via Mini-Proinsulin patentieren lassen und produziert nach diesem Prinzip.

SANOFI: Diese Firma verwendet das Genom der Affenart *Macaca fascicularis*. Da deren Insulin-Genom mit dem humanen ident ist, wird ausgehend davon ein apathogener *E. coli* Stamm transformiert, welcher Insulin produziert. Nach Abspaltung des C-Peptids erhält man auch hier Humaninsulin.²

² [32]

2.2.3 Aufreinigung und Analytik³

Grundsätzlich richtet sich der Aufwand bei der Reinigung eines Proteins nach dem Verwendungszweck. Im Fall des Insulins, welches zur therapeutischen Anwendung am Menschen gelangt, werden sehr hohe Anforderungen gestellt (vgl. Ph. Eur. 8,4: Parenteralia, 2014, S.520) die von den Produzenten erfüllt werden müssen.

Historisch gesehen werden die ersten Insulinpräparate zur Anreicherung extrahiert, durch Zusatz von Säure ausgefällt und durch Stehenlassen der Lösung eine Kristallisation bewirkt. Bei diesem Verfahren gehen Moleküle aus einer übersättigten Lösung in den festen Zustand über. Durch langsame Zugabe eines Präzipitans kann die Übersättigung beschleunigt und verbessert werden, da das Protein aus dem Medium verdrängt wird. Durch mehrfache Wiederholung der Kristallisation kann man ein einigermaßen „reines“ Produkt gewinnen, welches den heutigen Anforderungen nicht entsprechen würde.

Bei der Aufreinigung von Proteinen, auch des Insulins, müssen wichtige physikalische und chemische Eigenschaften berücksichtigt werden: Die Löslichkeit in wässrigen Puffermedien, die verfügbare Menge im Ausgangsmaterial, Säure-Base-Eigenschaften und die Stabilität, sowie der Erhalt der biologischen Wirksamkeit. Dieser Prozess läuft nach dem in Abbildung 7 gezeigten Schema ab.

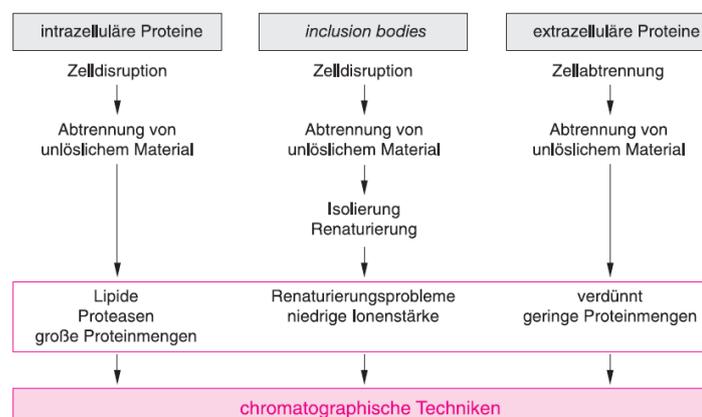


Abb. 7: Reinigungsschema für verschiedene Proteine [35]

³ [37]

Im ersten Schritt werden die Zellverbände durch Homogenisierung zerstört. Bei dieser Zelldisruption ist es wichtig, dass möglichst wenige Zellorganellen beschädigt werden, ein Ausfluss von zelleigenen Enzymen verhindert und etwaige Interaktionen zwischen dem Homogenisierungsmedium und dem Insulin vermieden werden. Die Zugabe von Proteasehemmstoffen und die Einstellung des pH-Wertes durch Puffersubstanzen sind hier die Regel. Je nachdem ob mit *E. coli* Bakterien oder Hefezellen gearbeitet wird, bieten sich verschiedene Optionen des Aufschlusses.

E. coli: Gramnegative Bakterien wie *E. coli* werden in der Regel durch mehrmaliges einfrieren und auftauen aufgebrochen. Der ständige Temperaturwechsel führt zur Deformation der Zellmembran bis hin zur Ruptur. Weitere geeignete Mittel wären gekühlte Zelmühlen wie zum Beispiel Vibrationszelmühlen oder Messerhomogenisatoren. Beide Verfahren können durch die Zugabe von Glaskugeln optimiert werden. Die Methode der Ultraschallhomogenisierung hat den Nachteil auf kleine Produktionsmengen beschränkt zu sein, da es bei größeren zur Überhitzung kommt und findet bei der Aufreinigung von Insulin keine Anwendung.

S. cerevisiae: Bei Hefen bieten sich mehrere Wege an, wobei der einfachste das Ausstreichen einer dünnen Zellschicht ist, welche 2–3 Stunden bei 20–30°C getrocknet, mit dem Mörser zerrieben und bei etwa 4°C bis zur weiteren Verwendung gelagert wird. Autolyse mit Toluol, mechanischer Aufschluss mit Glaskugeln, enzymatisch mit Zymolase oder mittels French-Press, bei der die Zellsuspension mit hohem Druck durch eine enge Öffnung getrieben wird, wobei durch die dabei auftretenden Scherkräfte die Zellen aufgeschlossen werden, sind andere Varianten.

Im nächsten Schritt werden die unlöslichen Bestandteile, das sind Zellfragmente, Zellorganellen, Zellmembranbruchstücke und ähnliches durch Zentrifugation abgetrennt. Diese Methode nutzt die Zentrifugalkraft der sich in einem flüssigen Medium bewegendem Teilchen aus, um eine Trennung nach Größe und Dichte zu erzielen. Das Gewicht der zu zentrifugierenden Lösung muss exakt mit einem Gegengewicht ausgeglichen werden, um eine Unwucht zu vermeiden. Zentrifugen unterscheiden sich

hinsichtlich ihrer Umdrehungszahl und hinsichtlich der verwendeten Rotoren. Je nach Prozedur werden Festwinkelrotoren, Vertikal- oder Schwingbecherrotoren verwendet (siehe Abb. 8).

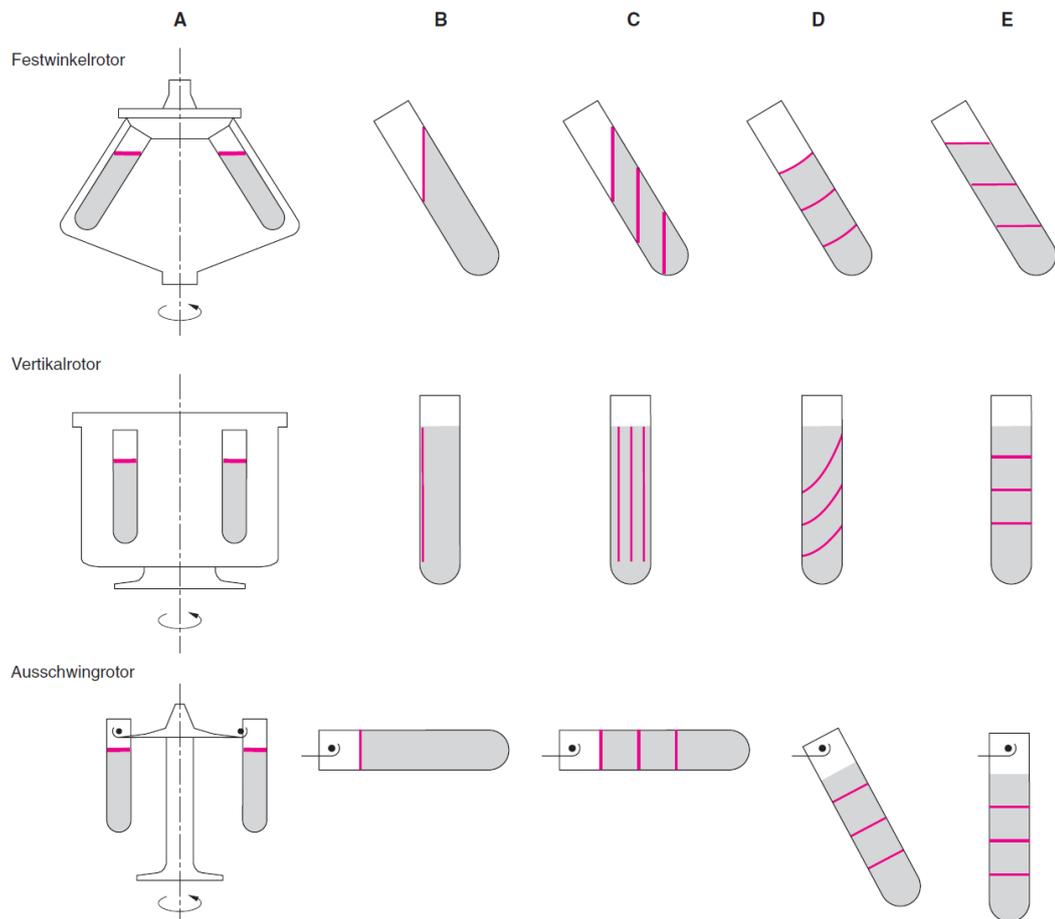


Abb. 8: Prinzip unterschiedlicher Rotorsysteme bei der Zentrifugation [36]

In den nächsten Schritten erfolgt die Entfernung von unerwünschten Verunreinigungen, die Konzentrierung der Lösung, die Abtrennung von gebrauchten Detergenzien sowie schlussendlich die Aufreinigung durch chromatographische Methoden. Am Beispiel des Insulins hat sich folgender Ablauf bewährt:

- 1) Gelfiltration mit fraktionierter Eluation
- 2) Anionenaustauschchromatographie
- 3) Kontrolle mit radioimmunologischen Analysemethoden

Bei der Gelfiltration macht man sich den Molekularsiebeffekt zunutze. Große Proteine eluieren während kleinere in den Poren zurückgehalten werden. Je nach Größe des Zielproteins muss das Material ausgewählt werden (häufig *Sephadex* oder *Sephacel*). Die Lösung wird auf die Säule aufgetragen, mit Puffer eluiert und das Eluat fraktioniert gesammelt.

Fraktion A: antigene Proteine und solche mit hohem Molekulargewicht

Fraktion B: Proinsulin, Intermediate der Insulinbiosynthese sowie Dimere

Fraktion C: Großteil Insulin, <10% Insulinethylester

Mit der Hochleistungs-Anionenaustauschchromatographie (HP-AEX) erfolgt die Proteintrennung durch elektrostatische Wechselwirkungen mit einem stationären Liganden, bei der AEX nach negativer Nettoladung. Hierbei ist die retentive mobile Phase wässrig, besitzt einen hohen pH-Wert und eine niedrige Salzkonzentration während die mobile Phase wässrig, mit hohem pH und hoher Salzkonzentration bzw. mit niedrigen pH und niedriger Salzkonzentration ist. Als Liganden finden quartäre Ammoniumverbindungen oder Dimethylamino-Liganden Verwendung. Das Insulin wird solange in der Säule gehalten, solange der pH-Wert des Eluenten über dem pI-Wert des Proteins liegt. Insulin, welches gut wasserlöslich und bei pH 7,0–7,4 hinreichend stabil ist, liegt bei pH 2,0–3,0 als klare Lösung vor, besitzt den isoelektrischen Punkt bei pH 5,35 und geht bei höheren pH-Werten unter Zersetzung wieder in Lösung.

Der Reinigungsgrad des Insulins wird mittels radioimmunologischer Methoden (Immunassays) bestätigt und der Aufreinigungsprozess solange wiederholt bis keine Verunreinigungen mehr nachgewiesen werden.

Die Prüfung auf Identität, die Prüfung auf Reinheit und die Gehaltsbestimmung werden mit den im europäischen Arzneibuch vorgeschriebenen Methoden, Reagenzien und Apparaturen durchgeführt und variieren je nach Insulinart.

2.2.4 Lagerung und Stabilität⁴

Wie weiter oben im Text bereits erwähnt besitzt Insulin einige individuelle physikochemische Eigenschaften, welche es von anderen Proteinen unterscheidet. Chemisch stabil ist Insulin vor allem im neutralen Bereich bei pH 7,0–7,4. In stark saurer Lösung bilden sich Fibrillen aus und das Insulin verliert seine Wirkung, bei pH 2,0–3,0 liegt es als klare Lösung vor, das Fällungsmaximum am isoelektrischen Punkt liegt bei pH 5,35 und bei höheren pH-Werten als 7,4 geht es unter Zersetzung wieder in Lösung. Insulin in Pulverform ist dabei grundsätzlich weniger stabil als in gebrauchsfertiger Form. Aufgrund der UV-Empfindlichkeit muss Insulin unter Lichtausschluss bei Temperaturen von 2–8°C im Kühlschrank gelagert werden (optimale Lagertemperatur), es darf jedoch auf keinen Fall gefrieren (Denaturierung) oder über 30°C erhitzt werden (Bildung von Fibrillen, Niederschlag und Wirkungsverlust). Bei Raumtemperatur liegt bei den meisten Herstellern die Empfehlung zum Gebrauch bei bis zu 4 Wochen, nach diesem Zeitraum ist das Insulin zu verwerfen. Die Praxis hat gezeigt, dass hochreine Insulinzubereitungen wie sie heute in Österreich am Markt verfügbar sind, bei optimalen Lagerbedingungen mehrere Jahre haltbar sind, mindestens jedoch bis 6 Monate nach Verfallsdatum. Berger & Jörgens (2001) betonen in diesem Zusammenhang:

„Die Wirkungsstärke (biologische Stabilität) der Insulinlösungen nimmt während der Lagerung allmählich ab: So wird angegeben, dass bei kurzwirkendem Insulin bei einer Lagerungstemperatur von 15°C erst nach 13 Jahren ein Verlust der Wirkungsstärke von 5% nachweisbar ist (S. 46).“

Von Seite der Hersteller wird darauf hingewiesen, dass bei Erreichen des Ablaufdatums das Insulin zu entsorgen ist, um eventuellen Wirkungsschwankungen vorzubeugen.

⁴ [30, 32]

2.3 Insuline und Analoga⁵

2.3.1 Etablierte Therapieformen in der Diabetesbehandlung

Seit Einführung der Insulinsubstitution in die Therapie des Diabetes Mellitus werden laufend die Formen der Behandlung intensiv diskutiert und neu bewertet. Mittlerweile sind randomisierte, doppelverblindete und placebokontrollierte klinische Studien mit möglichst großem Patientenkollektiv Voraussetzung zur Etablierung von allgemein gültigen Leitlinien. Wie eingangs erwähnt ist zur Prävention von Spätschäden eine Normalisierung der Glukosestoffwechseleinstellung vonnöten, um die pathologische Glykosilierung von endogenen Proteinen zu unterbinden. Als Marker hat sich seit seiner Entdeckung das HbA1c, eine glykosilierte Variante des Hämoglobins etabliert, welches auch bei routinemäßigen Blutuntersuchungen erhoben werden kann. Je höher der HbA1c-Wert liegt desto höher ist der Prozentsatz dieses Hämoglobintyps im Körper. Mit Glukose modifizierte Proteine führen nachweislich zu Gefäß- und Organschäden, wobei das Ausmaß der Schädigung und damit die Morbidität und Mortalität, direkt proportional zum gemessenen HbA1c-Wert ist. Die Notwendigkeit einer Therapie ist gegeben, wenn stark erhöhte Blutglukosewerte und/oder ein abnormer HbA1c >6% festgestellt werden. Nach Diagnosestellung ist ein Beratungsgespräch mit dem Patienten zu führen und der individuelle HbA1c-Zielwert festzulegen. Da nur etwa die Hälfte aller Diabetiker ihren individuellen Zielwert erreicht [38], liegt der Fokus der heutigen Therapieentscheidung in erster Linie beim Patienten selbst. Die Blutzuckersenkung ist zwar weiterhin das primäre Ziel, Alter, Symptome und Lebensweise sind jedoch ebenso zu berücksichtigen, wie eine korrekte Edukation. Der Patient ist über das Risiko von Hypoglykämien zu informieren wie auch über die Anzeichen und Methoden zur Verhinderung. Eine Hypoglykämie liegt definitionsgemäß bei Werten unter 50mg/dl vor. Ab diesem Wert können, müssen aber nicht unbedingt, Symptome einer Unterversorgung des Gehirns und Gewebes mit Glukose auftreten. Der Körper gewöhnt sich auf Dauer an ständig erhöhte oder zu niedrige Blutzuckerwerte (Glukosetoleranz) und es besteht sogar die Chance, infolge Neuroglykopenie, die Fähigkeit Hypoglykämien zu erkennen, komplett zu

⁵ [1, 30, 32, 45, 46]

verlieren. Leitsymptome einer Mangelversorgung mit Glukose sind Schwitzen, Zittern, Unruhe, eingeschränkte Wahrnehmung, Heißhunger, bis hin zu Tachykardie und Asthenie. Unterzuckerungen führen nicht nur nachweislich zu long-QT assoziierten Herzrhythmusstörungen [39, 40], sondern lösen Gedächtnisstörungen aus [41], verringern die Leistungsfähigkeit [42] und erhöhen im Endeffekt sogar die Gesundheitskosten [43]. Angst und Ablehnung des Patienten gegenüber der Therapie werden dadurch verstärkt und sollten deshalb auch Thema des ersten Beratungsgesprächs sein. Die richtige Injektionstechnik ist zu schulen und regelmäßig zu überprüfen um Applikationsfehler von Anfang an zu vermeiden [44].

2.3.1.1 Behandlungsformen bei Diabetes Mellitus Typ 1

Aufgrund des absoluten Insulinmangels beim Typ-1-Diabetes ist eine sofortige Insulinsubstitution unbedingt erforderlich. Nach der Diagnosestellung und dem Beratungsgespräch, das die oben genannten Punkte beinhalten sollte, liegt die Entscheidung nicht primär beim Arzt sondern beim Patienten selbst, für welche Therapieform er sich entscheidet. Es haben sich in den letzten 90 Jahren drei effektive Behandlungsformen herauskristallisiert über deren Vor- und Nachteile der behandelnde Arzt den Patienten informiert. Bei jeder einzelnen müssen nach der Dosisfindung immer wieder Dosisanpassungen vorgenommen werden um den individuellen Bedürfnissen des Patienten zu entsprechen.

Konventionelle Therapie (CT): Bei der CT kommen Mischinsuline im variablen Verhältnis von kurz- und langwirksamen Insulinen zum Einsatz (z.B. 30:70 oder 50:50). Injiziert wird üblicherweise morgens 2/3 der Gesamtdosis und abends 1/3 (siehe Abb. 9). Der Gesamtbedarf an Insulin hängt dabei stark davon ab, wie viele Kohlenhydrate zu Mittag bzw. zu Abend gegessen werden. Dieses starre Schema bietet sich vor allem für Personen mit einem regelmäßigen Tagesrhythmus an (u.a. Pensionisten), die gleichbleibende Essenszeiten mit kaum variierender Menge einhalten. Der Patient muss die Zeit der Nahrungsaufnahme und deren KH-Menge streng befolgen und ist aufgrund

des Hyperinsulinismus (vgl. Wirkung von Mischinsulinen) vormittags und nachmittags dazu gezwungen Zwischenmahlzeiten einzunehmen, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.

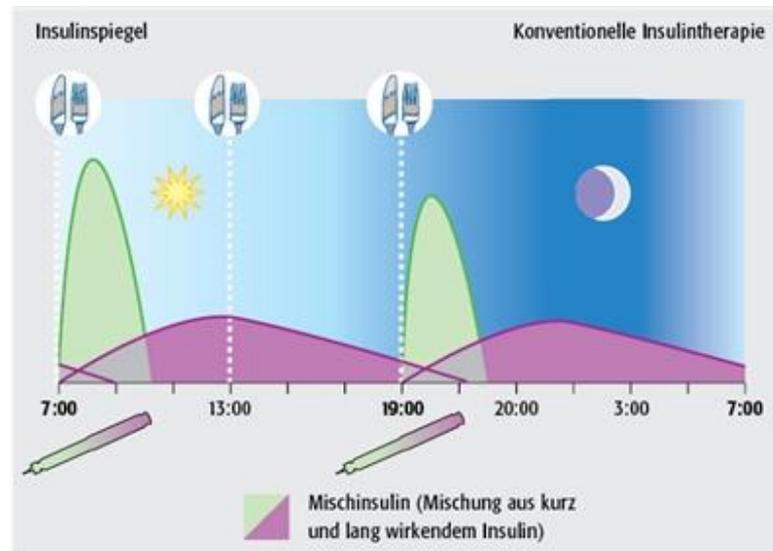


Abb. 9: Schema der konventionellen Insulintherapie [47]

Vorteile der CT:

- +) Patient muss nur 2x täglich Insulin spritzen
- +) geringer Einfluss der Therapie auf das tägliche Leben (starres Spritzschema)
- +) häufige Blutzuckerkontrollen entfallen

Nachteile der CT:

-) Patient muss sich an ein starres Ernährungsschema halten
-) Abweichungen vom täglichen Leben sind nur schwer zu berücksichtigen
-) unter dieser Therapieform häufig schlechtere Blutzuckerwerte
-) Hypoglykämierisiko ist größer

Intensivierte konventionelle Therapie (ICT): Die intensiviert konventionelle Therapie, welche schon um 1930 herum von Karl Stolte beworben und aktiv durchgeführt wird [48], ist eine wie der Name schon sagt intensiviert Form der Diabetesbehandlung. Um der physiologischen Insulinsekretion möglichst nahe zu kommen und stabile Blutglukosespiegel zu erzielen, werden bei dieser Behandlungsform ein langwirkendes Basalinsulin und ein kurzwirkendes Bolusinsulin im Wechsel verabreicht. Das Basalinsulin deckt den physiologischen Insulinbasalbedarf des Körpers durch ein- oder zweimal tägliche Gabe ab, während zu jeder Mahlzeit eine bestimmte Menge Bolusinsulin, angepasst an die Kohlenhydratmenge der aufgenommenen Nahrung und den aktuellen Blutzuckerwert, injiziert wird (siehe Abb. 10). Mehrmaliges tägliches messen des Blutzuckers (mind. 4 Mal) und eine gute Kenntnis des Kohlenhydratgehalts der angebotenen Nahrungsmittel sind Grundvoraussetzung. Diese Behandlungsform setzt einerseits eine gute Schulung und Verständnis, andererseits einen motivierten Patienten voraus, welcher bereit dazu ist den zusätzlichen zeitlichen, körperlichen und apparativen Aufwand in Kauf zu nehmen. Die Häufigkeit der Injektionen macht einen regelmäßigen Wechsel der Einstichstelle zur Vermeidung von Lipodystrophien und Atrophien notwendig. Strukturiert durchgeführte ICT führt zu einer signifikant geringeren Anzahl diabetischer Spät komplikationen durch bessere glykämische Einstellung [49] und reduziert die Häufigkeit und Schwere von Hypoglykämien [50]. Aufgrund dieser Vorteile ist die ICT mittlerweile die Standardtherapieform in der Behandlung des IDDM.

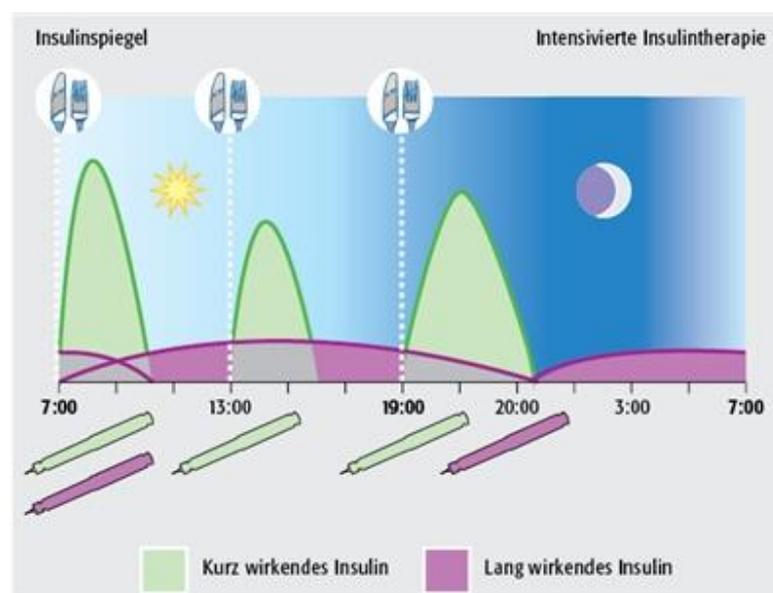


Abb. 10: Schema der intensivierten konventionellen Therapie [60]

Vorteile der ICT:

- +) besserer HbA1c-Wert und verminderte Anzahl diabetischer Spätschäden
- +) verminderte Anzahl von Hypoglykämien
- +) keine Einschränkungen hinsichtlich der Einnahme von Mahlzeiten
- +) gute Steuerbarkeit der Therapie

Nachteile der ICT:

-) höherer Aufwand im Vergleich zur CT
-) häufige Blutzuckerselbstkontrollen, häufige Injektionen
-) setzt gute Kenntnis und Verständnis des Anwenders voraus

Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII): Diese Therapieart stellt eine Sonderform der ICT dar. Hierfür wird eine Insulinpumpe benötigt, welche dauerhaft am Körper getragen wird und kontinuierlich bzw. diskontinuierlich Insulin ins subkutane Fettgewebe abgibt. Da über die Pumpe sowohl die Basalrate abgegeben wird, als auch etwaige Boli gesteuert werden, findet hier nur kurzwirksames Insulin Anwendung. Die pulsatile Insulinfreisetzung imitiert noch besser die physiologische Insulinsekretion und optimiert die Stoffwechselkontrolle des Patienten [51]. Wie die ICT führt auch die CSII zu signifikant reduzierten Spätschäden und Hypoglykämien [49, 50]. Angesichts der verbesserten Technologie die bei der CSII zum Einsatz kommt, konnte ihre Überlegenheit gegenüber der ICT mehrfach belegt werden. Verbessertes Blutzuckertagesprofil [52, 53], allgemein verbesserte glykämische Kontrolle sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern [55–59] und eine verminderte Anzahl von Hypoglykämien [54] sind die Vorzüge dieser, im Vergleich zur ICT, teureren und aufwendigeren Therapieform. Bis heute ist die CSII einem ausgewählten Patientenkollektiv vorbehalten. Angefangen von schlechter Blutzuckereinstellung unter ICT oder wiederholten Hypoglykämien muss der Patient einer Reihe anderer Anforderungen gerecht werden, um für eine solche Behandlung in Frage zu kommen. Zeigt er aber persönliches Interesse und spricht auch sonst nichts dagegen, stehen die Chancen nicht schlecht, mit einem gut ausgeführten Antrag des

behandelnden Arztes/Diabetologen, diese Form der Diabetestherapie von der Krankenkasse bewilligt zu bekommen. Auch bei Studien zur Patientenzufriedenheit kann die CSII punkten [61]. Zusammengefasst stellt die Pumpentherapie eine wesentliche Bereicherung für den Patienten dar.

Vorteile der CSII:

- +) weitere Optimierung des HbA1c verglichen mit ICT möglich
- +) Verringerung der Hypoglykämien
- +) Erweiterung der persönlichen Freiheit zur Mahlzeiteinnahme
- +) pulsatile basale Insulinsekretion imitiert bestmöglich die physiologische Sekretion
- +) derzeitiges Optimum der individuellen Diabetesbehandlung

Nachteile der CSII:

-) gesonderte Schulung notwendig
-) Pumpe muss ständig getragen werden
-) bei Ausfall rasche Stoffwechselentgleisung möglich (ggf. Umstieg auf ICT)
-) hohe Kosten bei Nichtübernahme der Krankenkasse
-) eventuell allergische Reaktion auf die Pflasterbestandteile des Pumpenzubehörs

2.3.1.2 Behandlungsformen bei Diabetes Mellitus Typ 2

Laut dem österreichischem Diabetesbericht aus dem Jahre 2013 gibt es in Österreich derzeit rund 573.000 bis 645.000 Diabetiker, von denen die Masse in die Kategorie des NIDDM fällt [62]. Bei den über 70 jährigen sind es schon 25% die an Typ 2-Diabetes leiden [63] und gerade bei dieser Bevölkerungsgruppe liegt das hypoglykämische Risiko und das eines Notfall bedingten Krankenhausaufenthaltes deutlich höher als bei anderen Altersgruppen [64–67]. Diese Fakten müssen bei der beschriebenen Altersgruppe Teil des Beratungsgespräches sein und sind auch Grundlage für eine bestmögliche Therapieentscheidung des Arztes.

Dem NIDDM liegt primär eine Hyperinsulinämie zu Grunde, oftmals in Kombination mit Adipositas und anderen Komorbiditäten. Das Gewebe von Typ-2-Diabetikern weist fast immer eine mehr oder minder ausgeprägte Insulinresistenz mit erhaltener Betazellsekretion auf die im Verlauf der Erkrankung langsam versiegt. Die Therapie richtet sich nach einem fünfstufigen Schema. Bei diesem wird, sofern die therapeutisch angestrebten Ziele innerhalb von 3 Monaten nicht erreicht werden, auf die nächste Stufe weiter gegangen. Abbildung 11 fasst dieses Schema kurz und bündig zusammen und zeigt therapeutische Optionen auf während Abbildung 12 einen Einblick in die Initialisierung der Insulintherapie gibt.

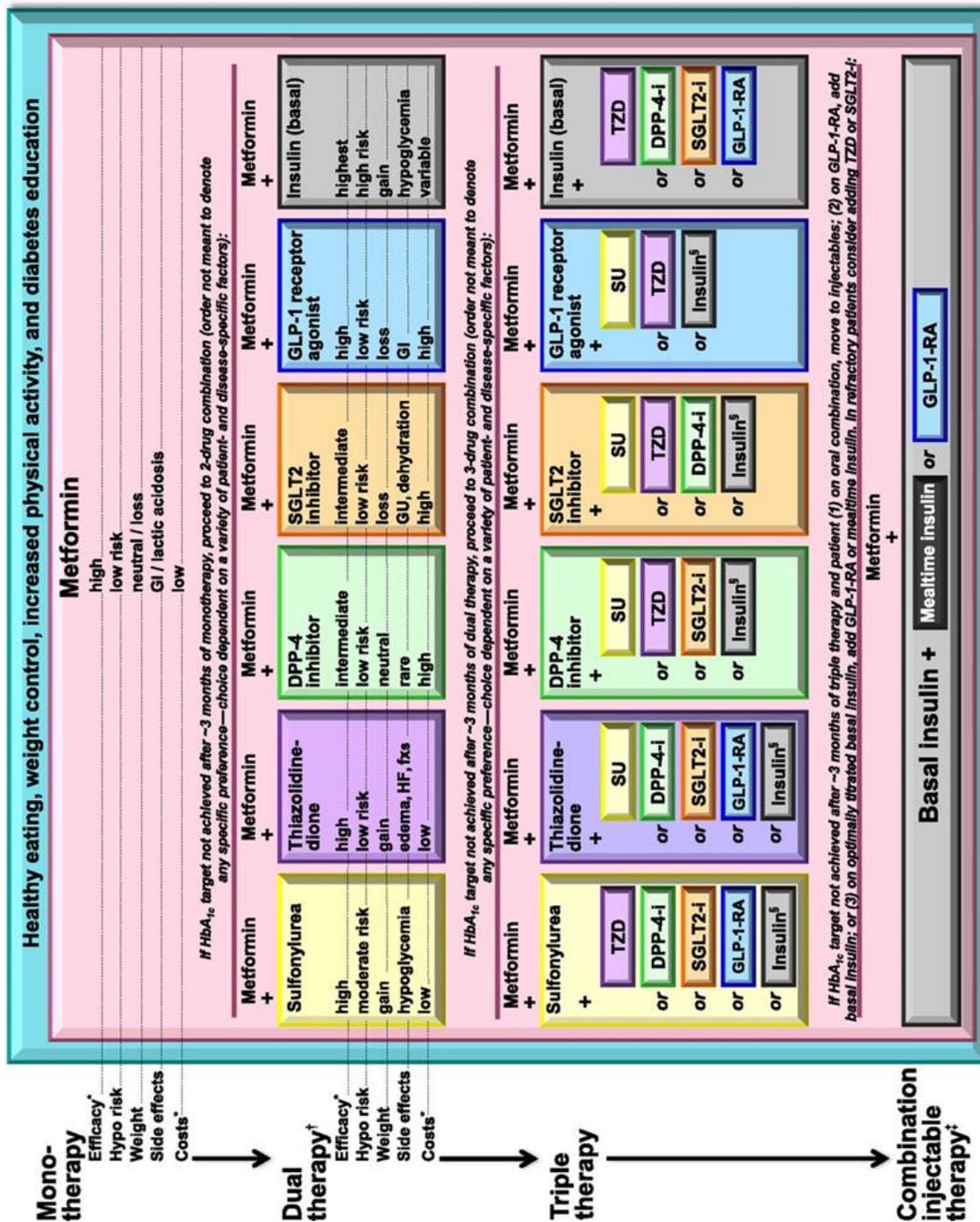


Abb. 11: Hyperglykämie-Management beim Typ-2-Diabetes nach [68]. Sämtliche Wirkstoffe mit Ausnahme von Insulin und GLP-1-RA sind als per orale Darreichungsform erhältlich. DPP-4-I: Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor, SGLT 2: sodium-glucose linked transporter 2, GLP-1: Glukagon like Peptid-1, TZD: Thiazolidindion, SU: Sulfonylharnstoff, GLP-1-RA: Glukagon like Peptid-1-Rezeptorantagonist

Stufe 1- Nicht medikamentöse Maßnahmen: Erster Schritt einer effizienten Behandlung ist es den Patienten auf seine Krankheit aufmerksam zu machen und eine Diabetesschulung durchzuführen. Der Inhalt dieses Gespräches sollte nicht nur die Krankheit an sich umfassen, sondern auch Ernährungsaspekte, Motivation zur Gewichtsabnahme und vermehrter körperlicher Aktivität. Nichtmedikamentöse Maßnahmen bilden das Fundament der Therapie des NIDDM und es sei an dieser Stelle vermerkt, dass eine Umstellung der Lebensgewohnheiten der wirkungsvollste Weg für eine effektive und nachhaltig gute Blutzuckereinstellung ist!

Stufe 2- Initiale Monotherapie: Die initiale Monotherapie mit dem per oralen Antidiabetikum Metformin (Handelsname u.a.: *Glucophage*) gilt heute, unabhängig vom Gewicht, unter Beachtung der Kontraindikationen als Gold-Standard der NIDDM-Therapie.

Stufe 3- Zweifachkombination: Zahlreiche neue Antidiabetika stehen für die Kombinationstherapie mit Metformin zur Verfügung. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Effektivität, ihres Hypoglykämierisikos und ihres Einflusses auf das Gewicht. Hier entscheidet der behandelnde Arzt nach Informierung des Patienten, welches Präparat am besten geeignet ist. Vielfach werden schon fertig dosierte Kombinationspräparate angeboten um dem Patienten die Einhaltung der Therapie zu erleichtern.

Stufe 4- Dreifachkombination: Führen nichtmedikamentöse Maßnahmen und duale Wirkstoffkombinationen nicht zum Ziel, wird eine Dreifachkombination angestrebt. Auch hier gilt wieder: Wenn nach drei Monaten das HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht wird, sollte die Therapie reevaluiert und optional erweitert werden.

Stufe 5- Kombinierte injizierte Therapie: Führt auch eine Dreifachkombination nicht zum Erfolg wird, je nach verwendeter Kombination, ein Basalinsulin (basal unterstützte orale Therapie – BOT) oder ein GLP-1-RA dazu gegeben und bei Bedarf mit einem prandialen Insulin (basal unterstützte orale Therapie plus prandiales Insulin – BOTplus) vor den Hauptmahlzeiten ergänzt. Diese BOT-Therapie ist nachhaltig bei simultan reduziertem

Hypoglykämierisiko [69, 70]. Bei ausgewählten Patienten kann anstelle der Basalinsulintherapie eine Einstellung auf Mischinsulintherapie einen Vorteil bringen [70]. Schlägt auch dieser Therapieansatz fehl, wird wie bei einem IDDM-Diabetiker auf eine ICT eingestellt und sämtliche per oralen Antidiabetika (Ausnahme Metformin) abgesetzt.

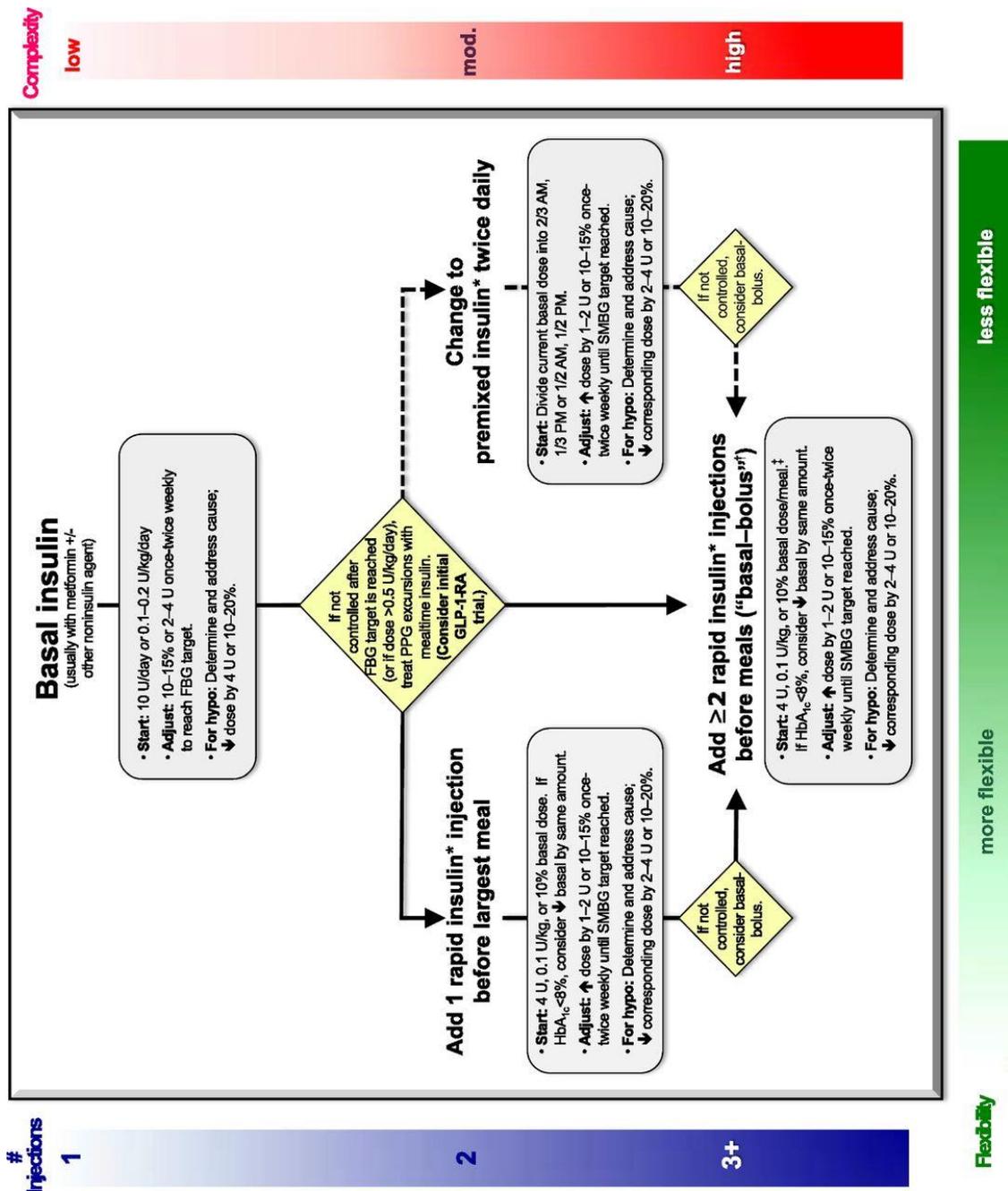


Abb. 12: Start und Adaptation der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes nach [68]

2.3.1.3 Sonderformen des Diabetes inklusive Therapie

Sonderformen des Diabetes umfassen den Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes) und MODY-Formen (maturity onset diabetes of the young).

Schwangerschaftsdiabetes ist definitionsgemäß eine Glukosetoleranzstörung, welche erstmals in Folge einer Schwangerschaft zu Tage tritt und sich in erhöhten Nüchternglukosewerten und/oder erhöhten HbA1c-Werten manifestiert. Meistens wird ein Gestationsdiabetes infolge einer Blutabnahme oder eines per oralen Glukosetoleranztestes entdeckt. 1–3% aller Frauen entwickelt einen mehr oder minder ausgeprägten Schwangerschaftsdiabetes. Da dieser mit einem signifikant erhöhten Risiko für Fehlgeburten, Frühgeburten, gesteigertem Geburtsgewicht, perinataler Hyperinsulinämie des Fetus und erhöhtem NIDDM-Risiko für die werdende Mutter einhergeht [71, 72], ist eine Therapie dringend erforderlich. Korrekt durchgeführt wird damit ein besseres Schwangerschaftsergebnis erreicht, als ohne Behandlung [73, 74]. Der Gestationsdiabetes wird ausschließlich mit Insulin behandelt, wobei mittlerweile auch sämtliche Insulinanaloga, mit Ausnahme von Insulin degludec (Handelsname: *Tresiba*) und Insulin glulisin (Handelsname: *Apidra*), für diese Art der Behandlung zugelassen sind.

Bei den sehr unterschiedlichen MODY-Formen des Diabetes, ist zunächst eine molekularbiologische Abklärung notwendig, um eine Therapie einleiten zu können. War die Studienlage in der Vergangenheit doch sehr rar, liegen mittlerweile publizierte Daten vor, wie welcher Subtyp optimal zu therapieren ist. Die Behandlung variiert je nach Untergruppe, wobei hier sowohl per orale Darreichungsformen zum Einsatz kommen als auch Insulin. Tabelle 2 fasst diese neuen Erkenntnisse zusammen.

Tab. 2: Klinische Merkmale der MODY-Formen [75]

Merkmal	DM-1	DM-2	GCK-MODY	HNF1A- MODY	HNF4A- MODY	HNF1B-MODY
Insulin-abhängig (bei ED)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eltern betroffen	2–4 %	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Alter	Kinder, junge Erwachsene	Adoleszente, Erwachsene	Geburt	Jugendliche	Jugendliche	Jugendliche
Übergewicht	Meist Nein	Deutlich	meist nein	meist nein	meist nein	meist nein
Hyperglykämie	Hoch	Variabel	Mild	Hoch	Hoch	Hoch
Autoantikörper	80–90 %	1–20 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Behandlung	Insulin	Lebensstil, OAD, Insulin	Keine	Sulfonylharnstoff	Sulfonylharnstoff	Insulin
Mikrovaskuläre Komplikationen	Häufig (ohne Behandlung)	Häufig (ohne Behandlung)	Nein	Häufig (ohne Behandlung)	Häufig (ohne Behandlung)	Häufig (ohne Behandlung)
Pathophysiologie	Autoimmun	Insulinresistenz	Veränderter Schwellenwert für Insulinsekretion	Betazelldefekt	Betazelldefekt	Betazelldefekt

ED: Erstdiagnose, OAD: orale Antidiabetika

2.3.2 Normalinsulin

Normalinsulin, früher des Öfteren auch als Altinsulin bezeichnet (Handelsname u.a.: *Insuman Rapid* oder *Actrapid Penfill*), ist ein kurzwirksames humanes Insulinpräparat, welches durch gentechnische Methoden hergestellt wird. Das europäische Arzneibuch fordert 95-105% Insulin human plus A21-Desamido-Insulin human (getrocknete Substanz). Der Gesamtzinkgehalt darf höchstens 40µg je 100 I.E. betragen. Es liegt entweder in saurer (pH 3,0–3,5) oder neutraler (pH 7,0–7,4) Lösung vor, indessen der neutralen Lösung aufgrund lokaler Reizerscheinungen der Vorzug gegeben wird. Die Konzentration der am österreichischen Markt erhältlichen Normalinsuline liegt bei 100I.E./ml, wobei 1 I.E. definitionsgemäß 0,0347mg Insulin human entspricht.

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Metakresol, Phenol, Zinkchlorid, $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$, Glycerin, NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Metakresol und Phenol sind Alkohole, welche als Desinfizienzien zum Einsatz kommen. Diese Zusätze verhindern eine bakterielle Kontamination der sterilen Lösung/Suspension auch bei mehrmaligen Durchstechen des Septums. Zinkchlorid, ein Salz, bei dem die Zinkionen ebenfalls desinfizierende Eigenschaften aufweisen, findet als Hilfsstoff zur Komplexbildung Anwendung. Der Insulin-Zink-Phenol-Komplex wird dabei unter die Haut injiziert, es folgt die Dissoziation im subkutanen Fettgewebe und schlussendlich die Diffusion ins Kapillarnetz mit darauffolgender Aufnahme in die Blutbahn. Abbildung 13 skizziert den Absorptionsvorgang des Insulins nach heutigen Vorstellungen. Natriumdihydrogenphosphat/Natriummonohydrogenphosphat ist ein geruchloses Salz, das als Phosphatpuffer zur Aufrechterhaltung eines stabilen pH-Wertes benötigt wird. Glycerin dient als Lösungsvermittler, mit Natriumhydroxid und Salzsäure wird der pH der Lösung eingestellt. Wasser für Injektionszwecke ist hochreines Wasser mit dem laut Arzneibuch Parenteralia angefertigt werden.

Der Wirkungseintritt von Humaninsulin erfolgt nach circa 30 Minuten, das Wirkmaximum ist nach 1–3 Stunden erreicht und die durchschnittliche Wirkdauer liegt bei 5–8 Stunden.

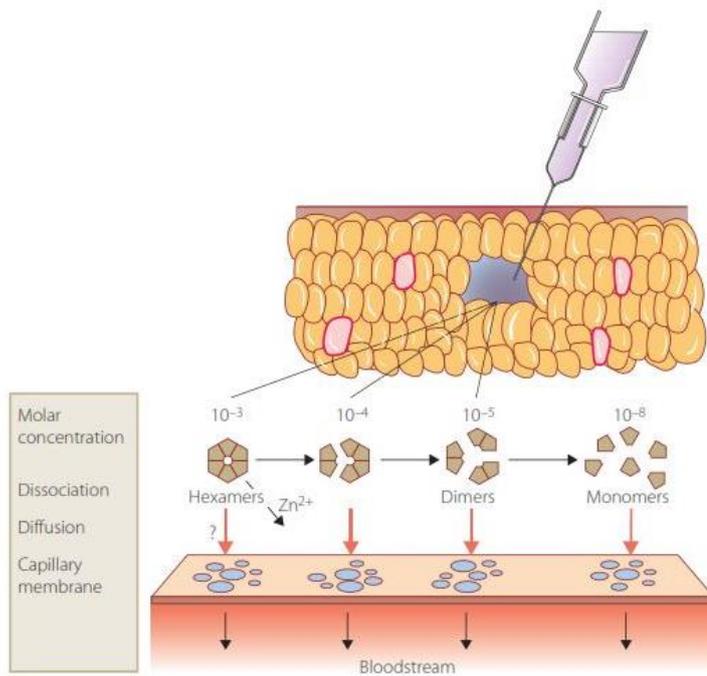


Abb. 13: Schema der Insulinabsorption aus dem subkutanen Fettgewebe nach [76]

Normalinsulinpräparate in Österreich kommen als Patronen (Zylinderampullen) zur Befüllung von Insulinpens, als Fertigpens oder als Durchstechflaschen zur Entnahme mit Einwegspritzen bzw. für den Krankenhausbedarf in den Handel. Sie unterliegen der ärztlichen Verschreibungspflicht (grüne Box).⁶ Abbildung 14 visualisiert wie ein Normalinsulin (hier *Actrapid Penfill*) im Handel aussieht.



Abb. 14: Packung und Penfill-Patronen eines Normalinsulins [130]

⁶ Beinhaltet Arzneispezialitäten, die entweder allgemein oder unter bestimmten Voraussetzungen in der als frei verschreibbar angegebenen Menge ohne Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes abgegeben werden dürfen. Nach [86].

2.3.3 Protamin-Zink-Insulin

1936 wird mit dem basischen Protein Protamin, welches aus Fischsperma gewonnen wird, das erste langwirkende Insulinpräparat der Welt hergestellt (Handelsname vormals z.B. *Hypurin Bovine Protamine Zinc*). Protamin-Zink-Insulin (PZI) nutzt die Basizität des Protamins um die Löslichkeit des Insulins im neutralen Medium herabzusetzen und liegt als gebrauchsfertige Suspension vor. Der massive Überschuss an Protamin und der nur geringfügige Zusatz von Zink führen zu einer extrem langen Wirkdauer von bis zu 72 Stunden und einem Wirkbeginn nach etwa 4 Stunden mit sehr schlechter Steuerbarkeit. Auch ist aufgrund der hohen Protaminkonzentration keine Mischung mit Normalinsulin/Analoginsulin möglich (Neutralisierung).

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Protaminsulfat, Phenol, Zinkchlorid, NaH_2PO_4 , Glycerin und Wasser für Injektionszwecke. Das Protamin wird, wie schon erwähnt, zur Herabsetzung der Löslichkeit des Insulins verwendet. Der Zweck der übrigen Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

PZI werden in Österreich bis in die 1960er verwendet. Mittlerweile hat man sie aber komplett vom Markt genommen und sie sind nicht mehr erstattungsfähig. Die Konzentration der am österreichischen Markt erhältlichen PZI lag bei 100 I.E./ml, wobei 1 I.E. definitionsgemäß 0,0347mg Insulin entspricht.

2.3.4 NPH-Insulin

NPH-Insulin (Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin) wird 1946 in den Markt eingeführt und ist auch heute noch als Basalinsulin zur Einstellung von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern in Verwendung (Handelsname z.B. *Huminsulin Basal* oder *Insulatard*). Das europäische Arzneibuch fordert einen Gesamtzinkgehalt von maximal 40µg je 100 I.E. NPH-Insulin. Die Konzentration der am österreichischen Markt erhältlichen NPH-Insuline liegt bei 100I.E./ml, wobei 1 I.E. definitionsgemäß 0,0347mg Insulin human entspricht. Bei Verwendung von kurzwirksamen Analoginsulinen anstelle des Normalinsulins entspricht der Insulingehalt dem in der jeweiligen Vorschrift des analogen Insulins.

Bei diesem intermediär wirkenden Insulin wird im Gegensatz zum PZI Protamin nicht im Überschuss, sondern in gleicher (isophaner) Menge wie Insulin zugesetzt. Die Suspension wird bis zum isoelektrischen Punkt titriert. Dieses Verfahren macht es jedoch notwendig, für die Kristallbildung Zink, Kresol und Phenol zu verwenden und den pH-Wert mithilfe eines Phosphatpuffers zu stabilisieren. Durch diese galenische Verfahren kann NPH-Insulin in jedem Verhältnis mit Normalinsulin (Handelsname u.a. *Insuman Comb. 25/50* oder *Mixtard 30/50*) oder mit Analoginsulin (Handelsname z.B. *NovoMix 30/50/70* oder *HumalogMix 25/50*) gemischt werden um Mischinsuline in jedem Verhältnis zu erhalten. Der durch Protamin verzögerte, aus dem subkutanen Gewebe gemessene, Wirkungseintritt erfolgt nach 45–90 Minuten, das Wirkmaximum liegt bei 4–10 Stunden und die Dauer der Wirkung hält für 10–20 Stunden an. Die intraindividuelle Wirkvariabilität (CV) liegt zwar niedriger als beim PZI, aber immer noch bei 68% [131]. Für die Minimierung der CV ist eine optimale Durchmischung des NPH-Insulins notwendig. Durch mehrmaliges Schwenken der neutralen Suspension wird eine gute Durchmischung erreicht, derweil der Zusatz von Glas- oder Metallkügelchen in der Patrone diesen Prozess erleichtert. Dennoch durchmischen nur etwa 9% der Patienten ihr Insulin ausreichend [77] und auch bei ordnungsgemäßer Anwendung ist die CV immer noch hoch [78]. Untersuchungen der im Handel befindlichen Präparate zeigen dadurch resultierende, erhöhte Insulinmengen, welche die Einstellung des Patienten mit NPH-Insulin erschweren [77]. Grundsätzlich schneiden Präparate mit mehreren und schwereren (Metall) Kügelchen hinsichtlich der Wirkvariabilität besser ab [79].

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Protaminsulfat, Metakresol, Phenol, Zinkoxid (Verwendung analog Zinkchlorid), NaH_2PO_4 , Glycerin, NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Der Zweck der Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

NPH- und Mischinsuline in Österreich kommen als Patronen (Zylinderampullen) zur Befüllung von Insulinpens, als Fertigpens oder als Durchstechflaschen zur Entnahme mit Einwegspritzen bzw. für den Krankenhausbedarf in den Handel. Sie unterliegen der ärztlichen Verschreibungspflicht (grüne Box). Abbildung 15a-h zeigt mehrere in Österreich erhältliche NPH-Insuline in ihrer Originalverpackung, jeweils mit Fertigpen.



Abb. 15a-h: NPH-Insuline; a Huminsulin Basal, b Insulatard, c Mixtard 30, d HumalogMix 25, e NovoMix 30, f NovoMix 50, g NovoMix 70, h HumalogMix 50⁷

⁷ Fotos vom Autor aufgenommen.

2.3.5 Insulin-Zink-Suspensionen

Insulin-Zink-Suspensionen, auch Lente-Insuline genannt, werden Großteils bis Mitte der 1970er verwendet und sind heutzutage nicht mehr erstattungsfähig (Handelsname vormals z.B. *Ultratard HM* oder *Semilente MC*). Das Verzögerungsprinzip dieses Insulinpräparats ist die hohe Konzentration von Zink unter Zugabe von Natriumchlorid. Das europäische Arzneibuch schreibt für Insulin-Zink-Suspensionen einen Höchstgehalt von 0,12–0,25mg Zink je 100 I.E. vor. Dieser Gehalt liegt deutlich über dem von Normalinsulin, PZI oder NPH-Insulinen. Dadurch bilden sich unterschiedlich geformte und unterschiedlich große Kristalle aus, wobei die Wirkdauer einerseits vom physikalischen Zustand der Suspension andererseits vom Mengenverhältnis abhängig ist.

Unter dem Elektronenmikroskop erkennt man etwa 10–40µm große rhomboedrische Kristalle und uneinheitlich gebaute amorphe Partikel mit 2µm Durchmesser. Bei diesen amorphen Partikeln ist das Insulinmolekül nicht in der Lage ein geordnetes Kristallgitter aufzubauen und liegt in einem Zustand ohne Fernordnung vor [80]. Amorphe Insulinpartikel besitzen einen schnelleren Wirkungseintritt als kristalline. Durch Mischung in einem Mengenverhältnis von 3:7 (amorph:kristallin) erhält man ein Insulin, welches in seinem Wirkprofil am ehesten dem NPH-Insulin nahe kommt. Die Wirkungsdauer liegt zwischen 18–36 Stunden beim Gemisch, bei rein amorphen Insulin bei circa 16 Stunden. Die Pufferung des neutralen pH-Wertes erfolgt nicht mit einem Phosphatpuffer, sondern es kommt ein Acetatpuffer zum Einsatz. Die beschriebenen galenischen Änderungen führen dazu, dass Insulin-Zink-Suspensionen nicht mit Normalinsulin/Analoginsulin gemischt werden können. Die relativ aufwendige Vorbereitung dieser Suspensionen vor der Injektion (5 Minuten rollen und schwenken, nicht schütteln) und die variable Wirkungsdauer haben zur Marktrücknahme geführt. Die Konzentration der am österreichischen Markt erhältlichen Insulin-Zink-Suspensionen lag bei entweder 40 oder 100I.E./ml, wobei 1 I.E. definitionsgemäß 0,0347mg Insulin entspricht.

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Zinkchlorid, Natriumchlorid, Methyl-4-Hydroxybenzoat (Methylparaben), Natriumacetat (Puffer), NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. NaCl wird bei Insulin-Zink-Suspensionen für den Übergang des Insulins in die kristalline Phase benötigt. Methylparaben kommt als

geruchloses Konservierungsmittel zum Einsatz, da sich mit Metakresol oder Phenol (und auch anderen niedermolekularen Alkoholen) die Eigenschaften der Insulinpartikel ändern würden. Der Zweck der übrigen Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

2.3.6 Surfen- und Globininsuline⁸

Wie auch Insulin-Zink-Suspensionen finden Surfeninsuline bis Mitte der 1970er Jahre weite Verbreitung und sind heute nicht mehr erstattungsfähig (Handelsname vormals z.B. *Insulin Hoechst CS*). Surfen, Aminochinurid oder chemisch korrekt N,N-Bis-(4-amino-2-methyl-6-chinonyl)-harnstoff genannt ist eine desinfizierend wirkende Substanz, welche in der Lage ist mit Insulin bei saurem pH (3,2–3,5) eine klare Lösung zu bilden. Damit ist es, mit Ausnahme der modernen langwirksamen Insulinanalogpräparate, das einzige kurz/intermediär wirksame Insulin, welches nicht als trübe sondern klare Flüssigkeit vorliegt. Die subkutane Injektion führt durch den vorherrschenden GewebepH-Wert zur Neutralisierung und Fällung des Insulins in salzartige, amorphe Partikel. Dieser Besonderheit verdankt das Surfeninsulin seine kurze und schnelle Wirkung. Laut [81] beginnt die Wirkung nach etwa 30 Minuten, dauert 6–8 Stunden an, wobei das Wirkmaximum nach 1–2 Stunden erreicht ist. Das Wirkprofil liegt damit zwischen Normalinsulin und NPH-Insulin. Aufgrund gehäufte allergischer und entzündlicher Reaktionen an der Einstichstelle, bedingt durch Surfen, sind mittlerweile keine Präparate mehr am Markt. Die verwendete Konzentration lag bei 40 oder 80 I.E./ml, wobei 1 I.E. definitionsgemäß 0,0347mg Insulin entspricht.

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage beim Surfen-Insulin sind: Surfen, Glycerin, Na₂HPO₄, NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Das Surfen erfüllt hierbei eine duale Funktion (vgl. weiter oben im Text). In einer Konzentration von 0,004mg je I.E. ermöglicht es die Präzipitation des Insulins im subkutanen Fettgewebe und konserviert, aufgrund seiner desinfizierenden Eigenschaften, die sterile Lösung. Der Zweck der übrigen Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

⁸ [82]

In angelsächsischen Ländern ist anstelle des Surfens Globin verwendet worden (Handelsname vormals z.B. *Burroughs Wellcome*). 2mg Humanglobin auf 100 I.E. oder 4mg Rinderglobin auf 100 I.E. verzögern die Wirkung des Insulins auf etwa 20 Stunden, bei einem pH-Wert der Suspension von 3,0–3,5. Damit liegt eine vergleichbare Wirkdauer wie beim NPH-Insulin vor, während die Wirkvariabilität doch stark von der des NPH-Insulins abweicht. Auch beim Globin-Insulin lag die Konzentration bei 40 oder 80 I.E./ml. Es war und ist in Österreich nicht verfügbar.

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage beim Globin-Insulin sind: Humanes oder tierisches Globin, 0,3mg Zinkchlorid oder Protamin, Phenol, Glycerin, Na₂HPO₄, NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Der Zweck der Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen, der vom Hilfsstoff Protamin unter Punkt 2.3.3.

2.3.7 Kurzwirksame Insulinanaloga

Lange Zeit werden Anstrengungen unternommen, die Insulinwirkung zu verlängern um dadurch die Anzahl der notwendigen täglichen Injektionen reduzieren zu können. Spätestens seit Einführung der ICT in die Therapie von Diabetikern hat sich aber gezeigt, dass das doch recht langsam anflutende Normalinsulin, mit seinem zeitlich verzögerten Wirkgipfel, nicht den Anforderungen der physiologischen Insulinsekretion entspricht. Postprandiale Blutzuckerspitzen und darauf anschließende Episoden von Hypoglykämien erschweren eine gute Einstellung des Patienten und schränken diesen in seinen Essgewohnheiten ein. Mit Einführung der kurzwirksamen Insulinanaloga Ende der 1990er Jahre, ist der oft genannte Spritz-Ess-Abstand weggefallen (unter Berücksichtigung des präprandialen Blutzuckerspiegels). Dies wird durch Modifikation der Aminosäuresequenz des humanen Insulinmoleküls erreicht. Während Normalinsulin üblicherweise in Hexamerform vorliegt wird diese Selbstassoziation der Insulinmoleküle durch die Abwandlung der Primärstruktur reduziert. Die Diffusionsgeschwindigkeit der hervorgehenden Dimere und Monomere ist sehr viel schneller (vgl. Abb. 13) und die rascher eintretende Insulinwirkung verringert postprandiale Blutzuckerspitzenwerte [83]. Eine Verbesserung des HbA1c-Wertes unter kurzwirksamen Insulinanaloga [83–85] und

eine signifikante Reduktion postprandialer Hypoglykämien [85] konnte in Studien belegt werden. Die CV verglichen mit Normalinsulin ist geringfügig besser. Derzeit sind drei Analoga am Markt, die sich hinsichtlich ihrer Molekularstruktur, Herstellung, Affinität zum humanen Insulinrezeptor und Affinität zum IGF-1 unterscheiden, in ihrer klinischen Wirkung aber vergleichbar sind. Tabelle 3 stellt die Unterschiede in der Pharmakodynamik genauer dar und zeigt die über den IGF-1 vermittelte mitogene Potenz auf, welche mit einer erhöhten Anzahl von Tumoren assoziiert ist.

Tab. 3: Ausmaß der Rezeptorbindung und mitogenen Potenz kurzwirksamer Insulinanaloga nach [90]

Analog	Insulinrezeptor Affinität (%)	Insulinrezeptor Dissoziation (%)	Metabolische Potenz (%)	IGF-1 Rezeptor Affinität (%)	Mitogene Potenz (%)
<i>Humaninsulin</i>	100	100	100	100	100
<i>B10Asp</i>	205±20	14±1	207±14	587±50	975±173
<i>Aspart</i>	92±6	81±8	101±2	81±9	58±22
<i>Lispro</i>	84±6	100±11	82±3	156±16	66±10

Insulin lispro: Dieses kurzwirksame Insulinanalogon ist bei Markteinführung 1996 das erste seiner Art (Handelsname *Humalog*). Die Primärstruktur des Insulins ist hier in der B-Kette modifiziert, B29 Lysin und B28 Prolin werden getauscht (siehe Namensgebung). Diese Veränderung bewirkt eine drastische Abnahme der Selbstassoziation der Insulinmoleküle in Hexamere, wodurch der Wirkungseintritt nach 5–15 Minuten verglichen mit Normalinsulin weniger als die Hälfte beträgt. Die Dauer der Wirkung variiert und liegt bei etwa 2–5 Stunden, das Wirkmaximum ist bereits nach 40–70 Minuten erreicht (vgl. Abb. 16 für den direkten Vergleich mit Normalinsulin). Die Herstellung erfolgt gentechnisch mit rekombinanter DNA in *E. coli* Bakterien und das fertige Produkt liegt als Lösung vor. Das europäische Arzneibuch fordert einen Gehalt von 94–104% (getrocknete Substanz). Die Konzentration der am österreichischen Markt erhältlichen lispro Insuline liegt bei 100 I.E./ml, wobei 1 I.E. definitionsgemäß 0,0347mg Insulin lispro entspricht.

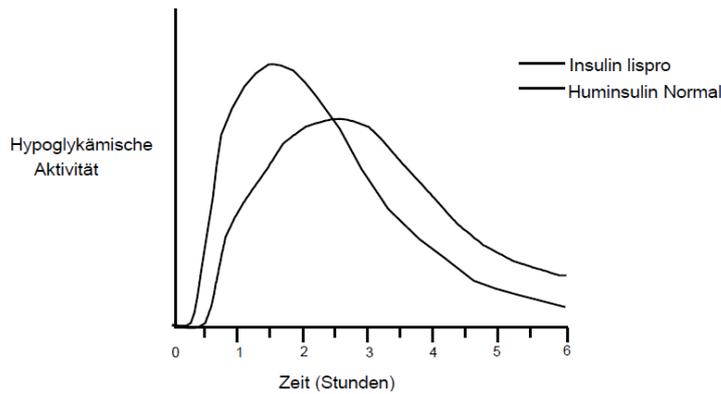


Abb. 16: Wirkprofil von Insulin lispro vs. Normalinsulin nach [132]

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Metakresol, Glycerin, Na_2HPO_4 , Zinkoxid (Verwendung analog Zinkchlorid), NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Der Zweck der Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

Insulin lispro kommt in Österreich als Patrone (Zylinderampulle) zur Befüllung von Insulinpens, als Fertigpen oder als Durchstechflasche zur Entnahme mit Einwegspritzen bzw. für den Krankenhausbedarf in den Handel. Es unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht (grüne Box). Abbildung 17 zeigt die aktuelle Originalverpackung von *Humalog*.



Abb. 17: Verpackung inklusive KwikPen von Insulin lispro⁹

⁹ Foto vom Autor aufgenommen.

Insulin aspart: Kurz nach Einführung von Insulin lispro kommt im Jahr 1998 das nächste kurzwirksame Analoginsulin auf den Markt (Handelsname *NovoRapid*). Auch hier wird die Aminosäuresequenz in der B-Kette abgeändert und B28 Prolin durch Asparaginsäure ersetzt. Die Resorption aus der Subkutis ist beschleunigt, Wirkungseintritt, Maximum und Dauer der Wirkung entsprechen der von Insulin lispro. Die Herstellung erfolgt durch Einführung rekombinanter DNA in *S. cerevisiae* und das fertige Produkt liegt als Lösung vor. Das europäische Arzneibuch fordert einen Gehalt von 90–104% Insulin aspart zusammen mit A21Asp-Insulin aspart, B3Asp-Insulin aspart, B3isoAsp-Insulin aspart und B28isoAsp-Insulin aspart (getrocknete Substanz).

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Metakresol, Glycerin, Phenol, Zinkchlorid, Na_2HPO_4 , NaCl, NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Im Gegensatz zu Insulin-Zink-Suspensionen wo NaCl zur Kristallbildung benötigt wird, erfüllt es in dieser Zusammensetzung den Zweck, die Lösung blutisoton zu machen. Der Zweck der restlichen Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

Insulin aspart kommt in Österreich als Patrone (Zylinderampulle) zur Befüllung von Insulinpens, als Fertigpen (beachte: gelbe Box)¹⁰ oder als Durchstechflasche zur Entnahme mit Einwegspritzen bzw. für den Krankenhausbedarf in den Handel. Es unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht (grüne Box). Abbildung 18a-b zeigt zwei unterschiedliche Darreichungsformen die in Österreich zur Verfügung stehen.

¹⁰ Beinhaltet Arzneispezialitäten, die einen wesentlichen zusätzlichen therapeutischen Nutzen für Patientinnen und Patienten aufweisen und die aus medizinischen und/oder gesundheitsökonomischen Gründen nicht in den grünen Bereich des EKO aufgenommen wurden. Die Kosten werden von den Krankenversicherungsträgern nur bei Vorliegen einer Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes übernommen (RE1). Für einzelne Arzneispezialitäten im Gelben Bereich kann die Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes durch eine nachfolgende Kontrolle der Einhaltung der bestimmten Verwendung ersetzt werden. Diese Arzneispezialitäten sind mit RE2 gekennzeichnet. Nach [86].



Abb. 18a-b: Darreichungsformen von Insulin aspart; a Penfill-Patronen 3ml, b Durchstechflasche 10ml¹¹

Mit April 2017 hat die EU-Kommission die Zulassung für das ultraschnelle Insulin aspart (Handelsname *Fiasp*) erteilt. Bei dieser Weiterentwicklung von *NovoRapid* bleibt der Wirkstoff gleich, galenische Änderungen machen die beschleunigte Wirkung möglich. Zugabe des Absorptionsverstärkers Nicotinamid führt zu einer noch besseren Resorption aus dem subkutanen Fettgewebe, die Aminosäure Arginin wirkt als Stabilisator. Erste Studien belegen den noch schnelleren Wirkungseintritt, auch bei postprandialer Gabe, gegenüber *NovoRapid* bei klinisch identer HbA1c-Senkung sowohl bei Typ-1-Diabetes [88] als auch bei Typ 2 [89]. Die postprandiale Blutzuckersenkung ist stärker als bei *NovoRapid* ausgeprägt, wenn beide Insuline direkt zur Mahlzeit verabreicht werden. Abbildung 19 vergleicht die Wirkungskurven der beiden aspart Insuline.

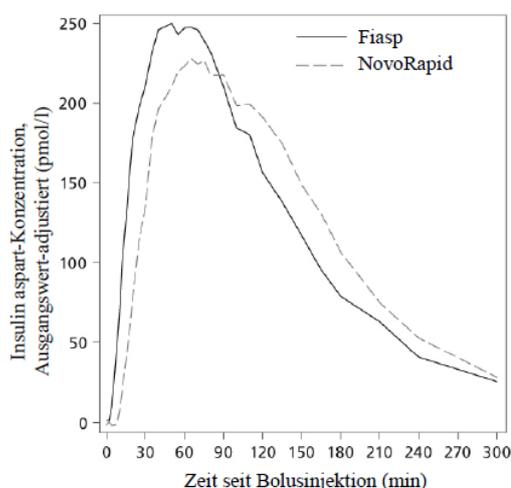


Abb. 19: Wirkprofil von fast-acting Insulin aspart vs. Insulin aspart nach [91]

¹¹ Fotos vom Autor aufgenommen.

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Metakresol, Phenol, Glycerin, Zinkacetat (Verwendung analog Zinkchlorid/Zinkoxid), Na₂HPO₄, Argininhydrochlorid, Nikotinamid, NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Der Zweck der Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

Faster-acting Insulin aspart wird in Österreich als Patrone (Zylinderampulle) zur Befüllung von Insulinpens, als Fertigpen (beachte: gelbe Box) oder als Durchstechflasche zur Entnahme mit Einwegspritzen bzw. für den Krankenhausbedarf in den Handel kommen. Es unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht. Abbildung 20 zeigt das graphische Design der Verpackung der Penfill-Patronen des neuen Insulins. Momentan finden Preisverhandlungen mit der Krankenkasse statt (Stand: Mai 2017).



Abb. 20: Verpackung der neuen Insulin aspart Formulierung¹²

¹² Foto vom Auto aufgenommen.

Insulin glulisin: 2004 wird mit Insulin glulisin das dritte rasch wirksame Analoginsulin von der EMA zugelassen (Handelsname *Apidra*). B3 Asparagin wird gegen Lysin und B29 Lysin gegen Glutaminsäure getauscht. Das Resultat ist ein kurzwirksames Insulin, das in pharmakokinetischen Gesichtspunkten Insulin lispro/Insulin aspart entspricht, obwohl euglykämische Clampuntersuchungen einen geringfügig schnelleren Wirkungseintritt verglichen mit Insulin lispro nachweisen konnten [87]. Klinisch hat sich dieser Vorteil, wenn überhaupt, nur marginal ausgewirkt. Die Herstellung erfolgt gentechnisch in *E. coli*, das fertige Produkt liegt als Lösung vor.

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Metakresol, NaCl, Trometamol, Polysorbat 20, NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Wie schon beim Insulin aspart wird die Lösung mithilfe von NaCl blutisoton gemacht und das alkalisierend wirkende Trometamol kommt als Puffersubstanz zum Einsatz. Polysorbat 20 zählt zur Gruppe der nichtionogenen Tenside. Durch Polyethoxylierung mit Ethylenoxid werden hydrophile Gruppen eingebracht. Es dient wie Trometamol als Stabilisator. Das Fehlen von Zink könnte erklären, warum Insulin glulisin einen kürzeren Wirkungseintritt im Vergleich mit lispro aufweist. Der Zweck der restlichen Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

Insulin glulisin kommt in Österreich als Patrone (Zylinderampulle) zur Befüllung von Insulinpens, als Fertigpen oder als Durchstechflasche zur Entnahme mit Einwegspritzen bzw. für den Krankenhausbedarf in den Handel. Es unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht (grüne Box). Abbildung 21 zeigt die aktuelle Originalverpackung von *Apidra* mit Fertigpen *SoloStar*.



Abb. 21: Verpackung von Insulin glulisin mit Fertigpen [133]

2.3.8 Langwirksame Insulinanaloga

Obwohl heutzutage mit NPH-Insulinen grundsätzlich gute Basalinsuline zur Verfügung stehen, haben diese Insulinpräparate doch zahlreiche Nachteile, welche zur Entwicklung und Einführung von länger und stabiler wirksamen Analoginsulinen geführt haben. Die schwankende intraindividuelle Wirkvariabilität, die unphysiologische Wirkkurve und damit einhergehende Unterzuckerungen sowie die Notwendigkeit 2–3 Mal täglich zu injizieren machen die Erreichung des HbA1c-Zieles für den Patienten schwer. Schon früh wird deshalb das Potential der langwirksamen Insulinanaloga erkannt [83], insbesondere ihre Fähigkeit nächtliche leichte und schwere Hypoglykämien im direkten Vergleich mit NPH-Insulin effektiv zu reduzieren [92, 93]. Die Forderungen an ein modernes langwirksames Insulin sind eine Wirkdauer von >24 Stunden, ein flaches gleichmäßiges Wirkprofil und eine geringe Wirkvariabilität, um eine exakte Titration des Basalinsulins ohne Zunahme von Hypoglykämien zu erreichen. Zurzeit stehen vier unterschiedliche Präparate in Österreich zur Verfügung, welche sich wie die kurzwirksamen Analoga in Molekularstruktur, Herstellung, Affinität zum Insulinrezeptor und Affinität zum IGF-1 unterschieden. Tabelle 4 nimmt wie schon Tabelle 3 Bezug auf die Pharmakodynamik und mitogene Potenz der Insuline.

Tab. 4: Ausmaß der Rezeptorbindung und mitogenen Potenz langwirksamer Insulinanaloga nach [90]

Analog	Insulinrezeptor Affinität (%)	Insulinrezeptor Dissoziation (%)	Metabolische Potenz (%)	IGF-1 Rezeptor Affinität (%)	Mitogene Potenz (%)
<i>Humaninsulin</i>	100	100	100	100	100
<i>Glargin</i>	86±3	152±13	60±3	641±51	783±132
<i>A21Glycin</i>	78±10	162±11	88±3	42±11	34±12
<i>B31B32diArg</i>	120±4	75±8	75±5	2049±202	2180±390
<i>Detemir</i>	46±5	204±9	27	16±1	11

Bei Insulin glargin und Insulin detemir wird genauer auf die Zahlen und Fakten aus Tabelle 4 eingegangen.

Insulin glargin: Insulin glargin ist das erste langwirksame Insulinanalogon, welches im Jahr 2000 auf dem europäischen Markt eingeführt wird (Handelsname *Lantus*). Die Verzögerung der Resorptionsquote aus der Subkutis wird durch eine Abänderung der Aminosäureabfolge des Humaninsulins bewerkstelligt. Zwei zusätzliche Arginine am C-Terminus der B-Kette sowie der Austausch von A21 Asparagin durch Glycin führen zu einem Insulinmolekül, dass im sauren Medium bei pH 4 als klare Lösung vorliegt. Diese galenische Besonderheit macht es zum einzigen derzeit am Markt befindlichen Insulin bei dem der pH nicht im neutralen Bereich liegt. Nach der subkutanen Injektion steigt der pH-Wert der Lösung an, es kommt zur Ausfällung und es entstehen winzige Mikropräzipitate aus denen langsam und gleichmäßig Insulin freigegeben und resorbiert wird. Dieser verlangsamte Absorptionsweg beginnt nach 2–4 Stunden, weist ein verringertes Wirkmaximum als NPH-Insulin auf und eine Wirkdauer von ≥ 24 Stunden (vgl. Abb. 22). Die Herstellung erfolgt mittels Gentechnik in *E. coli* Bakterien. Das europäische Arzneibuch fordert einen Gehalt von 94–105% (wasserfreie Substanz). Die Konzentration der am österreichischen Markt erhältlichen glargin Insuline liegt bei 100 I.E./ml, wobei 1 I.E. definitionsgemäß 0,0364mg Insulin glargin entspricht.

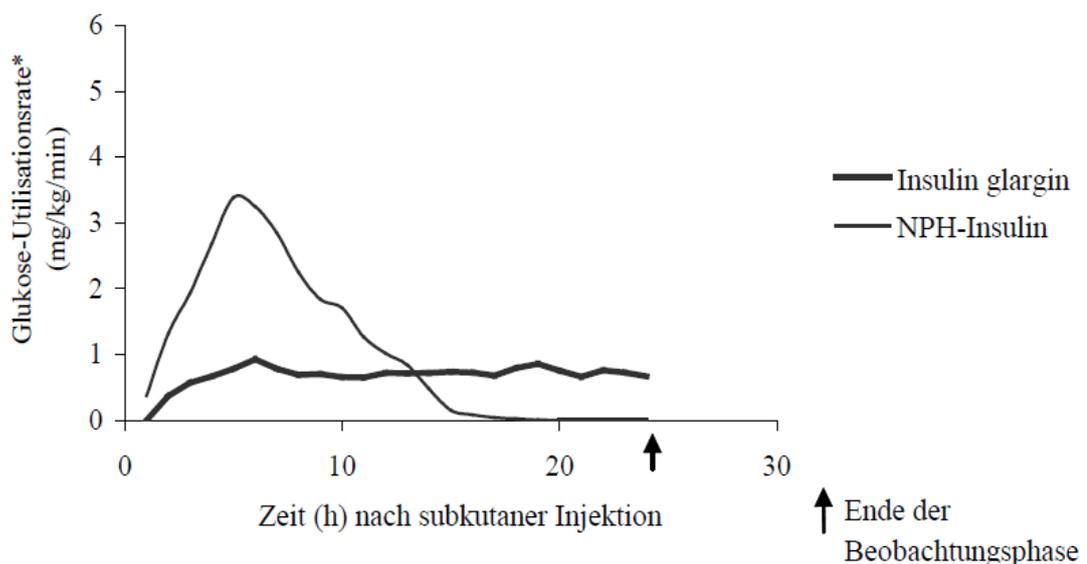


Abb. 22: Wirkprofil von Insulin glargin vs. NPH-Insulin nach [113]

Das flache Wirkprofil von Insulin glargin resultiert bei Typ-1-Diabetikern in einer signifikanten Reduktion von Hypoglykämien, insbesondere nächtlicher Unterzuckerungen und deutlich verbesserten Blutglukosewerten im nüchternen Zustand verglichen mit NPH-Insulin [94, 95]. Auch kann der Gesamtinsulinbedarf unter glargin-Therapie vermindert werden. Bei Typ-2-Diabetikern erbringt die Treat-to-Target Studie ebenso gute Resultate. Der Vergleich mit NPH-Insulin führt bei, mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten, unter einer eingeleiteten BOT-Therapie zu HbA1c-Werten $\leq 7\%$, wobei dieser Zielwert unter NPH-Therapie nur mit einer Zunahme von leichten und schweren Hypoglykämien erreicht werden kann [96]. Auch ist Insulin glargin bisher das einzige langwirksame Analoginsulin für welches im Rahmen der ORIGIN-Studie die kardiovaskuläre Sicherheit nachgewiesen werden konnte [97]. Untersuchungen die *Lantus* mit Insulin detemir vergleichen, kommen zu dem Schluss, dass unter Insulin glargin eine einmal tägliche Injektion im steady state genügt, während man bei detemir 1–2 benötigt [98]. Dennoch zeigt sich im klinischen Alltag immer wieder, dass eine einmalige Injektion auch mit Insulin glargin trotz der langen Wirkdauer nicht ausreicht. Die intraindividuelle Wirkvariabilität liegt bei 48% und damit deutlich unter der von NPH [131]. Wie in Tabelle 4 ersichtlich weist Insulin glargin eine erhöhte Affinität zum IGF-1-Rezeptor und damit ein gesteigertes mitogenes Potential auf. Die theoretische tumorpromovierende Wirkung konnte allerdings bis heute nicht im Menschen nachgewiesen werden.

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Zinkchlorid, Metakresol, Glyzerin, NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Der Zweck der Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

Insulin glargin kommt in Österreich als Patrone (Zylinderampulle) zur Befüllung von Insulinpens oder als Fertigpen in den Handel. Es ist ein RE2-Präparat und unterliegt der chefärztlichen Verschreibungspflicht (gelbe Box). Das bedeutet in der Praxis, dass *Lantus* nur verschrieben werden darf, wenn unter NPH-Insulin-Therapie gehäuft nächtliche Hypoglykämien auftreten oder eine gute Einstellung des Patienten mit NPH-Insulin nicht möglich ist. Abbildung 23 zeigt die derzeitige Originalverpackung von *Lantus* mit Fertigpen *SoloStar*.



Abb. 23: Verpackung von Insulin glargin als Fertigpen¹³

Insulin detemir: Unter dem Handelsnamen *Levemir* steht ab 2004 das zweite langwirksame Analoginsulin zur Behandlung von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern zur Verfügung. Bei dessen Struktur wird an B29 Lysin eine Myristinsäure ankondensiert und der B30 Threoninrest entfernt. Die gebrauchsfertige Lösung liegt mit einem pH-Wert von 7,4 vor. Das Verzögerungsprinzip beruht auf einer erhöhten Selbstassoziation der Insulinmoleküle und ihrer Bindung an das Plasmaeiweiß Albumin über den C₁₄-Fettsäurerest. Die zeitlich verzögerte Freisetzung aus der Albuminbindung führt zu einem flachen Wirkprofil, dass im Gegensatz zu *Lantus* ein kleines Wirkmaximum nach 4–14 Stunden aufweist (siehe Abb. 24). Wirkbeginn ist nach circa 2–3 Stunden und die Wirkung hält für etwa 20–24 Stunden an. Die Herstellung erfolgt gentechnisch in *S. cerevisiae*. Die Konzentration der am österreichischen Markt erhältlichen detemir Insuline liegt bei 100 I.E./ml, wobei 1 I.E. definitionsgemäß 0,0347 mg Insulin detemir entspricht.

¹³ Foto vom Autor aufgenommen.

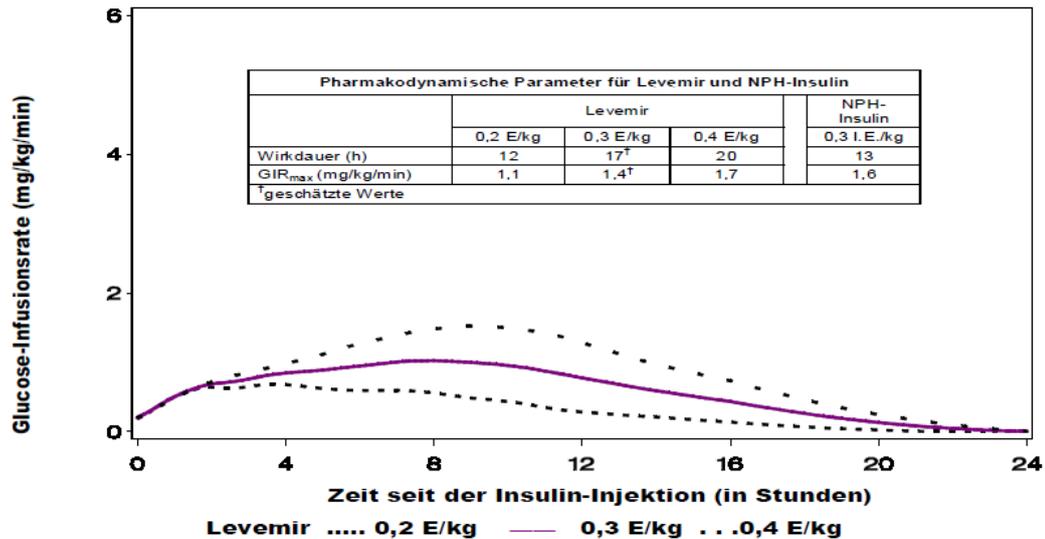


Abb. 24: Wirkprofil von Insulin detemir bei variablen Insulinmengen nach [104]

Im Rahmen der weltweiten PREDICTIVE-Studie wird die Wirkung, das pharmakologische Profil und die Effektivität von Insulin detemir bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern ermittelt und infolge dessen auch mit NPH und Insulin glargin verglichen. Detemir senkt bei diabetischen Kindern und Erwachsenen, welche mit NPH, glargin oder OAD vorbehandelt oder therapienaiv sind, nachweislich den HbA1c-Wert und den Nüchternblutzucker und verbessert die glykämische Einstellung der Patienten [99–103]. Positiv wirkt sich auch der gewichtsneutrale Effekt von Insulin detemir aus. Die häufig zu beobachtende Gewichtszunahme bei Einleitung einer Insulintherapie kann bei *Levemir* nicht bestätigt werden, vielfach sogar eine Gewichtsabnahme [102, 103]. Dies mag auch mit den in Tabelle 4 ermittelten Daten zusammenhängen, in denen Insulin detemir eine geringe metabolische Potenz zeigt. Auch die Affinität zum IGF-1 und die mitogene Potenz sind erstaunlich niedrig. Ein Nachteil, der sich nicht nur in Tabelle 4 wiederfindet, sondern auch im klinischen Alltag, ist die erhöhte benötigte Insulinmenge verglichen mit NPH oder glargin. Die geringere Affinität zum humanen Insulinrezeptor spielt hierbei sicher eine Rolle. Die intraindividuelle Wirkvariabilität liegt dafür bei nur 27% und damit unter der von NPH und Insulin glargin [78, 115, 131]. Aufgrund des Wirkprofils müssen 1–2 Injektionen täglich erfolgen um den basalen Insulinbedarf lückenlos zu decken.

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Glycerin, Phenol, Metakresol, Zinkacetat (Verwendung analog Zinkchlorid/Zinkoxid), Na_2HPO_4 , NaCl, NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Die Isotonie wird mit NaCl eingestellt. Der Zweck der restlichen Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

Insulin detemir kommt in Österreich als Patrone (Zylinderampulle) zur Befüllung von Insulinpens oder als Fertigpen in den Handel. Es ist ein RE1-Präparat und unterliegt der chefärztlichen Verschreibungspflicht (gelbe Box). Das bedeutet in der Praxis, dass *Levemir* nur verschrieben werden darf, wenn unter NPH-Insulin-Therapie gehäuft nächtliche Hypoglykämien auftreten oder eine gute Einstellung des Patienten mit NPH-Insulin nicht möglich ist. Abbildung 25 zeigt die aktuelle Originalverpackung der Penfill-Patronen von *Levemir*.



Abb. 25: Verpackung der Penfill-Patronen von Insulin detemir¹⁴

¹⁴ Foto vom Autor aufgenommen.

Insulin glargin U300: Der steigende Bedarf an ultralangen Basalinsulinen mit nur einmal täglicher Injektion und stabilen flachen Wirkprofil, dass möglichst gut an die physiologische Insulinsekretion herankommt, führt 2015 zur Zulassung einer neuen, höher konzentrierten Formulierung von Insulin glargin (Handelsname *Toujeo*). Die Primärstruktur und damit auch der Wirkstoff bleiben gleich, verändert wird ausschließlich die Galenik. Dem Grundsatz folgend, dass höhere Konzentrationen von Insulin gleichzeitig auch dessen Wirkung verlängern, liegt *Toujeo* mit einer Konzentration von 300 I.E./ml vor, wobei definitionsgemäß 1 I.E. 0,0364mg Insulin glargin entspricht.

Die modifizierte Formulierung bedingt ein kleineres Injektionsvolumen. Im subkutanen Gewebe bildet sich ein Präzipitat, dessen Oberfläche verglichen mit *Lantus* um 50% kleiner ist [105, 106]. Das Ergebnis ist eine extrem langsame Freigabe und Absorption aus diesem kompakten Depot mit einem Wirkbeginn nach etwa 4–5 Stunden, einem sehr flachen Plateau ohne Wirkgipfel und einer Gesamtwirkdauer von 36 Stunden. Abbildung 26 zeigt die Konzentration-Zeit-Kurve von glargin U300 und U100 im steady state bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Die CV kann verglichen mit Insulin glargin U100 auf 34% reduziert werden [107, 108]. Die EDITION-Studie, welche *Lantus* versus *Toujeo* untersucht, erbringt signifikant weniger Hypoglykämien unter glargin U300. Eine Gewichtsabnahme der Patienten unter *Toujeo* und ein, aufgrund der langen Wirkdauer, flexibles Spritzfenster von ± 3 Stunden sind weitere Vorteile für den Patienten [109–112].

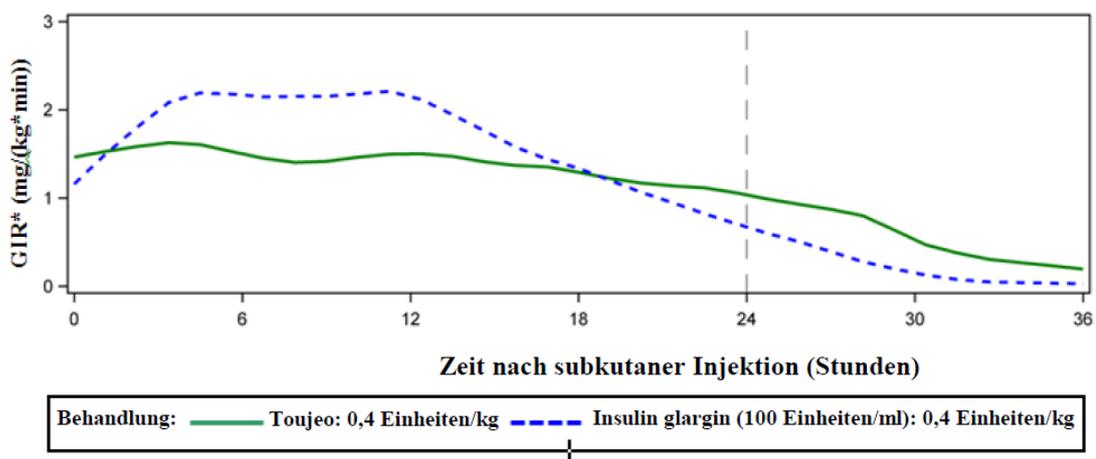


Abb. 26: Wirkprofil von Insulin glargin U300 vs. Insulin glargin U100 nach [114]

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Zinkchlorid, Metakresol, Glycerin, NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Der Zweck der Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

Insulin glargin U300 kommt in Österreich nur als Fertigpen mit einer 1,5ml Patrone in den Handel. Es ist ein RE2-Präparat und unterliegt der chefärztlichen Verschreibungspflicht (gelbe Box). Das bedeutet in der Praxis, dass *Toujeo* nur verschrieben werden darf, wenn unter NPH-Insulin-Therapie gehäuft nächtliche Hypoglykämien auftreten oder eine gute Einstellung des Patienten mit NPH-Insulin nicht möglich ist. Angemerkt sei, dass *Toujeo* trotz späterer Markteinführung billiger als das Original *Lantus* ist. Abbildung 27 zeigt die Originalverpackung von *Toujeo* mit Fertigpen *SoloStar*.

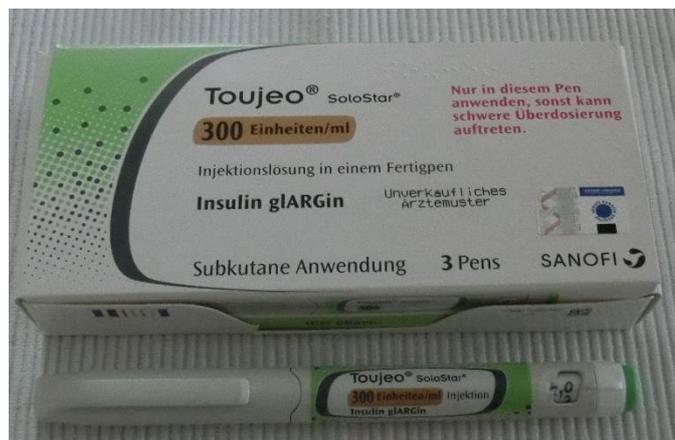


Abb. 27: Verpackung von Insulin glargin U300 mit Fertigpen¹⁵

¹⁵ Foto vom Auto aufgenommen.

Insulin degludec: 2015 wird das ultralangwirksame Insulin degludec (Handelsname *Tresiba*) von der EMA zugelassen [116]. Damit ist es das erste von Grund auf neue Insulin seit der Markteinführung von *Levemir* im Jahr 2004. Wie schon bei Insulin detemir wird auch hier der B30 Threoninrest entfernt, im Unterschied dazu jedoch an B29 Lysin eine Glutaminsäure angehängt und an diese eine C₁₆-Fettsäure gekoppelt. Diese Modifikation der Primärstruktur führt zu einer klaren, neutralen Lösung in der Insulin degludec als Dihexamer vorliegt. Nach Injektion ins Unterhautfettgewebe bilden sich aus diesen Dihexamerstrukturen spontan Multihexamerketten, mit zeitlich stark verzögerter Freisetzung der Insulinmoleküle [117]. Außerdem werden die resorbierten Partikel über den Fettsäurerest an Albumin gebunden, was die Wirkdauer noch weiter verlängert. Dieser neuartige Protraktionsmechanismus liefert einen Wirkungseintritt nach erst 9 Stunden, ein flaches Plateau ohne Spitzenplasmaspiegel und eine Wirkdauer >42 Stunden [118, 119]. Abbildung 28 verdeutlicht die Pharmakokinetik des neuen Präparats. Hergestellt wird Insulin degludec in gentechnisch veränderten *S. cerevisiae* Zellen. Die Konzentration von *Tresiba* liegt bei 100 I.E./ml.

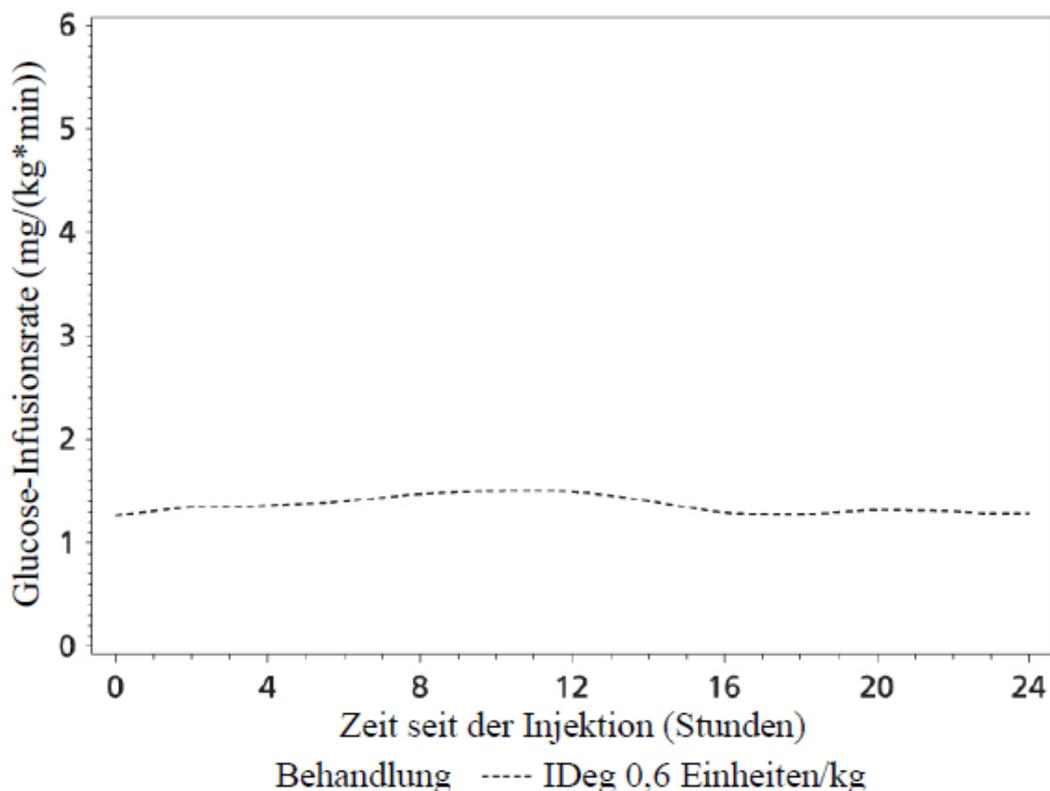


Abb. 28: Wirkprofil von Insulin degludec nach [128]

Die Zulassung und der Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für Insulin degludec finden im Rahmen der BEGIN-Studie statt. Hier wird es mit Insulin glargin, dem bis dahin am längsten wirkenden Basalinsulin, verglichen. *Tresiba* kann die Nichtunterlegenheit gegenüber glargin beweisen (bezogen auf die HbA1c-Senkung) bei gleichzeitig deutlich weniger (teilweise bis zu -90%) leichter und schwerer Unterzuckerungen in der Nacht [120–126]. Der neuartige Wirkungsmechanismus erlaubt es dem Patienten ± 8 Stunden vom eigentlichen Injektionsintervall abzuweichen, ohne Einflüsse auf die Blutzuckereinstellung befürchten zu müssen [118, 119]. Die intraindividuelle Wirkvariabilität erreicht mit degludec einen Tiefstwert von nur 20% [120, 123]. Im Rahmen der klinischen Studien kann damit die Insulindosis, bei erhaltener blutzuckersenkender Wirkung, reduziert werden. Die verminderte Tag-zu-Tag Variabilität von Insulin degludec scheint auch im Vergleich mit *Toujeo* eine bessere glykämische Kontrolle mit weniger Hypoglykämien zu erlauben [127]. Wichtige sogenannte real-world-Daten werden in Zukunft zeigen, ob sich diese positiven Effekte auf das tägliche Leben übertragen lassen. Anzumerken ist, dass *Tresiba* bis jetzt nur bei Typ-1-Diabetikern zugelassen ist.

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Glycerin, Metakresol, Phenol, Zinkacetat (Verwendung analog Zinkchlorid/Zinkoxid), NaOH, HCl und Wasser für Injektionszwecke. Der Zweck der Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.

Insulin degludec kommt in Österreich als Patrone (Zylinderampulle) zur Befüllung von Insulinpens oder als Fertigpen in den Handel. Es ist zu diesem Zeitpunkt (Stand: Mai 2017) noch nicht im Erstattungskodex gelistet (rote Box)¹⁶. Abbildung 29 zeigt die Originalverpackung von *Tresiba* mit Fertigpen *FlexTouch*.

¹⁶ Der Rote Bereich des EKO beinhaltet zeitlich befristet jene Arzneyspezialitäten, für die ein vollständiger Antrag auf Aufnahme in den EKO vorliegt, solange bis über den Antrag durch den Hauptverband rechtskräftig entschieden wurde. Die Kosten werden von den Krankenversicherungsträgern nur bei Vorliegen einer Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes übernommen. Nach [86].



Abb. 29: Verpackung von Insulin degludec mit Fertipen FlexTouch¹⁷

¹⁷ Foto vom Autor aufgenommen.

2.3.9 Glukagon

Glukagon gehört zwar nicht zur Gruppe der Insuline und Analoga, sollte aber dennoch in diesem Zusammenhang erwähnt werden. Es ist, wie auch das Insulin, ein Polypeptid, welches in der Bauchspeicheldrüse gebildet und sezerniert wird. Die Aminosäureabfolge unterscheidet sich deutlich von der des Insulins (vgl. Abb. 30). Glukagon besteht aus nur einer AS-Kette und wird in den Alphazellen produziert. Im Anschluss an die Biosynthese erfolgt die Speicherung in Granula, aus denen es bei Bedarf freigesetzt wird. Hunger, Unterzuckerung und Stress bewirken eine Sezernierung des Glukagons durch Exozytose in die Blutbahn. Infolge rascher Hydrolisierung beträgt die Halbwertszeit nur einige Minuten. Die Förderung der Glukoneogenese, die Steigerung der Glykogenolyse und die Mobilisierung von Speicherstoffen erhöhen im Endeffekt den Blutglukosespiegel, weshalb Glukagon auch therapeutische Anwendung in der Therapie des Diabetes findet. Das europäische Arzneibuch fordert einen Gehalt von 92,5–105% (wasserfreie Substanz).

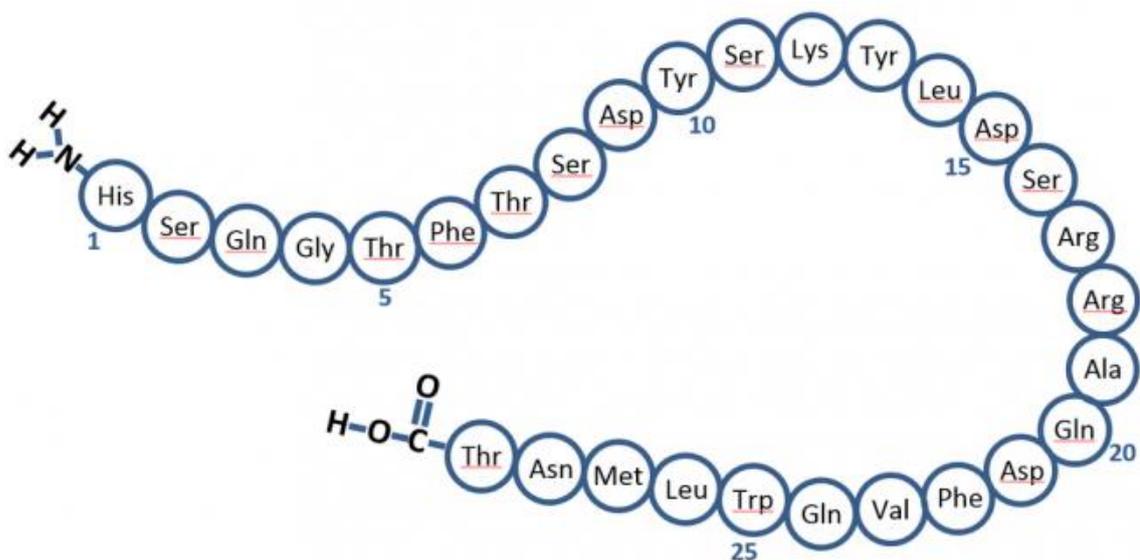


Abb. 30: Struktur des humanen Glukagon-Moleküls [129]

Unter dem Handelsnamen *Glucagen HypoKit* wird es in einer Konzentration von 1mg/ml zur Behandlung schwerer Hypoglykämien verwendet, wenn der Glukosemangel bereits zur Bewusstlosigkeit geführt hat. Dieses Arzneimittel wird also nicht vom Patienten

selbst, sondern von Verwandten, Bekannten oder anderen in die Therapie eingewiesenen Personen verabreicht. Es ist fixer Bestandteil der IDDM Therapie und an der Krankheit direkt Beteiligten sollte die korrekte Injektion mindestens einmal gezeigt und erklärt werden. Glukagon liegt im *GlucaGen HypoKit* als weißes, steriles, gefriergetrocknetes Pulver in einer Durchstechflasche vor. Eine kleine sterile Fertigspritze aus Glas, gefüllt mit Wasser zur Rekonstitution ist ebenfalls enthalten. Mit der Spritze wird das Septum der Durchstechflasche durchdrungen, das Wasser hineingespritzt, geschüttelt um das Glukagon zu lösen, erneut aufgenommen und im Anschluss dem Patienten s.c., i.m. oder i.v. injiziert. Zur Sicherheit ist dieses einfache Schema auch im Inneren der Packung deutlich sichtbar und mit Bildern untermalt zu sehen (siehe. Abb. 31a-b). Die Herstellung erfolgt gentechnisch mittels *S. cerevisiae*.

Mögliche sonstige Bestandteile laut Packungsbeilage sind: Laktose-Monohydrat, NaOH, HCl und Wasser zur Rekonstitution. Laktose-Monohydrat ist ein weit verbreiteter Hilfsstoff in der pharmazeutischen Technologie und wird als Füllstoff zur leichteren Dosierung des Glukagons verwendet. Wasser zur Rekonstitution wird benötigt um das sehr schlecht wasserlösliche Glukagon für die Injektion zu verflüssigen. Zur Anwendung gelangt hier isotonische 0,9%ige sterile NaCl-Lösung mit einem pH zwischen 4,5–7,0. Der Zweck der restlichen Hilfsstoffe ist unter Punkt 2.3.2 nachzulesen.



Abb. 31a-b: GlucaGen Hypokit; a geschlossene Verpackung, b geöffnete Verpackung mit sichtbarer Spritze, Durchstechflasche und Bilderreihe¹⁸

¹⁸ Fotos vom Autor aufgenommen.

3 Insulinapplikation

3.1 Geschichte der Insulinapplikation

Mit der Einführung des Insulins in die Therapie von Diabetikern stellt sich auch die Frage wie dieses neuartige Arzneimittel korrekt appliziert wird, um seine volle Wirkung auszuschöpfen. Versuche der per oralen Verabreichung sind fehlgeschlagen. Heute weiß man, dass aufgrund der Polypeptidstruktur des Insulins eine Zersetzung mit Wirkungsverlust im Magen durch den dort vorherrschenden sauren pH-Wert und Proteinasen stattfindet. Diese Beobachtung hat man auch schon zur damaligen Zeit gemacht und sich für eine intravenöse und intramuskuläre Applikationsstrategie entschlossen. Subkutane Injektionstechniken werden erst später entwickelt und zur Perfektion gebracht.

Die Erfindung der ersten Injektionsspritze wird dem Arzt Charles Gabriel Pravaz zugeschrieben und der von ihm erfunden *Pravaz-Spritze*. Diese besteht komplett aus Silber, besitzt einen Durchmesser von 5mm und ein Volumen von 1cm³. Im Laufe der Zeit haben zahlreiche Ingenieure und Ärzte weitere Prototypen mit verbesserter Technik entwickelt und veröffentlicht. Dazu zählen solche mit größerem Volumen, geringerem Widerstand, besserer Dichtung, sowie dünneren und kürzeren Kanülen, um diese Form der Zuführung von Arzneistoffen zu optimieren. Um 1922 herum sind wiederverwendbare Spritzen aus Metall oder Glas zur Anwendung gelangt, welche nicht nur unhandlich gewesen sind sondern auch ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen. Die erste Einwegspritze wird 1954 unter der Bezeichnung *Hypak* eingeführt und ist auch heute noch in modifizierter Form erhältlich. Weitere Meilensteine sind 1955 die erste komplett aus Plastik bestehende *Monoject-Spritze* und 1985 der erste Insulinpen der Welt vom dänischen Insulinhersteller Novo Nordisk. Unter dem Namen *NovoPen 1* läutet er die Zukunft der modernen Insulinsubstitution ein und löst damit, zumindest in Europa, endgültig noch in Verwendung befindliche Glasspritzen ab. Anzumerken ist, dass Europa und Asien das Potential dieser neuen Technik erkennen, während in den USA nach wie vor Einwegspritzen aus Plastik Verwendung finden. 2008 haben in den USA nur 15% aller Diabetiker Insulinpens verwendet, während es in Europa und Asien über 80%

gewesen sind [134]. Dennoch scheint auch hier ein Umdenkprozess im Gange zu sein. Parallel dazu werden auch die dazugehörigen Nadeln immer weiter verfeinert und verbessert, sodass ein (nahezu) schmerzfreies injizieren des Insulins heute möglich ist. Die Erfindung der Insulinpumpe in den 1970ern und zur Marktreife gelangte Systeme spielen eine immer wichtigere Rolle in der heutigen Diabetesbehandlung und der Begriff des CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) ist schon lange ein Standardbegriff in zahlreichen Fachjournalen. Schon seit Anbeginn ist man überdies auf der Suche nach nadelfreien Applikationsmöglichkeiten. Trotz der Vielzahl untersuchter Methoden haben sich nur einige wenige durchsetzen können. Die inhalative Verabreichung von Insulin kann mit *Exubera* 2007 keinen finanziellen Erfolg verbuchen und wird aus diesem Grund auch wieder vom Markt genommen. Jet-Injektoren, welche ohne Nadel Insulin ins subkutane Fettgewebe unter hohem Druck einbringen können, sind nicht nur unhandlich sondern haben die in sie gestellten schmerzfreien Erwartungen nicht erfüllt.

Auch in Zukunft wird mit Sicherheit an weiteren Applikationsrouten geforscht werden um eines Tages vielleicht eine nadelfreie, schmerzlose, auf den Bedarf abgestimmte und einfach durchzuführende Insulingabe zu verwirklichen.

3.1.1 Entwicklung der Spritze¹⁹

Seit jeher orientiert sich der Mensch bei seinen Erfindungen an den Vorgaben der Natur. Durch aufmerksame Beobachtung, detaillierte Zeichnungen und Studium der Abläufe lässt sich eine Fülle an Informationen gewinnen. Schlangen- und Spinnenbisse, Skorpiongift und andere schmerzhaft erlebnisse führen schon im Altertum zu der Erkenntnis, dass Medikamente und Gifte nicht nur per oral wirksam sind, sondern auch hervorragend durch die Haut und Blutgefäße resorbiert werden. Erfahrungen wie diese prägen die Menschheit und mit den immer besser werdenden Technologien und der zunehmenden medizinischen Fachkenntnis wird so auch die Entwicklung der Spritze ermöglicht.

1884 zum Patent angemeldet, ist die *Reichardt-Spritze* im modernen medizinischen Sinne die älteste ihrer Art, welche viele Charakteristika neuerer Spritzenmodelle aufweist. Abbildung 32 zeigt eine Schnittzeichnung aus dem Patent²⁰, in welcher die Konstruktion dargestellt wird. Im Inneren befindet sich ein hohler, transparenter Glaszylinder mit an der Außenwand befindlichen Graduierungsmarken. Diese dienen als Hilfsmittel zur genauen Dosierung. Im Zylinder selbst ist ein beweglicher Kolben montiert der von außen über eine Kolbenstange nach proximal und axial verschoben werden kann, um Flüssigkeit aufzunehmen oder abzugeben. An der Vorderseite ist eine lange Hohlneedle erkennbar. Die gesamte Konstruktion ist von einem Metallgehäuse umgeben und als wiederverwendbare Spritze konzipiert.

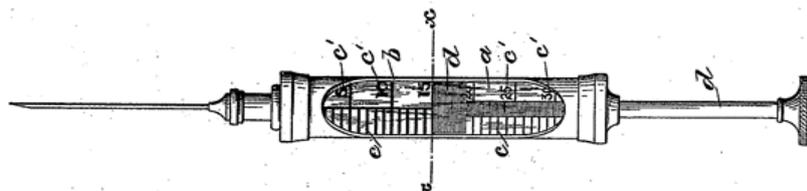


Abb. 32: Reichardt-Spritze

¹⁹ [32, 135–137]

²⁰ US 330,621

Ein Nachteil der *Reichardt-Spritze* ist, dass die notwendige Kraft zur Injektion direkt über die Kolbenstange auf den Kolben übertragen wird und somit eine dementsprechende Kraft auf die Stange ausgeübt werden muss. Um den Widerstand zu reduzieren, insbesondere die Reibung des dicht am Glaszylinder anliegenden Kolbens, wird die *Laurent 1-Spritze* entwickelt. 1916 zum Patent²¹ angemeldet, löst sie das Problem der *Reichardt-Spritze*. Der Kolbenkopf, welcher häufig aus Gummi besteht, haftet aufgrund der Klebereigenschaften bei nicht regelmäßigen Gebrauch an der Außenwand der Glastrommel an. Dadurch wird ein übermäßiger Kraftaufwand notwendig um den Inhalt der Spritze korrekt zu applizieren. Laurent hat in diesem Zusammenhang vorgeschlagen, die Dichtung dahingehend zu verbessern, indem er den Kolbenkopf mit Rippen ausstattet (siehe Abb. 33), welche durch den ausgeübten Druck an die Zylinderwand gepresst werden. Der resultierende Druck verhindert ein Auslaufen von Flüssigkeit, die erhöhte Elastizität erleichtert den Applikationsvorgang. Auch heute noch verwenden viele Spritzen dieses Prinzip des verringerten Widerstands.

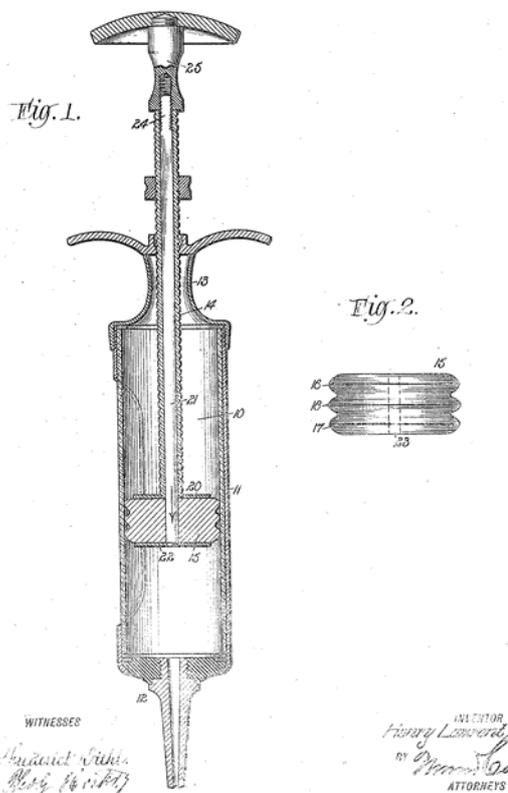


Abb. 33: Laurent 1-Spritze [US-Patent 1,222,424]

²¹ US 1,222,424

Ein weiteres Problem im klinischen Alltag ist die Sterilität der verwendeten Lösungen aufrecht zu erhalten oder diese nicht weiter zu verunreinigen. Sowohl mit der *Reichardt-* als auch der *Laurent-Spritze* ist man gezwungen die zu injizierende Flüssigkeit aus einem Fläschchen aufzunehmen. Dies führt nach regelmäßigen Gebrauch unweigerlich zu den obig genannten Problemen. Eine Lösung dafür sind vorgefertigte Ampullen, welche erstmals im Patent²² der *Marcy-Spritze* illustriert werden. Die Ampulle selbst besteht aus einem Glaskörper der zur vorderen Seite mit einem Septum aus Kautschuk oder einem anderen flüssigkeitsabdichtenden Material verlegt ist. Diese Abdichtung wird mit einer Nadelkappe, in der sich eine beidseitig geschärfte hypodermische Nadel befindet, distal angestochen. Die hintere Seite wird mit einem beweglichen Kolben verschlossen, der über eine verschiebbare Kolbenstange so in die Ampulle gedrückt werden kann, dass Flüssigkeit am proximalen Nadelende entweicht (siehe Abb. 34).

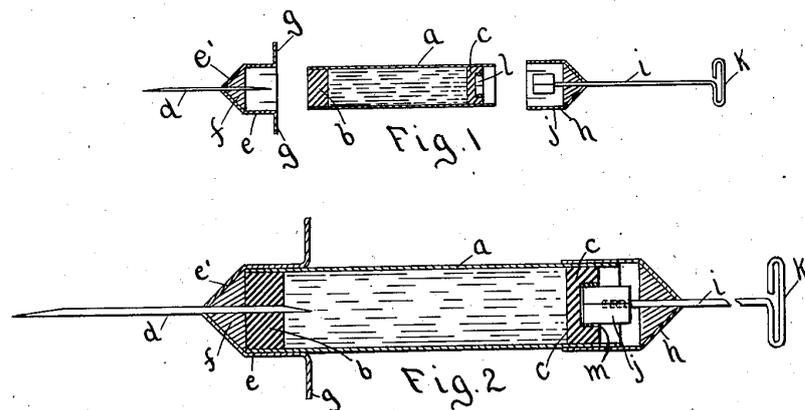


Abb. 34: Marcy-Spritze [US-Patent 1,529,659]

Mit den beschriebenen Spritzenmodellen lassen sich nur begrenzt genaue Teilmengen zur Injektion abgeben. Die Notwendigkeit einer exakten Teilmengendosierung führt zur Erfindung der *Brown-Spritze*, welche 1952 zum Patent²³ angemeldet wird. Auch hier besteht das Medikamentenreservoir aus einem durchsichtigen Glaszylinder mit Sichtöffnungen im Gehäuse um den Inhalt betrachten zu können. Wie in Abbildung 35 klar ersichtlich operiert dieses Modell mit einer eingekerbten Kolbenstange. Die Einkerbungen verhindern in weiterer Folge, dass mehr als eine Dosis abgegeben werden

²² US 1,529,659

²³ US 2,695,023

kann. Erst durch das Betätigen eines Sicherungshebels wird die Kolbenstange wieder frei gegeben und es kann erneut eine Einzeldosis appliziert werden. Um verschieden dosierte Teilmengen abzugeben, ist die Kolbenstange an vier Seiten mit Kerben unterschiedlichen Abstandes versehen. Durch einfaches Drehen der Stange kann die Dosis bestmöglich auf die gewünschte Menge eingestellt werden.

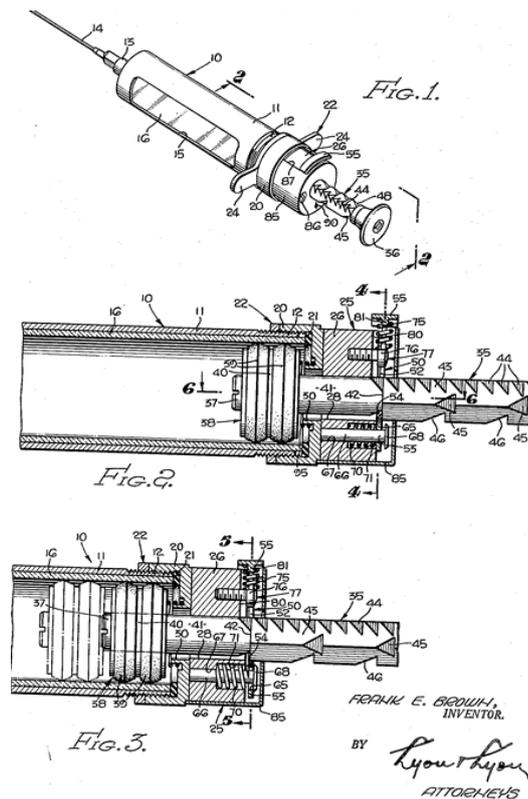


Abb. 35: Brown-Spritze [US-Patent 2,695,023]

Die beschriebenen Modelle und Techniken spielen nicht nur eine wichtige Rolle bei Spritzen, sondern kommen in der einen oder anderen Form auch bei verschiedenartigen Insulinpens zur Anwendung. Insbesondere der Gebrauch von vorgefertigten Ampullen hat sich in diesem Sektor der Medizin etabliert.

3.1.2 Wiederverwendbare Spritzen für Insulin

Als 1922 mit Insulin der erste Mensch erfolgreich behandelt wird, bedient man sich der Technik der damaligen Zeit. Glas- und Metallspritzen sind damals seit nunmehr über 100 Jahren bekannt. Es verwundert daher nicht, dass eben diese herangezogen und hinsichtlich der Insulinsubstitution modifiziert werden (siehe Abb. 36). Die Konzentration der Insulinformulierungen liegt meistens bei U40, seltener auch bei U20 oder U80. Die Skalierung am Glaszylinder ist dementsprechend in Milliliter (ml) oder im angelsächsischen Raum in Kubikzentimeter (ccm bzw. cc) angegeben. Ein Teilstrich entspricht häufig 4 Injektionseinheiten beim U40 Insulin, 1ml demnach 40 Einheiten.



Abb. 36: Glasspritze für Insulin (mit aufsteckbarer Hohlneedle, Graduierung und erkennbarer max. Temperatur zur Sterilisation)²⁴

Zum Schutz vor Beschädigung und Bruch der empfindlichen Spritzen werden diese in verschiedenartigen Aufbewahrungsbehältnissen gelagert. Diese bestehen entweder aus Karton, Plastik oder hochwertigere auch aus Edelstahl und erfüllen zum einen den Zweck der Aufbewahrung zum anderen den der Desinfektion. Abbildung 37 zeigt eine solche Aufbewahrungsbox. Damalige Spritzen und Kanülen sowie sämtliches Zubehör werden in mit 70%igen Alkohol gefüllten Schatullen aufbewahrt, um eine bakterielle Kontamination zu verhindern. Ein Austauschen des Alkohols alle 14 Tage ist unbedingt notwendig. Vor dem Gebrauch wird in der Kanüle befindlicher Alkohol mehrfach mit

²⁴ Foto vom Autor aufgenommen.

Luftinjektionen entfernt und erst danach Insulin aus den Durchstechflaschen entnommen. Auch bei diesen desinfiziert man zuvor das Septum bzw. die Öffnung mit Alkohol.



Abb. 37: Aufbewahrungsbox aus Metall für eine Insulinspritze [138]

Zu dieser Aufwändigen Prozedur muss man zusätzlich zweimal die Woche das Injektionszubehör inklusive Spritze komplett sterilisieren. Dazu wird entweder ein mit destilliertem Wasser betriebener Sterilisator verwendet (für viele zu teuer und aufwändig) oder einfach die Spritze abgekocht. Das Vorgehen dabei umfasst einen für diesen Zweck vorgesehenen Kochtopf und ein Metallsieb mit Verbandswatte oder Mull ausgelegt. Darin platziert man sämtliche Materialien und kocht diese für mindestens 5–15 Minuten.

Auch Kanülen werden wiederverwendet und aus diesem Grund mit einer Vielzahl von Geräten geschliffen. Dazu zählen Nagelfeile, Schleifstein und ähnliche probate Hilfsmittel. In Abbildung 38a-f sind einige der verwendeten Insulinspritzen mit Originalverpackung abgebildet.

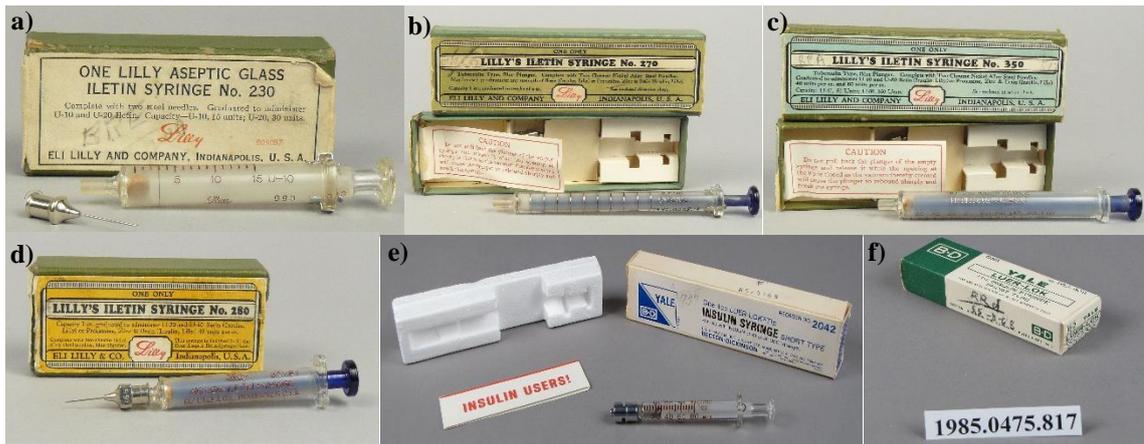


Abb. 38a-f: Verschiedene historische Insulinspritzen; a Glasspritze (um 1930), b-d Glasspritzen der Bezeichnung No. 270, No. 280 und No. 350 (um 1940), e-f Glasspritzen von BD (um 1960) [139–144]

3.1.3 Einwegspritzen für Insulin

Umständliche Handhabung, großer Aufwand, hohes Infektionsrisiko und Schmerzen beim Einstechen aufgrund der stumpfen Kanüle sind wesentliche Nachteile von wiederverwendbaren Spritzen, die im Laufe des 20. Jahrhunderts zur Entwicklung und Markteinführung von Fertig- bzw. Einwegspritzen führen. Zu Beginn bestehen diese gleichermaßen wie die wiederverwendbaren Systeme aus einem skalierten Glaszylinder. Ein Beispiel hierfür ist die 1954 eingeführte *Hypak*-Spritze, die erste Einwegspritze der Welt (siehe Abb. 39).



Abb. 39: Hypak Spritze von Becton Dickinson (BD) [145]

Schon 1955 kommt die erste komplett aus Plastik aufgebaute *Monoject*-Spritze und 1961 folgt die von BD entwickelte *Plastipak*. Beide Spritzen sind in Abbildung 40a-b ersichtlich und stellen einen wesentlichen Fortschritt der Spritzenentwicklung dar.

Zeitgemäße Fertigspritzen besitzen schärfere Kanülen, bedürfen keiner Desinfektion, haben keine Bruchgefahr und die Sterilisation ist wegen des einmaligen Gebrauchs gleichermaßen überflüssig. Grundsätzlich gibt es Einwegspritzen mit einem Volumen zwischen 0,5 und 20ml, spezielle auf die Insulinsubstitution angepasste weißen jedoch ein viel geringeres Volumen von nur 0,5 bis 2ml auf. Die Skalierung der Spritzen ist entweder auf Insulin U40 oder Insulin U100 angepasst (in Österreich mittlerweile ausschließlich U100). Aufgrund dieser gut ersichtlichen Graduierung ist es auch älteren Patienten möglich eine korrekte Dosis aufzunehmen und abzugeben. Um Problemen beim Durchstechen von Gummisepten vorzubeugen sind keine Fertiginulinspritzen mit einer Nadellänge unter 8mm erhältlich.

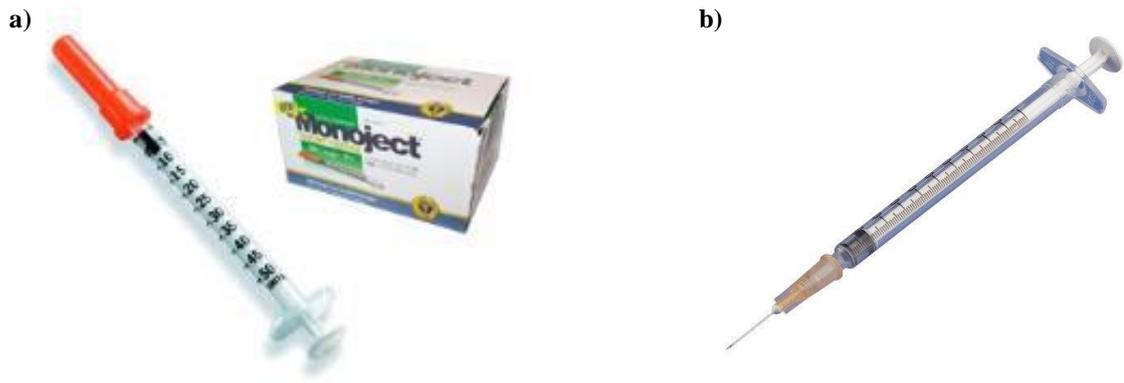


Abb. 40a-b: Fertigspritzen aus Plastik; *a* Monoject-Spritze von 1954, *b* Plastipak (BD) von 1961 [146, 147]

Im Wesentlichen bestehen Fertigspritzen aus maximal drei Bestandteilen: Erstens dem graduierten Zylinder, zweitens dem Kolben und drittens gegebenenfalls einem Stopfen am Ende des Kolbens. Bei modernen Varianten ist außerdem die Kanüle fertig aufgeschweißt damit kein Totraum entsteht und Restflüssigkeit nicht zurückbleibt. Ein Abrutschen der Nadel wird durch leichtes Einrasten am Kolbenauslass sichergestellt (Luer-Lock). Die qualitativ hochwertige Herstellung von Einwegspritzen erlaubt heute sogar, bei korrekter Handhabung, eine häufigere Anwendung im Selbstgebrauch (bis zu 3x) auch wenn keine Empfehlung dafür vorliegt. Eine Sonderform der Fertigspritzen sind Insulinspritzen für blinde Diabetiker. Eine in der Packung enthaltene Schablone erlaubt dieser Patientengruppe die fehlerfreie Entnahme und Applikation von Insulin ohne Fremdhilfe.

Bei medizinischer Benutzung im Rahmen von etwa Impfaktionen, insbesondere in Staaten mit hohem Infektionsrisiko, kommt speziellen, sogenannten auto-disable (AD) syringes ein großer Stellenwert zu. Diese Fertigspritzen inaktivieren sich sozusagen von selbst, damit kein zweiter Gebrauch stattfinden kann (vgl. Abb. 41). Die WHO empfiehlt ausdrücklich die Verwendung von solchen Spritzenkonstruktionen bei sämtlichen groß angelegten Impfaktionen, aber auch im Rahmen von Routineimpfungen.



Abb. 41: AD-Spritze zum Einmalgebrauch [148]

Das Ende dieses Kapitels bildet Abbildung 42, auf der eine moderne Einwegspritze für Insulin mit abgenommener Nadelschutzkappe zu sehen ist. Das maximale Volumen beträgt 1ml (100 I.E. Insulin), die Kanülenlänge 12,5mm.



Abb. 42: Moderne Einwegspritze für Insulin²⁵

²⁵ Foto vom Autor aufgenommen.

3.2 Insulinpens²⁶

Ungeachtet des Erfolgs von Fertigspritzen ist das Verlangen nach einer noch einfacheren Methode zur Insulinsubstitution nach wie vor präsent. Trotz der vielen Vorteile und Annehmlichkeiten verglichen mit wiederverwendbaren Spritzen, weisen auch Einwegartikel Nachteile auf, welche erst allmählich in Folge der Therapie ausschlaggebend werden. So müssen Diabetiker nach wie vor mehrere Spritzen zur Hand haben, Insulin in Flaschenform mitführen und die Injektion durch Aufziehen vorbereiten. Die soziale Akzeptanz gegenüber Spritzen ist nach wie vor mit Krankheit, Drogenmissbrauch und Unannehmlichkeiten verbunden, was in diesem Zusammenhang nicht unbedingt die Compliance des Patienten fördert. Eine weitere Einbuße ist die verhältnismäßig geringe Dosiergenauigkeit die mit Fertigspritzen erreicht werden kann. Insbesondere ältere Patienten haben hier große Probleme und Studien bestätigen, dass sogar 80% der Diabetiker mit der Spritze falsch dosieren und vielfach auch bei korrekter Entnahme des Insulins nicht die richtige Menge appliziert wird [149]. Die vorangestellten Problematiken führen zur Entwicklung eines vollkommen neuen und revolutionären Systems, über dessen Funktion und Komplexität womöglich selbst den Diabetikern wenig bekannt sein dürfte.

Der Insulinpen ist ein kompliziert aufgebautes Gerät, etwa in der Größe eines handelsüblichen Füllfederhalters oder Kugelschreibers. Er zeichnet sich durch seine einfache Handhabung, seine exakte Dosierung, seine Zuverlässigkeit und seine dünne Injektionsnadel aus, mit welcher der Einstichschmerz weiter reduziert wird. Durch das elegante Design täuscht er über seine wahre Funktion hinweg, wodurch zu jedem Zeitpunkt Insulin diskret appliziert werden kann. Der Betrieb erfordert keine Durchstechflaschen mehr. Eine entweder fest integrierte oder auswechselbare, vorgefertigte Insulinampulle befindet sich im Inneren des Pens. Somit ist auch das früher ständig mitzuführende Insulin überflüssig geworden. Mit Insulinpens gelingt es nicht nur eine höhere Dosiergenauigkeit bei Typ-1 und Typ-2-Diabetikern im Vergleich mit Spritzen, insbesondere im niedrig-Dosis-Bereich von ≤ 5 I.E., zu erreichen, sondern auch den nötigen Kraftaufwand zur Injektion zu vermindern [150].

²⁶ [32, 134–137]

Direkte Vergleichsstudien belegen die Überlegenheit und Akzeptanz des Pens vs. Spritze [151–155]. Hier sei erwähnt, dass erst die Markteinführung des Insulinpens und dessen einfache Handhabung und Funktion zur Entwicklung der ICT geführt haben (vgl. Kapitel 2.3.1.1), welche mit Einwegspritzen nicht in der Form umsetzbar wäre. Auf Dauer ist der Pen in der Lage die Gesundheit der Patienten nachhaltig positiv zu beeinflussen, ferner auch die Gesundheitskosten zu reduzieren [154, 156]. Bisweilen wird kritisiert, dass mit Pens kein individuelles Mischen der Insuline mehr durchführbar sei. Die Sinnhaftigkeit solcher Aussagen ist anzuzweifeln, haben doch vor allem ältere Patienten Schwierigkeiten Insulin selbst zu kombinieren [161]. Mittlerweile gibt es auch Mischinsuline in den verschiedensten Zusammensetzungen (25:75, 30:70, 50:50, 70:30), aufgrund derer das selbstständige und zeitaufwändige Mischen ohnedem abkömmlich ist und derartige Probleme in Zukunft vermieden werden.

Generell können Insulinpens anhand ihrer Antriebsart (voll-, halbautomatisch oder manuell), ihres Verwendungszweckes (Fertigpens oder wiederverwendbare Pens) beziehungsweise ihres Ampullenvolumens (1,5 oder 3,0ml) eingeteilt werden. Eine Klassifizierung hinsichtlich der Funktionsweise (Direkt-, Untersetzungs-, Tothub-, oder Drehantrieb) wäre ebenso denkbar. Da diese Arbeit praktisch-orientiert aufgebaut ist, erscheint eine Einteilung mittels des Verwendungszweckes am sinnvollsten und wird deshalb in den folgenden Kapiteln so vorgenommen.

Insulinpens müssen den Regeln und Ansprüchen der europäischen Norm EN ISO 11608–1 bis 3 genügen in der Anforderungen, Prüfverfahren und Spezifikationen festgelegt sind. Auch Kanülen und Ampullen sind Teil dieser Prüfvorschrift. Interessant ist, dass Fertigpens unter das Arzneimittelrecht, wiederverwendbare Pens unter das Recht für Medizinprodukte fallen.

3.2.1 Wiederverwendbare Pens

Wiederverwendbare Insulinpens (reuseable insulin pens) können, wie der Name schon sagt, mehrfach verwendet werden und sind deswegen auch hochwertiger gebaut, besitzen eine feinere Mechanik und viele Bestandteile die nicht aus Plastik bestehen. Neuere Modelle haben immer öfter ein elektronisches Display auf dem zusätzliche Informationen zur letzten abgegebenen Insulindosis und der Zeit abgebildet sind, zu der diese erfolgt ist. Aufgrund ihres Verwendungszweckes sind sie auf eine längere Haltbarkeit ausgelegt. Nach Abnahme der Pen-Kappe kann durch einfaches abschrauben des Ampullenhalters, eine leere Insulinpatrone durch eine neue, volle ersetzt werden. Anschließend wird der Ampullenhalter aufgeschraubt und der Insulinpen ist wieder einsatzbereit. Vergleiche hierzu Kapitel 3.2.4, Abbildung 74a-t, in welcher die korrekte Handhabung und Bedienung eines Insulinpens beispielhaft gezeigt wird.

NovoPen 1: Dieser wird 1985 von Novo Nordisk eingeführt, gilt als der erste Insulinpen der Welt und verändert damit für immer die Therapie von Diabetikern. Obwohl er tatsächlich der erste verkaufsfertige Pen gewesen ist, kommt die Idee eines Insulinpens schon vorher auf und wird ursprünglich von John S. Paton mit seinem *Paton-Pen* verwirklicht. Die komplizierte Herstellung der Ampulle aus Fertigspritzen und das für die Massenproduktion untaugliche Design werden beim *NovoPen 1* verbessert. Dieser Pen funktioniert mit einem Untersetzungsgetriebe, bei dem bewegliche sich drehende Komponenten zwischen dem Auslöseknopf und der Kolbenstange angebracht sind. Über eine unidirektionale Kupplung wird der ausgeübte Druck auf eine verschiebbare Kolbenstange übertragen und die Insulindosis abgegeben (Betätigungshub > Kolbenhub). Der Vorteil des Untersetzungsgetriebes ist der geringere notwendige Kraftaufwand beim Drücken des Betätigungselements und die für den Patienten bessere Nachvollziehbarkeit wann die Injektion vollständig geschehen ist. Betrieben wird der *NovoPen 1* mit einer 1,5ml Ampulle. Die Dosierung erfolgt in Teilschritten zu je 2,5 I.E., wobei keine optische sondern eine akustische Dosierung mittels Klickgeräuschen dem Anwender erst nach der Injektion merken lässt, wie viel Insulin der Pen abgegeben hat. Ein vollständiges Durchdrücken bewirkt die Abgabe von 10 I.E., beim Auslassen sind vier Klicks hörbar. Will man 5 I.E. injizieren wird der Knopf nur halb durchgedrückt, beim Auslassen sind

dann, bei korrekter Anwendung, 2 Klicks hörbar. Will man zum Beispiel 30 I.E. abgeben muss man das Druckelement drei Mal komplett durchdrücken. Die Abgabe von einzelnen Insulineinheiten, wie heutzutage bei den Pens üblich, ist mit diesem Modell noch nicht realisierbar. Angesichts der unidirektionalen Kupplung ist auch eine Abwärtskorrektur nicht möglich, da die Kolbenstange sich nur nach vorne bewegen kann. Abbildung 43a-b zeigt den *NovoPen 1* auseinandergenommen und in seiner Aufbewahrungsbox.

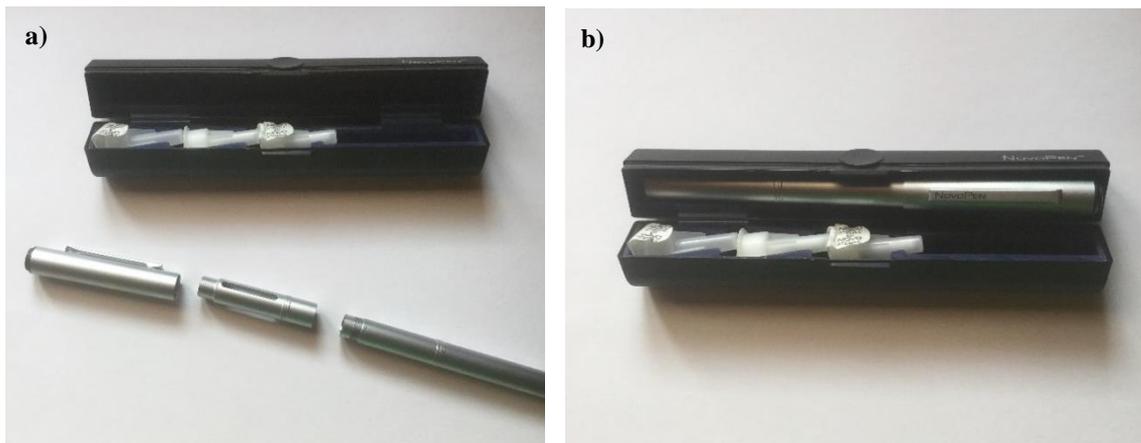


Abb. 43a-b: NovoPen 1; a auseinandergenommen in die Hauptteile, b in der Aufbewahrungsbox²⁷

NovoPen II: Obwohl dieser Pen 1988/89 nur für kurze Zeit am Markt erhältlich gewesen ist, funktioniert er nach einem gänzlich anderen Prinzip als der *NovoPen 1*. Das treibende Element bei diesem Pen ist ein Drehantrieb mit einer Feder. Diese erfüllt eine duale Funktion: Durch das Drehen nach rechts wird dosiert, indem in einem optisch sichtbaren Fenster Zahlen vorbeibewegt werden. Durch diese Zahlen der 360° umfassenden Ringskala und hörbare Klickgeräusche wird die richtige Dosis eingestellt. Durch das Drehen nach links wird injiziert, indem der Pen mit der einen Hand gehalten und mit der anderen der Drehantrieb betätigt wird. Dies erfordert, wie beschrieben, beide Hände und ist demnach einerseits umständlich, andererseits kann so keine (optionale) Hautfalte gebildet werden. Aus diesen Gründen ist die Verwendung des Drehantriebsmechanismus bei aktuellen Pens verlassen worden. Bestückt wird dieser Pen mit einer 1,5ml Ampulle. Abbildung 44 zeigt den *NovoPen II* in der Seitenansicht.

²⁷ Fotos von der Firma Novo Nordisk aufgenommen.



Abb. 44: NovoPen II²⁸

NovoPen 3: 1991 zum Patent angemeldet stellt der *NovoPen 3* (vgl. Abb. 45a-b) eine Weiterentwicklung des *NovoPen 1* dar, da er ebenfalls mit einem Untersetzungsgetriebe arbeitet. Es ist jedoch dahingehend modifiziert worden, als dass nunmehr Dosierung und Injektion zeitlich getrennt voneinander stattfinden. Durch das Drehen des Betätigungsknopfes im Uhrzeigersinn dreht sich auch eine wendelförmig angeordnete Dosierungsskala, welche durch ein vergleichsweise großes Sichtfenster betrachtet werden kann. Der Benutzer ist somit in der Lage ohne Teilmengen seine korrekte Insulindosis von 1–70 I.E. einzustellen und diese im Sichtfeld abzulesen. Trotz unidirektionaler Kupplung ist bei diesem Modell eine Abwärtskorrektur möglich. Durch Auseinanderziehen der Gehäuseteile mit beiden Händen wird, via Federkraft, die Kupplung umgangen. Das Ampullenvolumen liegt nunmehr bei standardisierten 3ml pro Ampulle mit Insulin der Konzentration U100.

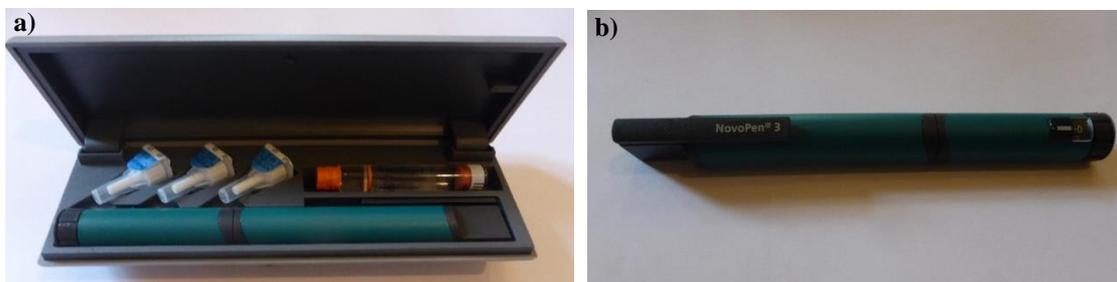


Abb. 45a-b: NovoPen 3; a Aufbewahrungsbox mit Platz für Ersatzkanülen und Insulinpatrone, b Seitenansicht des Pens²⁹

²⁸ Foto von der Firma Novo Nordisk aufgenommen.

²⁹ Fotos vom Autor aufgenommen.

NovoPen 4: Bei diesem Pen konzentriert man sich auf die Verbesserung der Probleme des *NovoPen 3*. Er arbeitet wie sein Vorgänger mit einem Untersetzungsgetriebe, zeitlicher Trennung von Dosierung und Injektion und wird mit einer 3ml Penfill-Patrone bestückt. Im Gegensatz zum Modell 3 wird hier das Sichtfenster noch einmal dreifach vergrößert um die Zahlen leichter ablesen zu können. Durch Reduktion der Reibung und Optimierung der Mechanik kann die für eine Injektion notwendige Kraft auf die Hälfte verringert werden. Für die Abwärtskorrektur ist kein Auseinanderziehen mehr vonnöten, sondern nur noch ein einfaches Drehen des Betätigungselements in entgegengesetzter Richtung. Ein hörbares Klickgeräusch informiert den Anwender wenn die gesamte Dosis appliziert worden ist. Das manuelle Reinschrauben des Kolbenstabs zwecks Ampullenwechsel entfällt. Dieser kann jetzt leicht durch Druckausübung wieder in die Ausgangsposition gebracht werden. Des Weiteren wird die maximal einstellbare Dosis durch die Restmenge an Insulin in der Ampulle beschränkt. Wie schon beim *NovoPen 3* besteht auch hier die Möglichkeit Insulin in ganzen oder in halben Einheiten, je nach Version, abzugeben. Abbildung 46 zeigt zwei verschiedenfarbige *NovoPen 4* in der Seitenansicht.



Abb. 46: NovoPen 4 in unterschiedlichen Farben³⁰

³⁰ Foto vom Autor aufgenommen.

NovoPen 5: Mit dem *NovoPen 5* hält nun endgültig auch die Informationstechnologie Einzug im Insulinpensektor (siehe Abb. 47a-b). Von der Funktion und Bedienung her ident mit dem *NovoPen 4*, verfügt dieser Pen über ein kleines elektronisches Display mit Memory-Funktion. Häufig geben Diabetiker an nicht zu wissen wann genau, wie viel und ob sie überhaupt eine Insulindosis injiziert haben. Die Memory-Funktion erlaubt es dem Patienten durch einen einfachen Blick auf den Pen festzustellen, wann in den letzten zwölf Stunden eine Injektion erfolgt und wie hoch die abgegebene Dosis gewesen ist. Dies erleichtert vor allem Älteren, beruflich stark beschäftigten oder vergesslichen Patienten ihr Diabetesmanagement. Es können ganze Insulineinheiten von 1–60 I.E. eingestellt werden. Die Lebensdauer der Batterie beträgt laut Packungsbeilage 4–5 Jahre.



Abb. 47a-b: NovoPen 5; a in der Seitenansicht, b von hinten mit elektronischem Display und Informationen zur letzten Injektion³¹

NovoPen Echo: Dieser Pen verfügt ebenfalls über eine Memory-Funktion. Es können höchstens 30 I.E. Insulin in Teilschritten von 0,5 I.E. appliziert werden. Dem geringen Insulinbedarf von vor allem Kindern und auch insulinsensitiven Erwachsenen kann so Rechnung getragen werden. Ferner orientiert sich die Farbauswahl an bunten Farben in rot und blau. Die Lebensdauer der Batterie beträgt wie beim *NovoPen 5* 4–5 Jahre. Abbildung 48 zeigt den *NovoPen Echo* in blau mit erkennbaren Dosiszahlen in halben Schritten.

³¹ Fotos vom Autor aufgenommen.



Abb. 48: NovoPen Echo mit eingestellter halber Einheit im Dosisfenster³²

Savvio-Pen: Von Eli Lilly entwickelt, arbeitet der wiederverwendbare *Savvio* Insulinpen wie schon der Großteil der *NovoPen*-Familie mit einem Untersetzungsgetriebe. Auch wenn der detaillierte Ablauf der einzelnen Elemente in ihrer Funktion abweicht, so ist der Ablauf für den Anwender gleich. Ein großes Dosisfenster zeigt Zahlen von 1–60 I.E., die durch einfaches Drehen eingestellt werden können. Zusätzlich hat man auch hier die akustische Bestätigung durch hörbare Klickgeräusche realisiert und eine Abwärtskorrektur ist durch einfaches Drehen in die entgegengesetzte Richtung durchführbar. Der Patient profitiert davon, dass nicht mehr Insulineinheiten abgegeben werden können als sich in der Ampulle befinden. Bei diesem Penmodell werden 3ml Ampullen der Firma Eli Lilly verwendet. Abbildung 49 zeigt den *Savvio-Pen* mit roter Farbe in der Seitenansicht.



Abb. 49: Savvio-Pen von Elli Lilly [210]

Auto-Pen: Die bisher genannten Pens sind ohne Ausnahme manueller Natur. Dies bedeutet, dass sowohl das Einstechen der Nadel in die gewünschte Körperregion, als auch das Abgeben der Dosis per Hand erfolgen muss. Einige wenige Insulinpens greifen hierfür auf einen halbautomatischen Mechanismus zurück und der *Auto-Pen* ist einer von

³² Foto vom Autor aufgenommen.

ihnen. Das Stechen der Nadel erfolgt nach wie vor manuell, die Applikation der Dosis automatisch. Der Grundaufbau des *Auto-Pens* ist dem *NovoPen II* sehr ähnlich, da er mit einem Drehantrieb und einer sich spannenden Torsionsfeder arbeitet. Über eine Ringskala stellt der Anwender die gewünschte Zahl per Drehung nach rechts ein, wodurch gleichzeitig die Feder vorgespannt wird. Aufgrund der unidirektionalen Kupplung ist eine Abwärtskorrektur nicht möglich. Nachdem die Nadel ins subkutane Fettgewebe gestochen wird, erfolgt die Abgabe der Dosis durch Betätigung eines Schiebers. Die Feder entspannt sich, kehrt in ihre ursprüngliche Position zurück und das Insulin wird ausgestoßen. Es können je nach Modell 1–21 oder 2–42 I.E. abgegeben werden. Hergestellt von Owen Mumford werden unter anderem auch Eli Lilly und Sanofi mit diesem Pen beliefert. Abbildung 50 zeigt den *Auto-Pen* in der Seitenansicht.



Abb. 50: Auto-Pen von Owen Mumford [211]

Dia-Pen: Der *Dia-Pen* ist ein vollautomatischer Insulinpen bei dem sowohl das Einstechen der Nadel als auch die Injektion des Insulins, ohne Zutun des Anwenders, zeitlich versetzt ablaufen. Der *Dia-Pen* funktioniert mit einem sogenannten Tothubgetriebe. Bei dieser Bauweise trennt sich während der Dosierungsphase die Kolbenstange vom Kolben und es entsteht ein Abstand dazwischen, der Tothub. Der Nachteil dieser Konstruktion ist das potentielle Zurückweichen des Kolbens. Zur Verwendung wird das Betätigungselement so lange ausgezogen bis es einrastet, im Anschluss wird die gewünschte Dosis durch Drehen gewählt, wobei optische (Dosiszahlen) und akustische (Klickgeräusche) Hilfsmittel vorhanden sind. Der *Dia-Pen* wird dann auf der gewünschten Körperregion platziert und der Mechanismus durch Druck auf den Clip aktiviert. Dies löst primär das Einstechen der Injektionsnadel aus und sekundär die Abgabe der vorgewählten Insulindosis. Um den Pen erneut zu verwenden muss manuell das Dosisfenster auf null zurückgedreht werden. Es können je nach Modell

1–29 oder 2–58 I.E. abgegeben werden. Abbildung 51 zeigt den aktuellen *Dia-Pen* in der Seitenansicht.



Abb. 51: Dia-Pen von Haselmeier [212]

3.2.2 Fertigpens

Fertigpens (disposable insulin pens) bestehen im Gegensatz zu wiederverwendbaren Pens (fast) komplett aus Plastik, werden einsatzbereit in einer Packung mitgeliefert, die Insulinampulle ist bereits eingesetzt, kann nicht getauscht werden und die Pens werden nach Ende des Gebrauchs einfach im Hausmüll entsorgt. Moderne Varianten bestehen aus einem schnell biologisch abbaubaren Kunststoff um dem Umweltschutz Rechnung zu tragen. Das Aussehen mag vielleicht nicht so ansprechend und stabil wirken wie das der wiederverwendbaren Pens, die Genauigkeit der Insulinabgabe, auch bei wiederholtem Fallenlassen, ist dadurch aber nicht beeinträchtigt. Fertigpens werden vor allem von solchen Patienten bevorzugt, die nicht in der Lage sind die Ampulle selbständig zu wechseln oder denen der Aufwand hierfür zu groß ist. Jeder der drei marktführenden Insulinhersteller hat Fertigpens im Sortiment von denen die wichtigsten in Folge kurz portraitiert werden, beginnend mit Abbildung 52, welche den ersten Fertigpen der Welt zeigt.



Abb. 52: NovoLet Fertigpen, der erste seiner Art³³

SoloStar: Der *SoloStar* ist ein Fertipen der Firma Sanofi und wird 2003 zum Patent angemeldet. Der Funktionsmechanismus greift auf ein Untersetzungsgetriebe zurück, das wie beim *NovoPen 1* schon erwähnt, drehende Elemente zwischen dem Betätigungselement und der Kolbenstange enthält. Dadurch ist der Betätigungshub größer als der Kolbenhub, wodurch weniger Kraft nötig ist um die Insulindosis abzugeben. Im Gegensatz zu allen bisher genannten Pens verfügt der *SoloStar* jedoch über keine unidirektionale Kupplung. Sowohl Dosierung als auch Korrekturen werden über Drehen des Betätigungsknopfes durchgeführt, ohne dass die Kolbenstange mitgedreht wird. Ein

³³ Foto von der Firma Novo Nordisk aufgenommen.

großes Sichtfenster zeigt dem Anwender Dosierzahlen von 1–60 I.E. und eine spezielle Mutter im Inneren des Pens verhindert, dass mehr Einheiten eingestellt werden können als in der Ampulle noch verfügbar sind. Der *SoloStar* kommt als Fertigpen bei sämtlichen Insulinpräparaten der Firma Sanofi zum Einsatz, so auch beim neuen *Toujeo*. Dieses Insulin liegt, wie schon unter Punkt 2.3.8 erwähnt, dreifach konzentriert vor, das Volumen der Ampulle beträgt nur noch 1,5ml. Für diese neue Formulierung ist auch der *SoloStar* überarbeitet worden und übertrifft an Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der abgegebenen Dosen den *Flexpen* und den *KwikPen* [157]. Die maximal zu injizierende Menge wird auf 1–80 I.E. angehoben. Abbildung 53a-b zeigt verschiedene Modelle des *SoloStars*.

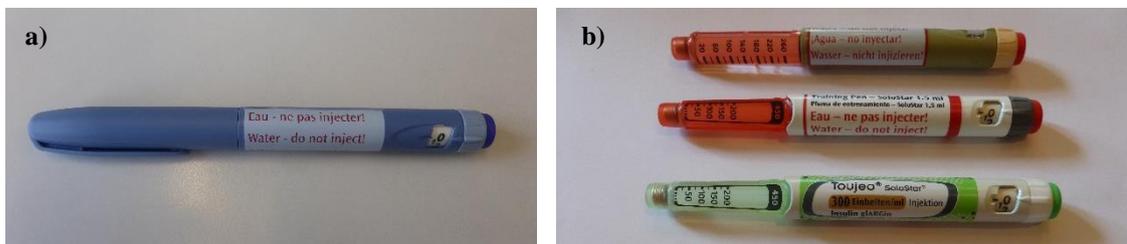


Abb. 53a-b: SoloStar Fertigpen; a ursprüngliches Modell des SoloStar, b aktuelle Modelle. Oben: SoloStar Übungspen (mit Wasser gefüllt) mit 3ml Ampulle. Mitte: SoloStar Übungspen mit 1,5ml Ampulle. Unten: Toujeo SoloStar Fertigpen³⁴

InnoLet: Sämtliche bisherigen Insulinpens haben die typische Form eines Kugelschreibers. Die längliche Konstruktion ist sowohl Tarnungszweck als auch durch die starre, unbiegsame Kolbenstange bedingt. Der *InnoLet* greift ein vollkommen neues Design auf und arbeitet mit einer flexiblen Kolbenstange, welche am Ende des Pens U-förmig verläuft.³⁵ Er ist kürzer, gleichzeitig breiter und arbeitet mit einem Direktantrieb. Seine charakteristische Beschaffenheit erinnert an eine Eieruhr (vgl. Abb. 54a-c). Besonders ältere oder weniger agile Patienten profitieren von der einfachen Handhabung. Der große Dosisregler kann gut mit der Hand gegriffen werden um Insulin in ganzen Einheiten von 1–50 I.E. einzustellen. Drehen der „Eieruhr“ gegen den Uhrzeigersinn erlaubt eine problemfreie Dosiskorrektur, wobei in beiden Richtungen laute

³⁴ Fotos vom Autor aufgenommen.

³⁵ EP 0 909 194 B1, EP 0 991 442 B1

Klickgeräusche ertönen. Nach Abgabe der Dosis springt der Dosisregler auf null zurück. Die für die Injektion praktische Auflagefläche neben der Injektionsnadel dient im selben Augenblick auch als Aufbewahrungsbox für eine Reservekanüle.

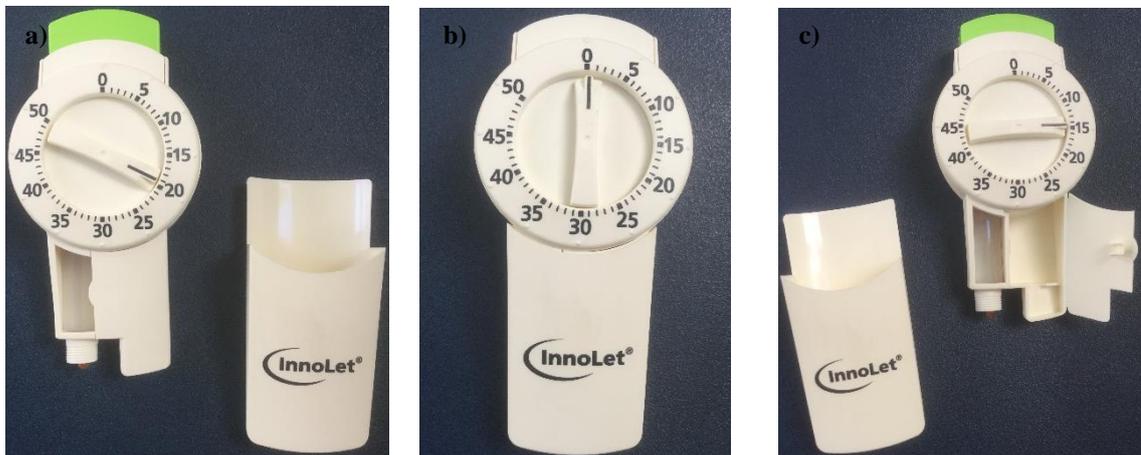


Abb. 54a-c: InnoLet Fertigen; a Pen mit abgenommener Verschlusskappe, b Pen mit aufgesteckter Verschlusskappe, c gut sichtbare, geöffnete Aufbewahrungsbox für eine Reservekanüle des InnoLet³⁶

OptiSet-Pen: Bemerkenswert am *OptiSet-Pen* ist, dass er mit einem Direktantrieb arbeitet. Der Betätigungshub entspricht hier eins zu eins dem Kolbenhub. Die Gesamtbreite des Pens ist dadurch etwas schmaler, die erforderliche Auslösekraft dafür höher. Ebenfalls interessant ist der Rastmechanismus. Durch diesen kann die Kolbenstange nur in eine Richtung verschoben werden, allerdings ist dadurch keine Korrektur einer eingestellten Dosis möglich. Zur exakten Dosierung verfügt der Pen über optische Hilfsmittel. Die Dosierzahlen sind zweifach abgebildet. Zur Dosierung wird die vordere Skala so lange gedreht bis die gewünschte Dosis angezeigt wird. Im Anschluss wird der Betätigungsknopf rausgezogen bis er einrastet. Nun sollte exakt die gleiche Dosisziffer angezeigt werden wie bei der ersten Skala. Ist dies nicht der Fall, ist zu wenig Insulin in der Ampulle. Der *OptiSet* verfügt also über eine ausgeklügelte Restmengenanzeige um Unterdosierungen zu vermeiden. Nach erfolgter Injektion springt der Dosiszeiger wieder auf null zurück. Es können 1–40 I.E. abgegeben werden. Abbildung 55a-b zeigt den *OptiSet-Pen* von Disetronic in der Seitenansicht und die dazugehörigen Pen-kanülen.

³⁶ Fotos von der Firma Novo Nordisk aufgenommen.



Abb. 55: OptiSet Insulinpen; *a* Seitenansicht mit gut erkennbarer zweifacher Dosierungsskala, *b* Pen-Kanülen für OptiPens (von links nach rechts: Äußere Nadelschutzkappe, innere Nadelschutzkappe und 12mm Injektionsnadel)³⁷

KwikPen: Der *KwikPen* stammt aus dem Hause Eli Lilly und ist als Fertigpen konzipiert. Die notwendige Kraft zum Auslösen der Injektion wird durch ein Untersetzungsgetriebe reduziert. Über eine optische Skala kann man, durch herausziehen des Betätigungselements, in ganzen Schritten Insulineinheiten von 1–60 I.E. auswählen. Der Aufbau des Pens macht eine problemlose Abwärtskorrektur möglich. Für die Dosierung muss nach rechts, für die Abwärtskorrektur nach links gedreht werden. Da die Dosisanzeige automatisch nach der Injektion wieder auf die Ausgangsstellung zurückspringt ist keine manuelle Korrektur zwingend. Abbildung 56 zeigt den *KwikPen* in der Seitenansicht.



Abb. 56: KwikPen [213]

FlexPen: Obwohl sich sämtliche Fertigpens der Hersteller im Detailaufbau voneinander unterscheiden, so auch der *FlexPen* von Novo Nordisk, sind der grundsätzliche Betrieb und die Handhabung immer gleich oder zumindest sehr ähnlich. Der *FlexPen* arbeitet mit einem Untersetzungsgetriebe, einer durch Drehung einstellbaren Dosisanzeige von 1–60 I.E. sowie optischen und akustischen Hilfsmitteln. Eine Abwärtskorrektur ist möglich, ein Reset wie beim *Humalog-Pen* hingegen entfällt. Die höhere Genauigkeit und Präzision der abgegebenen Dosis des *FlexPens* gegenüber dem älteren *Humalog-Pen* können in Untersuchungen belegt werden [158]. 2010 hat Novo Nordisk den alten

³⁷ Fotos vom Autor aufgenommen.

FlexPen gegen den neuen *NGFP* (new generation flexpen) getauscht. Bei diesem ist es gelungen die notwendige Kraft zur Auslösung einer Injektion noch einmal um 30% zu reduzieren, was vor allem schwächeren oder älteren Patienten zu Gute kommt [159]. Abbildung 57 zeigt den *FlexPen* in der Seitenansicht.



Abb. 57: FlexPen befüllt mit einer 3ml Insulatard-Patrone (NPH-Insulin)³⁸

FlexTouch: Eingeführt im Jahr 2015, ergänzt der *FlexTouch* den *NGFP* als neuer, überarbeiteter Fertigen. Er ist der einzige am Markt befindliche Pen, bei welchem der Druckknopf zum Auslösen der Dosis sich nicht aus dem Gehäuse herausdreht [160]. Vor allem bei höheren Dosierungen kann dies die Gesamtlänge des Pens um mehr als 2,5cm verlängern und verkompliziert damit den Injektionsvorgang. Auch verwendet der *FlexTouch* einen neuartigen Federmechanismus. Bei diesem wird durch Drehen des Dosierrades eine Feder im Inneren gespannt. Die vorgespannte Feder gibt beim Auslösen der Dosis die Energie wieder ab und reduziert somit die aufzuwendende Kraft des Anwenders. Dieser Mechanismus sorgt für eine immer gleichbleibende, einheitliche Injektion des Insulins. Die Zahlen des Dosierfensters sind anders als beim *FlexPen* nicht weiß auf schwarzem Hintergrund sondern schwarz auf weißem Hintergrund, um sie besser ablesen zu können. Die Verwendungszeit wird von vier auf sechs Wochen nach Erstgebrauch verlängert und die größtmögliche Dosis auf 80 I.E. angehoben. Abbildung 58 zeigt den *FlexTouch* in der Seitenansicht und Abbildung 59a-b zeigt den doch deutlichen Längenunterschied des *FlexTouch* vs. *SoloStar* in Ausgangsposition verglichen mit eingestellter Maximaldosis.

³⁸ Foto vom Autor aufgenommen.



Abb. 58: FlexTouch befüllt mit Insulin degludec³⁹

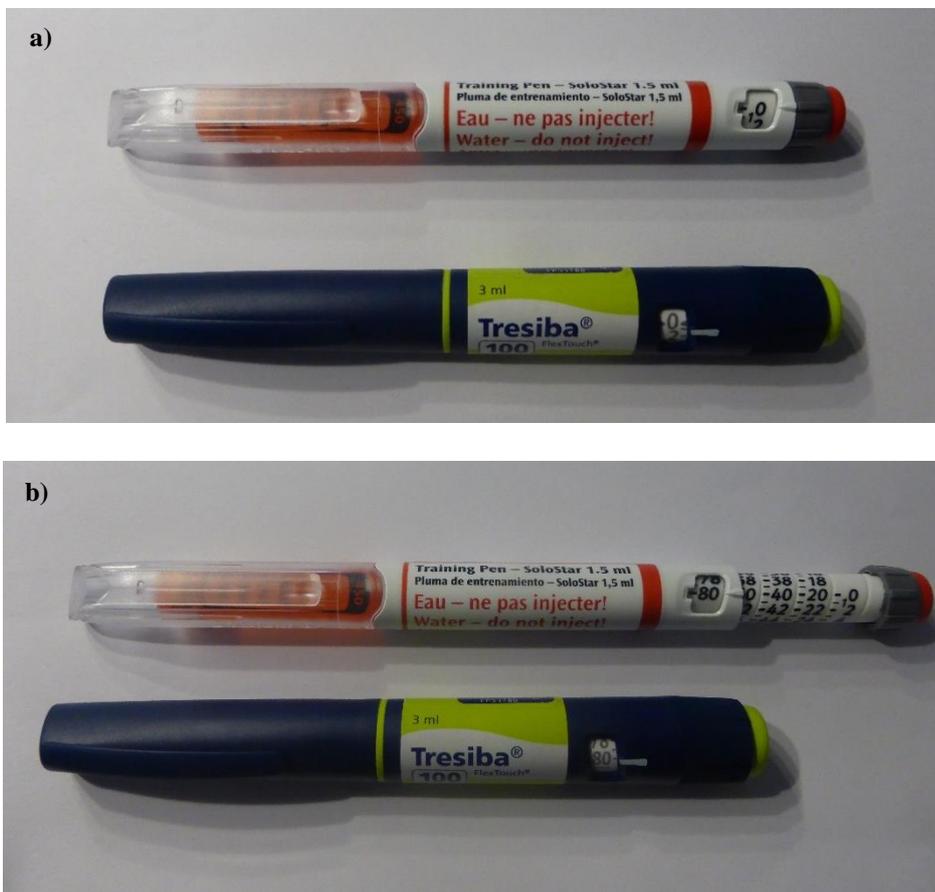


Abb. 59: FlexTouch vs. SoloStar; *a* FlexTouch vs. SoloStar in der Ausgangsposition mit null eingestellten Einheiten, *b* Längenunterschied bei eingestellter Maximaldosis von 80 I.E. Insulin (deutlich zu sehen ist die wendelförmig angeordnete Dosierskala des SoloStar)⁴⁰

³⁹ Foto vom Autor aufgenommen.

⁴⁰ Fotos vom Autor aufgenommen.

3.2.3 Jet-Injektoren

In der Behandlung des IDDM und auch bei fortgeschrittenem NIDDM ist die tägliche subkutane Zufuhr von Insulin unerlässlich. Der regelmäßige Umgang mit Nadeln und Injektionsmaterial wird für die meisten Patienten daher zur Routine. Dennoch gibt es einige wenige Ausnahmen von dieser Regel. Es sind dies Menschen mit einer echten Spritzenphobie/Nadelphobie oder ausgeprägter Angst vor Schmerzen bei einer Injektion mit Nadeln. Bei diesen Individuen leidet die optimale Einstellung des Blutzuckers unter ihrer psychischen Hemmung Spritzen und Insulinpens zu gebrauchen. Die Lösung wird mittels Jet-Injektoren zur Verfügung gestellt. Das sind spezielle Applikationsgeräte mit denen eine nadelfreie, subkutane Injektion von Insulin durchführbar ist.

Das Prinzip der Jet-Injektoren hat sich in den vergangenen Jahrzehnten wenig verändert, alleine die Größe der Systeme verkleinert sich im Laufe der Zeit. 1936 von Lockhart zum Patent angemeldet, wird erstmals 1948 über dessen Erfindung eine detaillierte Beschreibung zur Funktion und Technik veröffentlicht [162]. In dieser wird eine Vorrichtung von der Größe einer Taschenlampe beschrieben, welche mit einem Federdruck von 125 Pounds (= 57kg) gegen eine Art Kolben wirkt. Dieser wird dadurch in eine mit 0,25cc Volumen gefüllte Ampulle gedrückt und bewirkt somit den Ausstoß der Flüssigkeit durch eine schmale Öffnung mit einem Durchmesser von nur 76µm. Dieser Konstruktionsmechanismus führt zu einem Druck im Inneren des Metallgehäuses von 3900 Pounds (= 1769kg) per Square Inch (1 Square Inch = 6,4516cm²). Dies reicht aus gelöste Arzneistoffe aus der Ampulle mit einem hauchdünnen Flüssigkeitsstrahl ins Unterhautfettgewebe zu pressen, ohne die Haut vorher mit einer Kanüle zu durchdringen. Abbildung 60a-b zeigt links den beschriebenen Hypospray-Jet-Injektor in Aktion und rechts den Beweis seiner Effektivität infolge einer Injektion von Röntgenkontrastmittel. Schon damals sind mit diesem System Lokalanästhetika, Ephedrin, Kontrastmittel, Insulin und Penicillin verabreicht worden. Von Nachteil ist das geringe Volumen der Ampulle, um auch größere Mengen injizieren zu können.

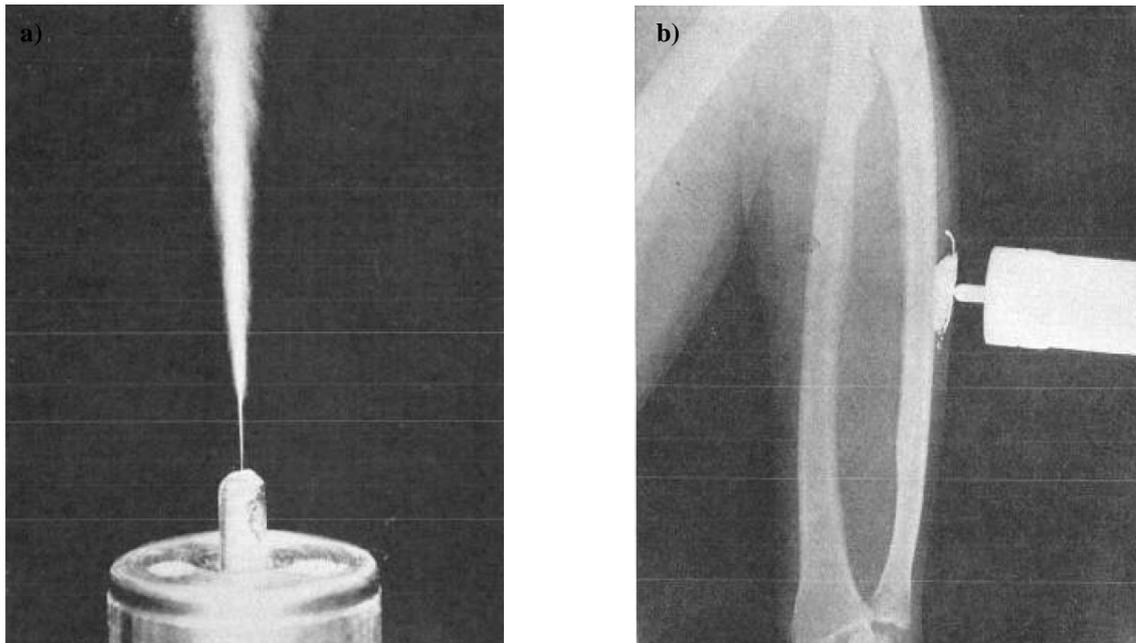


Abb. 60: Hypospray-Jet; a Sprühstoß (10fach vergrößert), b injiziertes Kontrastmittel ist im subkutanen Fettgewebe gut sichtbar [162]

Der Aufbau und die Funktionsweise haben sich seit dieser Zeit kaum verändert. Auch heutige Jet-Injektoren, welche zur Injektion von Insulin zur Verfügung stehen funktionieren mit einem Federmechanismus. Es stehen zurzeit drei verschiedene Systeme zur Auswahl, die alle nicht von der Krankenkasse übernommen und daher privat bezahlt werden müssen. Beim *InsuJet* und auch beim *Medi-Jector Vision* wird die Feder manuell durch Drehung des unteren Gehäuseteils gespannt. Der *Injex* hingegen wird zur Aufbewahrung in eine gesonderte Box gelegt und durch Schließen des Deckels automatisch auf den nächsten Gebrauch vorbereitet. Das Insulin wird mittels unterschiedlicher Adapter aus einer Penfill-Patrone oder einer Durchstechflasche entnommen und in die Injektor spezifischen, sterilen, einzeln verpackten Ampullen transferiert. Alternativ kann man bei einem der Apparate die Patrone auch in einem wiederverwendbaren Insulinpen platzieren, den Adapter aufstecken, die Dosis mittels Pen wählen und in die Ampulle des Injektors abgeben. Alle Injektoren unterscheiden sich in Garantiedauer, Spezifikationen, Anzahl der abgebbaren Injektionen und der Mindest- und Maximalmenge an Insulin, welche appliziert werden kann. Optional kann zusätzlich ein Silikon Aufsatz aufgesteckt werden, durch welchen der ausgeübte Druck auf Bauch/Gesäß besser verteilt wird.

Die Befüllung der Injektoren und die Durchführung einer Injektion werden im Anschluss allgemein skizziert, wogegen der genaue Vorgang von Gerät zu Gerät variiert.

- 1) Hände waschen, Injektor, Insulin (Patrone oder Durchstechflasche), Adapter zur Entnahme und individuelle Ampulle des Injektors bereitlegen
- 2) Adapter auf die Insulinpatrone oder die Durchstechflasche aufbringen, individuelle Ampulle aufstecken und festschrauben bis ein Klickgeräusch hörbar ist
- 3) Patrone/Durchstechflasche mit dem Adapter auf den Kopf drehen und Insulin durch Zurückziehen der Kolbenstange in der gewünschten Dosis entnehmen
- 4) Ampulle in den Injektor drehen
- 5) exakte Dosis durch Drehen des Gehäuses festlegen und Injektor entsichern
- 6) Vorderseite des Injektors ins Gesäß oder in den Bauch drücken
- 7) Applikation erfolgt entweder automatisch oder manuell
- 8) kurze Zeit warten um sicher zu gehen, dass die gesamte Dosis abgegeben wird
- 9) Ampulle verwerfen (variabel) und Injektor am vorgesehenen Ort bis zum nächsten Gebrauch deponieren

Aufgrund des Applikationsprinzips unterscheidet sich diese Form der Verabfolgung des Insulins von jener mit einem Insulinpen oder einer Spritze. Der hohe Druck bedingt eine konische, trichterähnliche Verteilung des Insulins in einem größeren Bereich der Subkutis wohingegen mit einer Kanüle eine räumlich nur begrenzte Ausdehnung erfolgt. Gefäße, Nerven, Zellen und andere strukturelle Bestandteile der Haut werden hierbei nicht beschädigt oder in ihrer Funktion beeinträchtigt, da die injizierte Flüssigkeit den Weg des geringsten Widerstandes nimmt. Abbildung 61 zeigt den Unterschied in der Verteilung des Insulins bei Nadelinjektion und Jet-Injektion.

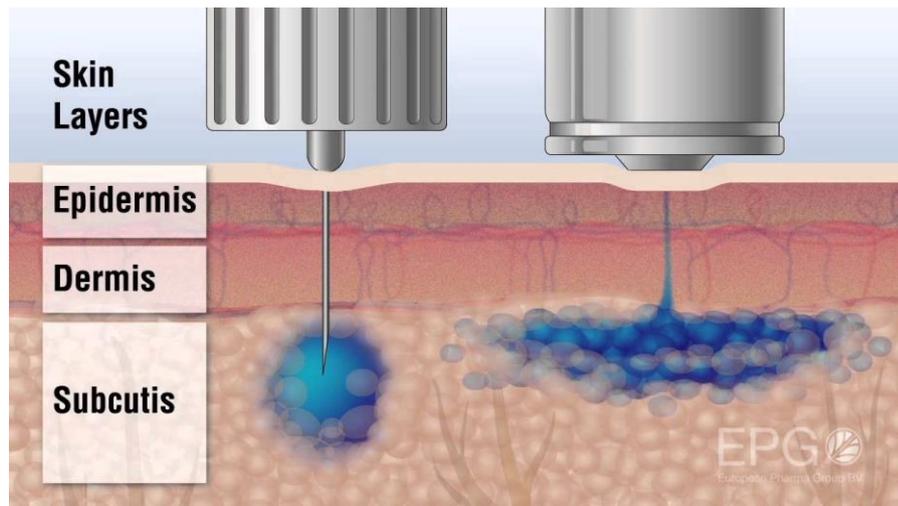


Abb. 61: Insulinverteilung bei Nadel- vs. Jet-Injektion [163]

Die vergrößerte Oberfläche bedingt ein verändertes pharmakologisches Profil [164]. Es werden schnellere Plasmaspitzenwerte erreicht und die Wirkung setzt früher ein als bei mit Nadeln appliziertem Insulin. Dies kann in verbesserten postprandialen Glukosewerten, verringertem Gewicht, verminderten Insulinverbrauch und besseren HbA1c-Werten resultieren [165–168]. Abbildung 62 vergleicht die Plasmakonzentrationen je nach Injektionsart und stellt dem die Reduzierung der Blutglukose gegenüber.

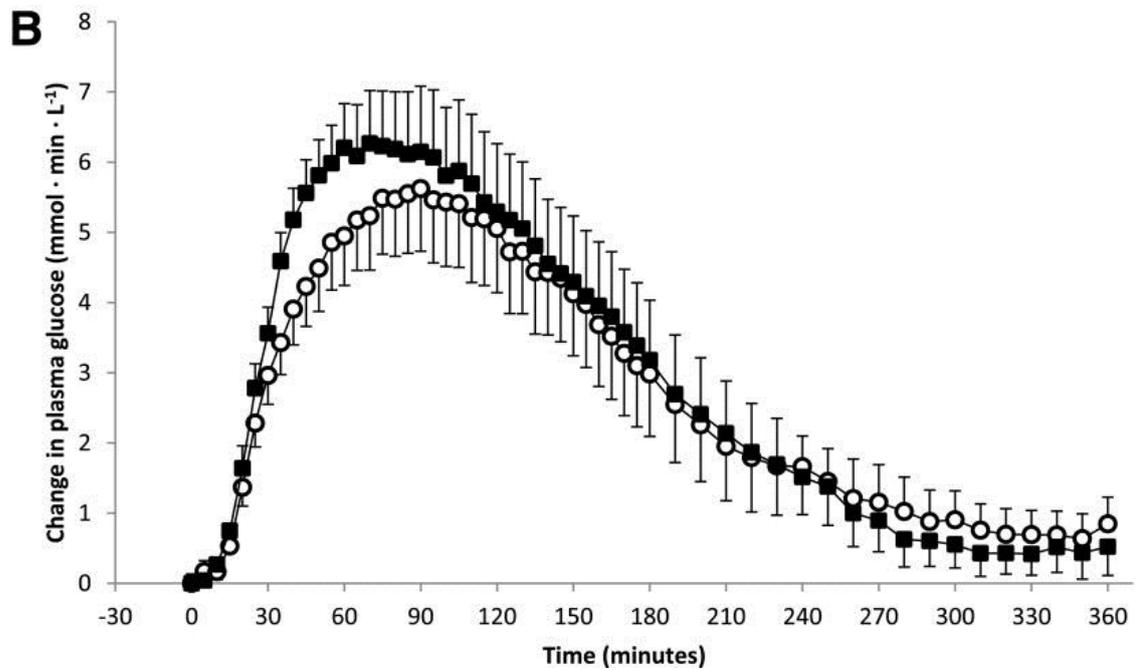
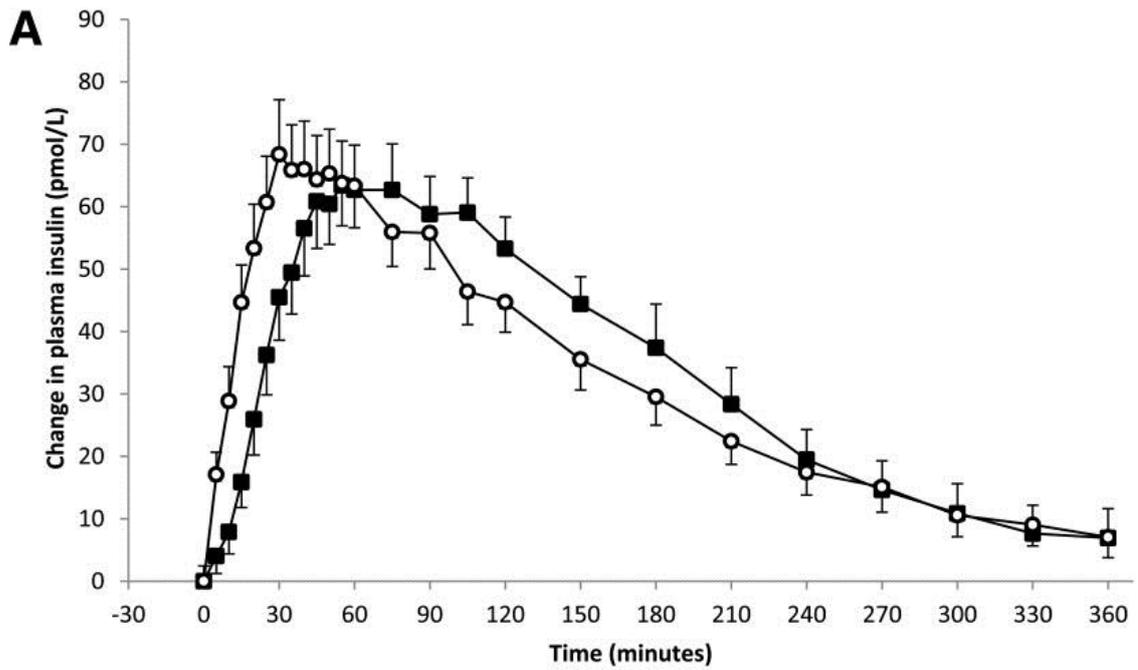


Abb. 62: A Plasmainsulinspiegel, B Plasmaglukosespiegel bei Pen vs. Jet-Injektor [166]

Vorteile der Jet-Injektion:

- +) benötigt keine Kanüle, daher gut geeignet für Patienten mit Nadelphobie
- +) schnellere Resorption von Insulin verglichen mit Pen-Injektion
- +) möglicherweise Verringerung postprandialer Spitzenwerte und des Insulinverbrauchs

Nachteile der Jet-Injektion:

-) höhere Kosten (wird nicht von der Krankenkasse übernommen)
-) komplizierter in der Handhabung als klassische Spritze/Pen
-) größer und unhandlicher als Insulinpen
-) Dosislimitation je nach Gerät zwischen maximal 30–40 I.E.
-) minimale Dosis liegt bei rund 5 I.E. (ungeeignet für ICT)

Die gewünschte Schmerzfreiheit kann nichtdestotrotz auch bei dieser Art der Darreichung nicht gewährleistet werden. Ein Stechen, ein Brennen oder ein Ziehen an der Injektionsstelle sind auch hier nicht auszuschließen. Dennoch stellt diese Sonderform in der Diabetestherapie für einige ausgewählte Patienten sicherlich eine Bereicherung dar und sollte dementsprechend bei denselben angesprochen werden, um einer Ablehnung der Insulintherapie mit den entsprechenden Folgen entgegen zu wirken.

Die Abbildungen 63–65 zeigen die drei verfügbaren Jet-Injektoren im Detail.



Abb. 63: Injex-Injektor [214]



Abb. 64: InsuJet-Injektor [215]



Abb. 65: Medi-Jector Vision [216]

3.2.4 Penzubehör und korrekte Handhabung des Pens

Die Kenntnis und der Umgang mit sterilen Materialien sowie die Auswahl der richtigen Injektionsstelle und Pflege derselben, bedürfen einer regelmäßigen Kontrolle durch den Patienten, aber auch durch das behandelnde Diabetes-Team. Inhalt einer validierten Patientenschulung ist deswegen auch immer die korrekte Handhabung des Insulinpens, der vorgefertigten Insulinpatronen bzw. der Durchstechflaschen, der benötigten Kanülen für den Pen, die Überprüfung und Schonung der Injektionsstelle sowie der korrekt ausgeführte Applikationsvorgang. Genau diese angesprochenen Punkte werden in der Folge näher besprochen und (soweit von Belangen) auf die technischen Aspekte näher eingegangen.

Ampullen und Durchstechflaschen: Seit geraumer Zeit haben sich vorgefertigte Insulinampullen und Durchstechflaschen durchgesetzt, die vom Patienten auf Rezept in der Apotheke bezogen werden können. Die Ampullen selbst besitzen einen standardisierten Innendurchmesser von 9mm, bestehen aus einem durchsichtigen Glas- oder Kunststoffzylinder, einem integrierten Kolben und einer Durchstechmembran aus Gummi oder ebenfalls Kunststoff. Abbildung 66a-c zeigt eine handelsübliche Insulinpatrone von oben mit gut sichtbarer Durchstechmembran, von der Seite mit schon zur Hälfte in der Patrone befindlichen, gerippten Kolben und Insulin, wie auch von unten mit leicht erkennbarer Kolbenrückseite auf welche der Stempel der Kolbenstange wirkt. Ebenfalls in der Seitenansicht gut zu sehen ist das Gewinde zum Aufschrauben der Einwegkanülen. Die sterilen Ampullen werden befüllt, in Plastik verpackt und kommen in einer Kartonschachtel gebrauchsfertig in den Handel.



Abb. 66a-c: Handelsübliche Insulinampulle; a Durchstechmembran, b Seitenansicht mit Gummikolben und Gewinde, c Ampullenrückseite⁴¹

Die erforderliche Kraft zum injizieren des Insulins mittels Pen ist sehr gering und bewegt sich im Bereich von etwa 10 Newton. Damit ist sie circa halb so groß wie die in der europäischen Norm für Insulinpens vorgeschriebene Höchstkraft von 20 Newton. Für den Kraftaufwand spielen Haft- und Gleitreibung eine wichtige Rolle. Wird der Kolben aus der Ruhephase heraus bewegt spricht man von Haftreibung, auf einen bereits in Bewegung befindlichen Kolben wirkt die Gleitreibung. Mit der Verwendung von Glas- oder Kunststoffampullen wird das Ausmaß der Haftreibung auf ein akzeptables Minimum reduziert. Zur Senkung der Gleitreibung wird die Ampulle, je nach Hersteller, mit diversen Gleitmitteln auf Silikonölbasis beschichtet. Zum Einsatz kommen Polyalkylsiloxane, quervernetzte und nichtquervernetzte Silikonöle, Block- oder Pfropfpolymere, segmentierte Copolymere und solche Substanzen, welche auf der Oberfläche laminare Strukturen bilden.⁴² Gemeinsam haben diese Stoffe, dass sie einen flüssigkeitsdichten Reibungskontakt bilden und damit die notwendige Gleitkraft vermindern. Spraypolymerisation, Tauch- und Spraybeschichtung sind nur einige der Möglichkeiten zur Beschichtung von Ampullen.

Wie bereits erwähnt können auch mit Insulin befüllte Durchstechflaschen nach wie vor bezogen werden. Sie werden von den wenigen Patienten gebraucht die immer noch Fertigspritzen verwenden, kommen aber auch im Krankenhaus zum Einsatz und finden vor allem bei der Pumpentherapie Anwendung. Durchstechflaschen bestehen aus einem Glasgefäß, welches sich nach oben hin verjüngt und mit einer Durchstechmembran

⁴¹ Fotos vom Autor aufgenommen.

⁴² EP 1 060 030 B1

abschließt. Vor dem Erstgebrauch ist diese von einer Schutzkappe aus Plastik bedeckt, wodurch Manipulation und Verunreinigung ausgeschlossen werden können. Ist diese Plastikkappe beschädigt oder fehlt, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden. Abbildung 67 zeigt links eine solche Durchstechflasche mit ordnungsgemäßer Schutzkappe und rechts dieselbe Flasche von oben, mit abgenommener Kappe und gut sichtbarer Durchstechmembran.

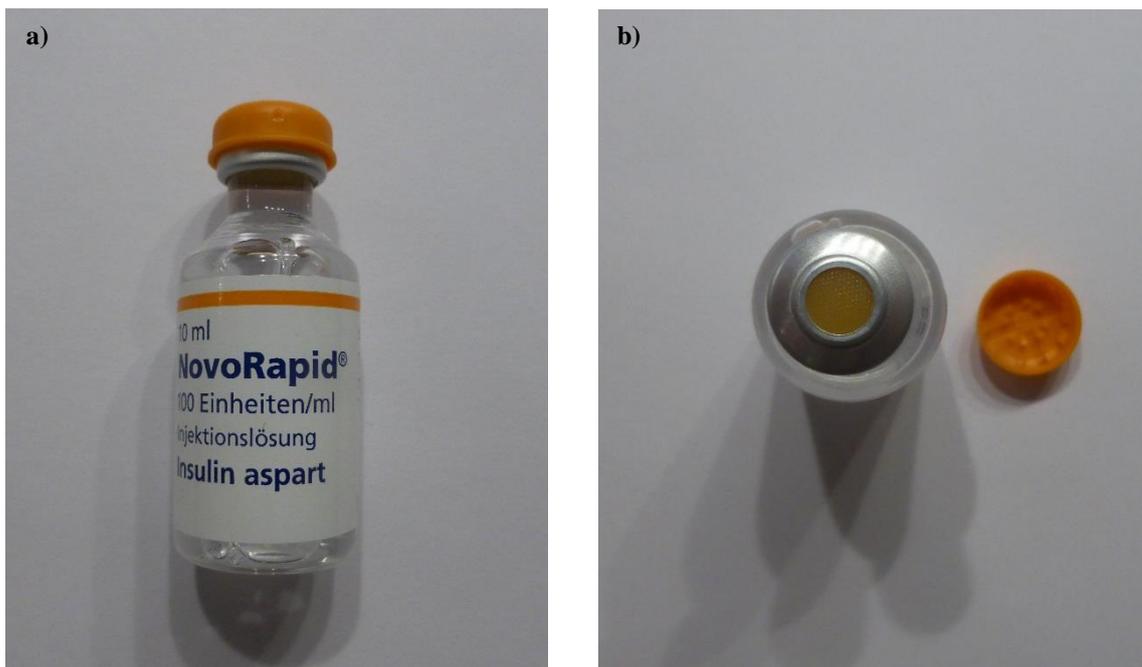


Abb. 67: Handelsübliche Durchstechflasche für Insulin; *a* Seitenansicht mit ordnungsgemäßer Schutzkappe, *b* Draufsicht mit abgenommener Kappe und gut sichtbarer Durchstechmembran⁴³

Da das Durchstechen und die Entnahme von Insulin mit Fertigspritzen auch aus Penfill-Patronen ohne weiteres möglich sind, obliegt es dem Patienten welche Darreichungsform er favorisiert.

⁴³ Fotos vom Auto aufgenommen.

Kanülen: Kanülen, auch Injektionsnadeln oder Hohladeln genannt, sind aus Metall gefertigte, hohle, an der Spitze geschliffene Röhren durch welche Flüssigkeiten ins Gewebe eingebracht werden können. Die abgeflachte Spitze erleichtert das Eindringen durch die Haut und schmälert den Einstechschmerz. Unterstützt wird dieser Effekt durch eine Silikonölbeschichtung, welche die Reibung zusätzlich mindert. Die Kanülen unterscheiden sich in ihrer Länge und Weite. Abgesehen von Fertigspritzen mit einer minimalen Kanülenlänge von 8mm kommen Pen-Kanülen mit einer Länge von 4, 5, 6, 8 und 12 Millimeter Länge in einer Stückzahl von 100 Stück je Packung in den Handel. Abbildung 68a-b zeigt Pen-Kanülen verschiedener Hersteller geschlossen und geöffnet in den Längen 5, 6 und 8 Millimeter.



Abb. 68a-b: Pen-Kanülenlänge; *a* verschlossene Pen-Kanülen, *b* geöffnete Pen-Kanülen; von links nach rechts: 8mm, 8mm, 6mm und 5mm Nadellänge⁴⁴

⁴⁴ Fotos vom Autor aufgenommen.

Der Außendurchmesser einer Kanüle wird in Gauge (G) angegeben. Dieser Wert entstammt ursprünglich der amerikanischen Einheit für Drähte und ist umso größer je feiner die Nadel ist. Wie in Abbildung 69a-b ersichtlich besteht eine Pen-Kanüle aus einem Papiersiegel, einem Nadelhalter mit eingeschweißter, beidseitig geschliffener Hohnadel, einer inneren und einer äußeren Nadelschutzkappe.



Abb. 69a-b: Pen-Kanüle; a von links nach rechts: Geschlossene Kanüle, äußere Nadelschutzkappe, innere Nadelschutzkappe, Nadelhalter mit eingeschweißter Kanüle und Papiersiegel, b gut erkennbare Hohnadel der Innenseite zum Durchstechen der Membran einer Insulinpatrone⁴⁵

Sämtliche Pen-Kanülen sind als Einwegartikel gekennzeichnet und müssen nach dem Gebrauch entsorgt werden. Dies verhindert zum einen ein Eindringen von Bakterien, Viren, Luft oder anderen Verunreinigungen in die Ampulle, was zu unvorhersehbaren Wirkungsschwankungen führen kann. Zum anderen wird dadurch Gewebsverletzungen, Lipodystrophien und Atrophien vorgebeugt. Trotz hochwertiger Qualität wird schon bei einmaligen Gebrauch die Schutzbeschichtung nahezu vollständig entfernt und die Nadelspitze stark verformt (vgl. Abb. 70). Mikroverletzungen im Fettgewebe führen zu blauen Flecken und Verhärtungen. Die beschädigte Nadel verliert ihre Sterilität und Gewebsreste lagern sich im Inneren ab, weswegen das Infektionsrisiko steigt. Noch im Hohlraum befindliches Insulin kann auskristallisieren und eine Verstopfung oder Unterdosierung zum Resultat haben.

⁴⁵ Fotos vom Autor aufgenommen.



Abb. 70: Neue und wiederverwendete Pen-Kanülen im Vergleich [169]

Wie bereits angesprochen gibt es Kanülen in verschiedenen Längen. Der Druck mit dem Insulin durch den Hohlraum befördert wird, verändert sich beim Durchtritt durch die auftretende Reibung an der Kanülenwand. Dieser Effekt kommt umso mehr zum Tragen je länger die Kanüle ist und kann dazu führen, dass der Ausgangsdruck niedriger wird als der Gegendruck vom Gewebe. In einer vorgegebenen Zeit kann dann nicht die gesamte Insulindosis injiziert werden, sondern nur ein Teil davon. Die Verringerung des G-Wertes und die Verkürzung der Gesamtlänge können dem entgegenwirken, wobei ein kleinerer G-Wert mehr Schmerzen (größerer Außendurchmesser) verursacht und die kleinste Kanülenlänge 4mm (Mindestlänge zum Erreichen des subkutanen Gewebes) beträgt. Praktisch bedeutet das: Je länger die Kanüle, desto länger sollte auch die Zeit sein in der diese unter der Haut belassen wird um die gesamte Dosis zu applizieren.

Die Injektion des Insulins hat in das Unterhautfettgewebe zu erfolgen. Die Auswahl der richtigen Kanülenlänge hängt individuell vom BMI des Patienten, seiner Hautdicke, der Dicke der Subkutis und dem Injektionsort ab und sollte im Laufe der Therapie angepasst werden. Abbildung 71 zeigt schematisch die korrekte Auswahl der Nadellänge.

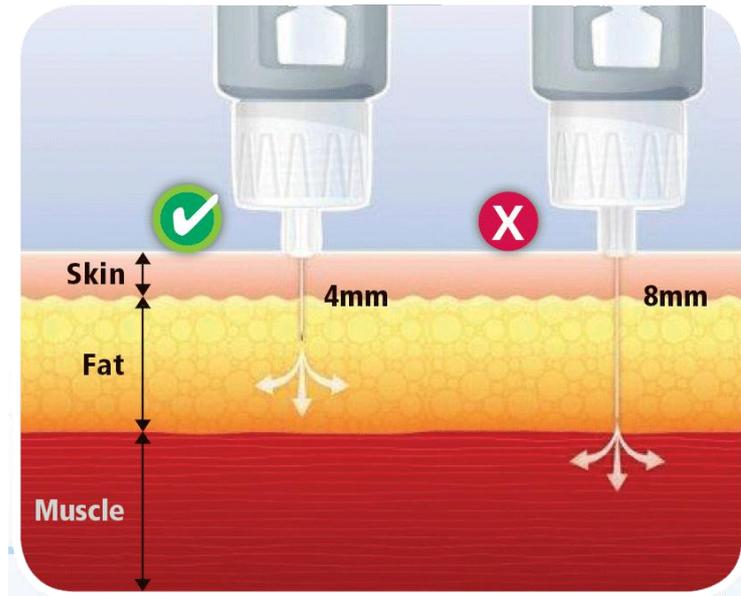


Abb. 71: Korrekte Auswahl der Nadellänge [171]

Studien mit Ultraschallmessung bestätigen die variable Hautdicke und die Dicke des Unterhautfettgewebes in Abhängigkeit vom Geschlecht, BMI und der Körperregion [170], wobei Frauen im Allgemeinen eine dickere Subkutis haben und es keine Unterschiede in den Altersgruppen gibt. In dieser Untersuchung wird bei senkrechter (90°) Injektion mit 4 und 5 Millimeter Nadeln das subkutane Gewebe optimal erreicht mit folglich normaler Insulinresorption, bei 6mm Nadeln die Muskelfaszie mit potentielltem Einstichschmerz und bei 8mm Nadeln erfolgt bereits eine intramuskuläre Injektion mit zu schneller Resorption des Insulins und ebenfalls eventuell auftretendem Einstichschmerz. Gemessen wird am Oberschenkel eines Mannes mit BMI von 25,2kg/m². Es lässt sich schlussfolgern, dass nur ausgewählte Patientengruppen von einer längeren Kanüle (≥8mm) profitieren. Beim Durchschnittspatienten hingegen wird mit 4–6mm langen Kanülen das subkutane Fettgewebe optimal erreicht, oder es wird alternativ eine Hautfalte gebildet bzw. im Winkel von 45° gespritzt.

Einflussfaktoren auf die Resorption - Auswahl der Injektionsstelle: Für die subkutane Injektion von Insulin bieten sich Körperregionen mit ausreichend dickem subkutanem Fettgewebe an. Es sind dies die Bauchregion, das Gesäß, der Oberschenkel und der Oberarm (vgl. Abb. 72).

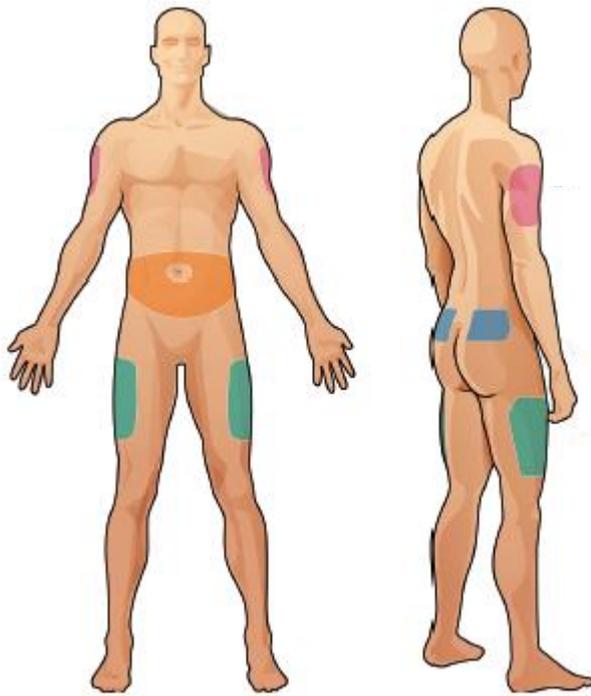


Abb. 72: Bevorzugte und erprobte Injektionsbereiche nach [172]

Diese Bereiche weisen variable Resorptionszeiten für Insulin auf, die in der Therapie gleichwohl genutzt werden können. Die Resorption von Insulin gelingt aus dem Bauchbereich am raschesten, gefolgt vom Oberarm, dem Oberschenkel und dem Gesäß. Häufig wird deshalb empfohlen Verzögerungsinsulin in den Oberschenkel oder das Gesäß und kurzwirksames in den Bauch oder den Oberarm zu injizieren. Bei modernen kurzwirksamen Insulinanaloga konnte keine Wirkvariabilität in Abhängigkeit vom Injektionsort beobachtet werden. Die intramuskuläre Gabe von langwirksamen Analogsubstanzen sollte wegen des Risikos von Unterzuckerungen hingegen vermieden werden. Die regelmäßige optische und haptische Kontrolle der Injektionsstellen und der Wechsel derselben nach einem festgelegten Rhythmus sind wichtig, um unvorhersehbaren Wirkungsschwankungen vorzubeugen. Das Abtasten und aufmerksame Begutachten der Injektionsstelle vor jeder Injektion sind daher wichtiger Teil der Therapie. Krankenhäuser und Pflegeheime verfügen deshalb zusätzlich über Injektionsschablonen, die vom Personal aufgelegt werden können.

Einflussfaktoren auf die Resorption – Muskularbeit: Die körperliche Betätigung, unabhängig ob sportlicher oder beruflicher Natur, führt zu einer verstärkten Durchblutung und Aktivität des Gewebes. Schon seit langem ist bekannt, dass dieser Effekt der Muskularbeit zu einer beschleunigten Insulinresorption aus dem subkutanen Fettgewebe führt, insbesondere wenn die körperliche Tätigkeit kurz nach der Substitution stattfindet. Die früher häufig gegebene Empfehlung die Injektionsstelle in eine Körperregion zu verlegen die nicht direkt an der Muskularbeit mitwirkt, ist veraltet und wird nicht mehr empfohlen. Vielmehr sollte vor einer geplanten sportlichen Betätigung, in Abhängigkeit von der Dauer und Intensität, die Insulindosis reduziert (vor allem das Basalinsulin) und/oder vermehrt Kohlenhydrate zugeführt werden. Die Kontrolle des Blutzuckers gibt dem Patienten die Chance frühzeitig auf Unterzuckerungen zu reagieren und diesen vorzubeugen.

Einflussfaktoren auf die Resorption – Massageeffekt: Die Massage der Injektionsstelle kurz nach der Applikation von Insulin steigert die Aufnahme in die Blutbahn und damit den blutzuckersenkenden Effekt [173]. Die Einfachheit der Technik um die Wirkung zu beschleunigen kann ohne Probleme in der Praxis genutzt werden, um postprandialen Blutzuckerspitzen vorzubeugen und die Einstellung zu optimieren. Eine bessere Verteilung des Insulins im subkutanen Depot scheint jedoch nicht der Grund für diese Beobachtung zu sein [174]. Vielleicht beruht die beschleunigte Wirkung auf einer verbesserten lokalen Durchblutung oder Erwärmung der Haut.

Einflussfaktoren auf die Resorption – Temperatur: Auch die Temperatur hat einen nicht unwesentlichen Einfluss auf die Wirkgeschwindigkeit von Insulin. Während warme Temperaturen, besonders im Bereich der Injektionsstelle, in einer schnelleren Wirkung resultieren kommt es durch Kälte zu einer Verzögerung [173]. Dabei ist es anscheinend egal ob durch direkte Sonneneinstrahlung, Wärmeflaschen, heiße Bäder oder Thermenbesuche bedingt, als auch hinsichtlich etwaiger entgegengesetzter Temperatureinflüsse. Nicht zuletzt sollte deswegen der Patient darauf aufmerksam gemacht werden, um seine Einstellung nicht zu gefährden und Hypoglykämien zu vermeiden.

Nicht unerwähnt bleiben darf, dass diese Art der beschleunigten Insulinwirkung bereits in der Therapie des Diabetes im Einsatz ist. Das *InsuPad* besteht aus mehreren Komponenten: Einer wasserfesten Halterung die mittels Pflaster auf die Haut geklebt wird und dort einen Tag lang haften bleibt, einem wiederverwendbaren Wärmeelement mit Temperaturfühler und Akku, welches an der Halterung befestigt wird und einem Ladegerät mit Netzteil. Die Ladedauer beträgt etwa 1,5 Stunden und das Umschalten von rote auf grüne Lichter signalisiert dem Anwender wann sein *InsuPad* fertig geladen ist. Das Wärmeelement erwärmt die darunter liegende Haut auf eine bestimmte Temperatur auf der diese dann gehalten wird. Muss Insulin appliziert werden, öffnet man mit einem Hebelmechanismus das Element wie eine Art Tür, spritzt das Insulin und schließt das Wärmeelement wieder. Abbildung 73 zeigt dieses neuartige Konzept.



Abb. 73: InsuPad mit sichtbarem Wärmeelement, Halterung und Pflaster (die punktierten Kreise stellen das Schema der Injektionsstellen dar [175])

Mehrere unabhängige Studien belegen den rascheren Wirkungseintritt und die Senkung postprandialer Blutzuckerspitzen [176, 177]. Auch Patienten mit schnell wirksamen Analoginsulinen können von dieser neuen Technik profitieren und ihre glykämische Einstellung verbessern. Dieses System stellt vor allem für solche Patienten eine Bereicherung dar, die mit starken Blutzuckeranstiegen nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten zu kämpfen haben, berufsbedingt aber keinen Spritz-Ess-Abstand einhalten können.

Korrekt ausgeführte Insulinapplikation mit einem wiederverwendbaren Pen: Die Insulinapplikation mit einem Pen ist die häufigste und umfasst in ihrer Gesamtheit auch die korrekte Bedienung eines Fertigpens. Das richtige Vorgehen wird nicht nur zu Beginn vom Diabetologen geschult, sondern sollte in weiterer Folge immer und immer wieder auch vom behandelnden Diabetes-Team, dem Hausarzt und nicht zuletzt dem Patienten selbst überprüft werden. Es beinhaltet mehrere Punkte die nach einiger Zeit in Fleisch und Blut übergehen und zur Gewohnheit werden. Nichts desto trotz schadet es nicht diese zu wiederholen und auch dem diabetischen Leser dieser Arbeit wird womöglich der ein oder andere Punkt ins Auge stechen, dem er in der Vergangenheit nicht so viel Beachtung geschenkt hat.

- 1) Hände waschen, sämtliches Material vorbereiten und Kontrolle der geplanten Injektionsstelle
- 2) Insulin vorbereiten, bei Verwendung von NPH-Insulin dieses vorschriftsmäßig durchmischen, kontrollieren ob man das richtige Insulin bereitgestellt hat (optional: Wechsel der Insulinpatrone)
- 3) Schutzpapier von Nadelkappe abziehen und diese auf den Insulinpen aufstecken
- 4) Pen vorschriftsgemäß entlüften
- 5) Dosis durch Drehen des Dosierungsrades einstellen
- 6) Insulin langsam und gleichmäßig im richtigen Winkel injizieren und 5–10 Sekunden warten bevor man die Nadel wieder rauszieht (damit die gesamte Dosis appliziert wird)
- 7) Nadel mit äußerer Nadelschutzkappe abnehmen und entsorgen
- 8) Pen bis zur nächsten Verwendung korrekt lagern (nicht direkter Sonneneinstrahlung und Temperaturen >30 Grad aussetzen)

Da es mitunter schwierig ist sich diese Aufzählung bildlich vorzustellen und den genauen Ablauf zu verstehen, folgt mit Abbildung 74a-t⁴⁶ eine Bilderreihe der Insulinapplikation mit einem Pen, in welcher der eben beschriebene Hergang Punkt für Punkt dargestellt ist. Abbildung 75a-c⁴⁷ geht genauer auf den korrekten Mischvorgang bei NPH-Insulin ein.

⁴⁶ Fotos vom Autor aufgenommen.

⁴⁷ Fotos vom Autor aufgenommen.

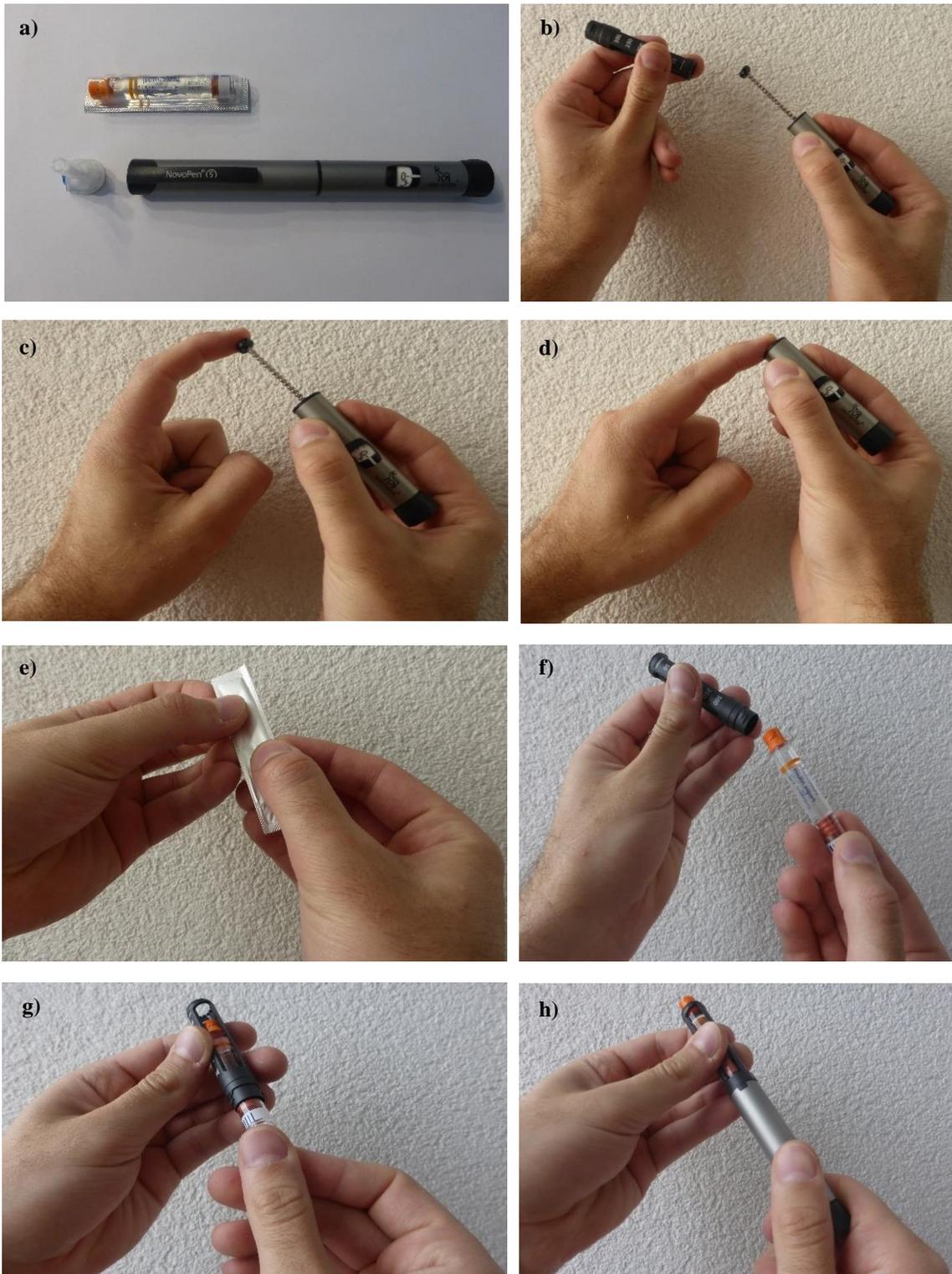


Abb. 74a-h: Insulinapplikation mit einem Pen; *a* Hände waschen, Materialien vorbereiten und Injektionsstelle prüfen, *b* Gehäuse und Ampullenhalter auseinandernehmen (gut sichtbare Kolbenstange), *c* Kolbenstange durch Druck in die Ausgangsposition bringen, *d* Ausgangsposition erreicht, *e* neue Patrone entnehmen, *f* richtige Öffnung des Ampullenhalters zur Patrone drehen, *g* Patrone in den Ampullenhalter schieben, *h* Ampullenhalter wieder mit Gehäuse verbinden. Anmerkung: Bei Fertigpens entfallen diese Punkte

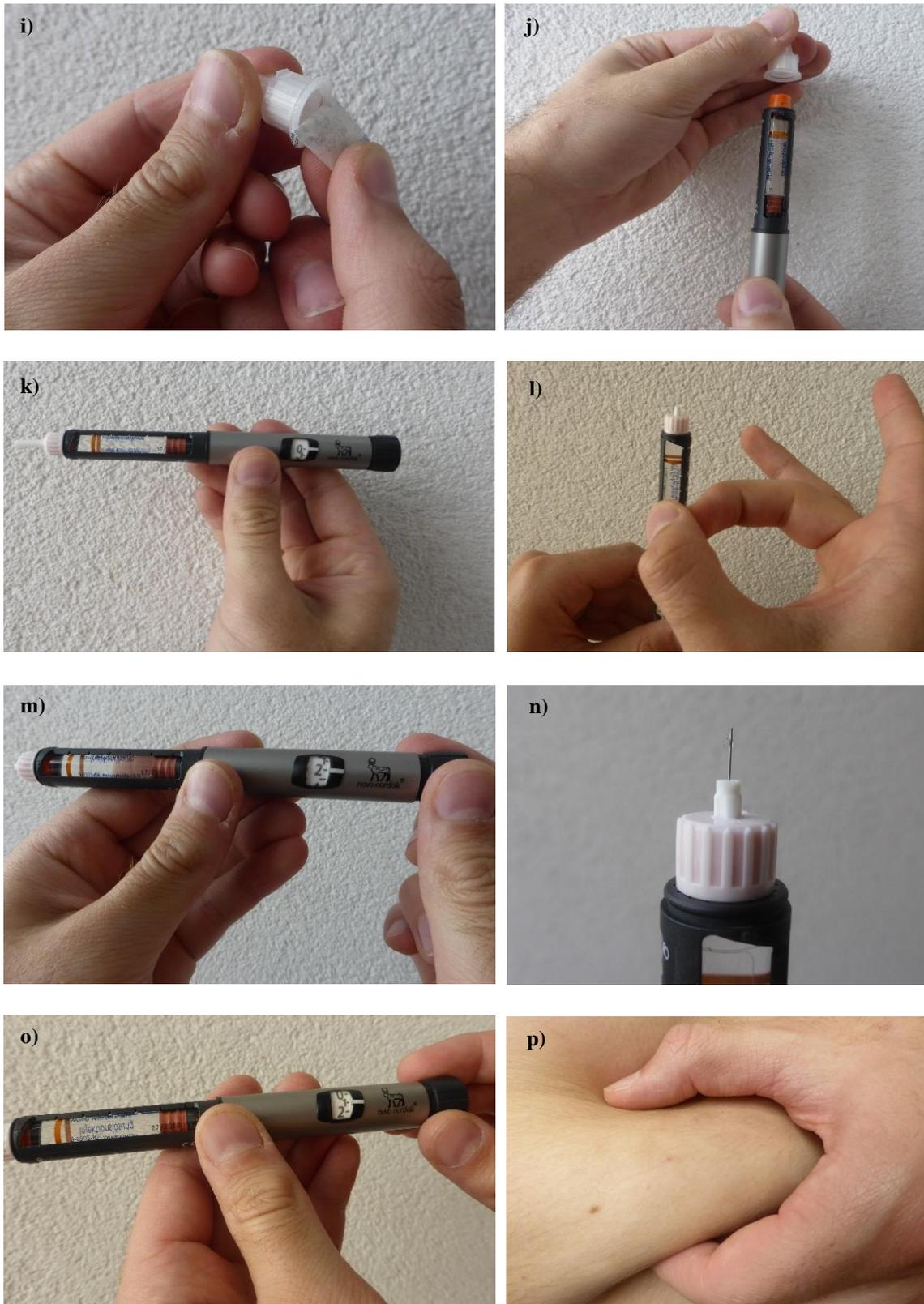


Abb. 74i-p: Insulinapplikation mit einem Pen; *i* Papiersiegel von neuer Pen-Kanüle entfernen, *j* Kanüle auf Pen aufschrauben, *k* Kanüle korrekt aufgeschraubt, *l* zum Entlüften Luftblasen durch Schnipsen nach oben befördern, *m* 2 I.E. einstellen, *n* Dosis abgeben, aus Nadelspitze sollten wie ersichtlich Luftblasen und Insulin (Tropfen) entweichen, *o* erforderliche Dosis einstellen (hier 1 I.E.), *p* Hautfalte bilden (optional)

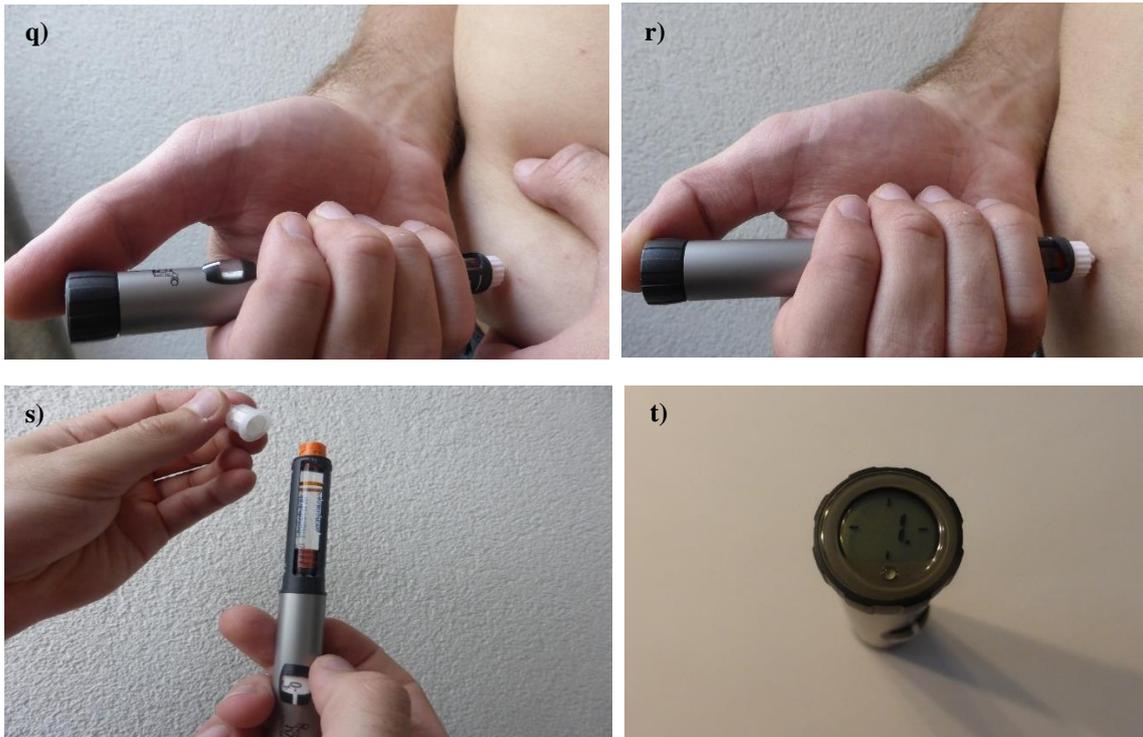


Abb. 74q-t: Insulinapplikation mit einem Pen; *q* Injektion mit Hautfalte im 90 Grad Winkel (5–10 Sekunden nach Dosisabgabe warten), *r* Injektion ohne Hautfalte im 90 Grad Winkel (5–10 Sekunden nach Dosisabgabe warten), *s* nach erfolgter Injektion äußere Nadelschutzkappe erneut aufstecken, durch Drehen die Kanüle entfernen und entsorgen, *t* bei elektronischen Pens kann danach kontrolliert werden wann und wieviel Insulin abgegeben worden ist (optional; hier 1 I.E. vor weniger als einer Stunde)

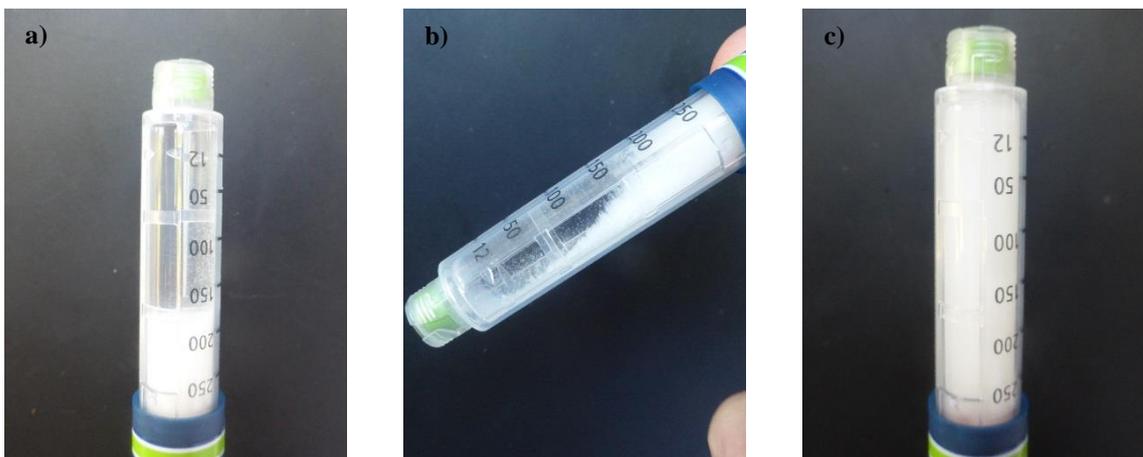


Abb. 75a-c: Korrektes Durchmischen von NPH-Insulin; *a* ungemischte Ampulle mit gut sichtbarer Trübung in der unteren Hälfte, *b* korrektes Durchmischen (Ampulle und Fertigpen: 20x langsam auf den Kopf stellen. Durchstechflasche: Vorsichtig rollen), *c* durchmischte Ampulle, fertig zur Applikation

3.3 Sonderformen der Insulinapplikation

Die subkutane Gabe von Insulin ist damals wie heute die beste und sicherste Form Insulin ambulant zuzuführen. Die jahrelange Erfahrung, die gute Vorhersehbarkeit der Wirkung und die Reduktion des HbA1c-Wertes inklusive der Spätfolgen sprechen für sich. Gleichwohl ist die Handhabung eines Pens ungleich schwieriger als das Schlucken einer Tablette und setzt regelmäßige Schulung voraus. Auch gibt es Patienten die eine subkutane Insulinsubstitution aus verschiedensten Gründen ablehnen. Persönliche Einschränkungen im Lebensalltag, soziale und berufliche Konsequenzen, Überforderung mit der Therapie, Nadelphobien, Schmerzen bei der Injektion, Angst vor Fehler und auch iatrogene Angstinduzierung spielen eine Rolle. Die genannten Gründe haben die Entwicklung und Optimierung anderer Wege der Insulinsubstitution angeregt und gefördert, von denen manche sogar die Markteinführung bewältigt haben. In der Folge wird auf diese speziellen Formen der Insulinapplikation näher eingegangen.

3.3.1 Inhalativ

Die inhalative Verabreichung von Insulin bietet einige Vorteile für den Patienten. Schmerzfreie Darreichung, mehr Behandlungsflexibilität, gesteigertes Wohlbefinden und eine einfachere Durchführung gelten als die wohl wichtigsten davon. 2006 wurde mit *Exubera* das weltweit erste inhalative Insulin auf den Markt gebracht.

Die Lunge als Resorptionsorgan ist nicht neu, stellt diese doch eine extrem große Resorptionsfläche von 75m^2 zur Verfügung, kombiniert mit einem ausgedehnten, gut durchbluteten Kapillarnetz. Das alveoläre Epithel ist leicht permeabel und auch für Proteine und Peptide durchgängig [178]. Der Übertritt der Substanzen aus den Alveolen ins Blut wird Transzytosis genannt, weil ähnlich wie in den Betazellen das Insulin in kleine Bläschen verpackt und transportiert wird. Für diesen Vorgang sind keine Penetrationsverstärker vonnöten, wie zum Beispiel bei der nasalen oder transdermalen Applikation von Insulin. Wichtig ist nur, dass dieser Übergang des Insulins erst im

Alveolarbereich stattfindet, wo eine sehr dünne, einzellige, durchgängige Wand den Übertritt ermöglicht und eine dünne Flüssigkeitsschicht ein Anhaften der Partikel erleichtert. Um das Insulin dort hin zu bekommen muss es eine geeignete Partikelgröße aufweisen die, ähnlich der von anderen Inhalanda, optimaler Weise zwischen 1–2 μm liegt. Für diesen Zweck wird für *Exubera* ein eigener Inhalator entwickelt (vgl. Abb. 76). Insulin, das in eine amorphe Form überführt und in Blistern verpackt wird, gelangt über einen speziellen Zerstäuber in eine durchsichtige Kammer. Das entstandene Aerosol ist darin als Nebel gut sichtbar. Innerhalb von 20–30 Sekunden wird dann vom Patienten 2–3 Mal inhaliert, wodurch die rund 3 μm großen Partikel eingeatmet werden. Die Kammer wird durch diesen Prozess wieder durchsichtig und bestätigt dem Anwender die fehlerlose Bedienung.



Abb. 76: Exubera Inhaler [185]

Klinische Studien kommen zu dem Schluss, dass bei inhalativer Gabe von Insulin im Vergleich zur subkutanen Gabe etwa die zehnfache Menge an Insulin vonnöten ist [179]. 1mg inhaliertes Insulin entsprechen in etwa 3 I.E. s.c. injiziertem. Pharmakologisch gesehen wird mit inhalativ zugeführtem Insulin das Wirkungsmaximum schneller erreicht

als mit Normalinsulin und mindestens genauso schnell wie mit schnellwirksamen Analoginsulinen [184]. Rauchen beschleunigt die Wirkung und bewirkt höhere Plasmaspitzenwerte. Für Raucher, Asthma- und COPD-Patienten ist diese Form der Verabreichung nicht zugelassen. Langzeitstudien belegen die Sicherheit der Inhalation von Insulin bei Typ-1 und Typ-2 Diabetikern, obwohl typische Lungenparameter wie Vitalkapazität, Diffusionskapazität und FEV₁ sich leicht verschlechtern, hingegen diese Auswirkungen bei Absetzen reversibel sind [180, 181]. Der therapeutische Effekt und Nutzen für beide Typen von Diabetes ist belegt [182, 183].

Angesichts geringer Verkaufszahlen wurde *Exubera* bereits 2007 aus finanziellen Gründen wieder vom Markt genommen. Der Weg der inhalativen Verabreichung ist aber nicht verlassen worden und 2014 hat *Afrezza* in den USA von der FDA die Zulassung erhalten. Hier wird Insulin an sogenannte Technosphere-Kügelchen gebunden und mit einem Penetrationsverstärker versehen. Auch die Größe des Inhalators konnte deutlich reduziert werden. Ob und wann *Afrezza* nach Europa kommen wird ist fraglich, da der Vertriebspartner Sanofi sich 2016 zurückgezogen und bis dato niemand neues den Vertrieb übernommen hat.

3.3.2 Nasal

Nasal verabreichte Arzneistoffe sind in der Lage nicht nur lokal sondern auch systemisch zu wirken und werden demnach durch die Schleimhäute der Nase in die Blutzirkulation aufgenommen. Niedermolekulare Arzneistoffe weisen hierbei eine höhere Absorptionsquote auf als makromolekulare Stoffe, zu denen auch Peptide und Proteine gehören. Der Zusatz von Penetrationsverstärkern initiiert eine zügige Aufnahme, auch von höhermolekularen Wirkstoffen, von denen unter anderem Oxytocin, Desmopressin und weitere bereits in der Therapie Anwendung finden. Kein Verdau durch Peptidasen, nichtinvasiv und keine Beeinträchtigung der Lungenfunktion sind Gründe die für die nasale Applikation sprechen. Auch Insulin ist bereits in Phase I und II Studien geprüft worden [187]. Die Bioverfügbarkeit liegt bei durchschnittlich 15–25% und ein Wirkbeginn wird nach 10–20 Minuten verzeichnet [186, 188, 189]. Bei den getesteten

Präparaten sind als Penetrationsverstärker Surfactant, mittelkettige Triglyzeride und individuell von den Firmen entwickelte Verstärker eingesetzt worden. Als Nebenwirkungen werden vor allem lokale Irritationen, brennen, jucken und rinnen der Nase sowie niesen beobachtet [186]. Bis jetzt ist keine nasale Formulierung von Insulin erhältlich.

3.3.3 Per oral⁴⁸

Das Schlucken einer Insulin enthaltenden Tablette zur Blutzuckersenkung ist, technologisch gesehen, eine komplizierte Angelegenheit. Der proteolytische Verdau von Peptiden im Magen und die geringe Bioverfügbarkeit, bedingt durch die Hydrophobizität und molekulare Größe des Insulinmoleküls sind Problemstellungen, welche bisher nur unbefriedigend gelöst werden konnten. Magensaftresistente Schutzüberzüge, Verkapselungen und Nanoemulsionen mit Insulin kommen nicht über Versuchsstadien hinaus. Einzig *Capsulin* ist in einer Phase II Studie geprüft worden [190]. Derzeitige Anstrengungen gehen in Richtung Nanopartikel bestehend aus Chitosan, Polyalkylcyanoakrylaten oder polymeren Hydrogelen. Sogenannte SNEDDS (self nanoemulsifying drug delivery systems) erbringen vielversprechende Ergebnisse. Höchstwahrscheinlich würde die unkomplizierte Einnahme einer Tablette von den Patienten ohne weiteres angenommen werden und die Compliance potentiell steigern. Daneben ist die Absorption von Insulin über die Dünndarmmukosa mit anschließender Abgabe in die Pfortader der physiologischen Insulinsekretion am nächsten. In diesem Zusammenhang muss aber auch der Plasmaspiegel von Insulin reevaluiert werden, da in der Leber durch den First-Pass-Effekt metabolisiertes Insulin die Glukoneogenese wesentlich stärker hemmt als subkutan zugeführtes (vgl. physiologische Insulinsekretion). Bis jetzt ist keine per orale Formulierung von Insulin erhältlich.

⁴⁸ [191, 192]

3.3.4 Transdermal

Die Haut besteht aus der Epidermis (Oberhaut) und dem Korium (Lederhaut), welche gemeinsam die Kutis bilden. Direkt darunter, ohne feste Abgrenzung, liegt das subkutane Gewebe (Subkutis). Die Epidermis setzt sich bekanntermaßen aus Stratum corneum, S. granulosum und S. germinativum zusammen, wobei sich das S. germinativum wiederum in S. spinosum und S. basale teilt. Das S. corneum stellt nicht nur für Krankheitserreger die wichtigste Barriere dar, sondern auch für Makromoleküle wie das Insulin. Um Insulin transdermal zu verabreichen muss diese Schicht überwunden werden. Die topische Form der Applikation wäre nichtinvasiv, leicht durchführbar und würde die Nachteile pulmonaler und nasaler Routen ersparen. Verfahren zur beschleunigten Penetration sind in der Entwicklung und werden zum Teil auch schon in-vivo getestet. Hierzu zählen die Iontophorese (elektrische Ströme), die Sonophorese (Ultraschallwellen), die mikrodermale Ablation (lokale Entfernung des S. corneum), die Elektroporation (Pulse mit sehr hoher Spannung), das transferosomale Gel (veränderte Galenik) und Mikronadel-Systeme [193–198]. Trotz zahlreicher Fortschritte in den letzten Jahren ist zu diesem Zeitpunkt keine transdermale Formulierung von Insulin erhältlich.

3.3.5 Intraperitoneal

CIPII (continuous intraperitoneal insulin infusion) ist eine Sonderform der Diabetesbehandlung für schwer einstellbare Patienten mit Brittle-Diabetes (häufige und unvorhersehbare Blutzuckerschwankungen) und solche mit echter subkutaner Insulinresistenz (betrifft Frauen) [200, 201]. Unter Narkose wird ein Port im subkutanen Fettgewebe des Unterbauches platziert und der Katheter in Richtung Pfortader/Leber ausgerichtet. Die Öffnung des Ports liegt auf der Hautoberseite und wird über einen Schlauch mit einer Insulinpumpe verbunden. Die physiologische Insulinsekretion wird so nicht nur pulsatil sondern auch in Bezug auf hohe hepatische Insulinkonzentrationen imitiert. Die periphere Hyperinsulinämie, welche im Verdacht steht eine Schlüsselrolle bei der Gewichtszunahme unter Insulintherapie zu spielen, wird umgangen. Je nach

individuellem Insulinbedarf muss das Reservoir neu befüllt werden. Neben den hohen Kosten für eine solche Therapieoption haben auch ein gesteigertes Infektionsrisiko (subkutan und peritoneal), häufige Katheterverschlüsse und Thrombosen der Pfortader eine wichtige Bedeutung in der Praxis [202, 203]. Für die CIPII steht zurzeit zum Beispiel das *DiaPort*-System von Roche zur Verfügung. Abbildung 77 zeigt die Insulinpumpe *Accu-Chek Spirit Combo* mit Schlauch und daran angeschlossenen *DiaPort*.



Abb. 77: DiaPort-System [199]

3.3.6 Bukkal

Bei der bukkalen Darreichung erfolgt die Aufnahme des Arzneistoffes primär über die Schleimhaut der Backentasche und Zunge. Dieses Gewebe ist aus physiologischer Sicht, im Gegensatz zur Dünndarmmukosa, nur bedingt an der Resorption von Stoffen beteiligt. Vorteilhaft wirken sich der fehlende proteolytische Verdau, der direkte Kontakt des (hochdosierten) Arzneistoffes zur Mukosa, die gute Durchblutung und die vergleichsweise große Oberfläche von 100–200cm² aus. Gelangt ein Arzneistoff über die Mundschleimhaut ins Blut wird dieser direkt in die obere Hohlvene transportiert und umgeht damit den First-Pass-Effekt der Leber, was einen schnellen Wirkungseintritt zur

Folge hat. Studien zufolge scheint die Bioverfügbarkeit von bukkal verabreichten Insulin höher zu sein als die per orale Gabe. Zwei Ansätze sind zurzeit äußerst vielversprechend: Die Applikation mit *Oral-lyn*, einem Treibgas betriebenen Spray [191] und bukkale Tabletten mit schnell auflösenden Filmüberzügen [204]. Bei *Oral-lyn* kommt ein Spraygerät, ähnlich dem eines Asthmapatienten, zum Einsatz. Der Zusatz von Tensiden, Emulgatoren, Mizellen bildenden Stoffen und Lösungsvermittlern führt nach Abgabe des Sprühstoßes zu, mit Insulin gefüllten, Mizellen mit $>10\mu\text{m}$ Durchmesser. Ein Sprühstoß entspricht 1 I.E. Insulin. Unvollständiges Studiendesign und fehlende Angaben zur Zusammensetzung der Hilfsstoffe haben bis dato zu keiner Zulassung durch die FDA oder EMA geführt. Dennoch ist *Oral-lyn* in einigen Ländern der Welt bereits am Markt. Als Nebenwirkungen werden Taubheitsgefühl und Schwindel beschrieben.

Der Weg über bukkale Filmtabletten wird zum Beispiel von *Midaform*-Insulin besprochen. Die Verwendung von Lyophilisaten und filmbildenden Polymeren unter Einsatz verschiedener Techniken zum Aufbringen des Films, münden in bukkalen Zerfallstabletten oder schnell auflösenden Filmtabletten, wobei letztere im Falle von *Midaform* zur Anwendung kommen. Studien werden zu diesem Zeitpunkt durchgeführt. Bis jetzt ist keine bukkale Formulierung von Insulin in Österreich erhältlich.

3.3.7 Intraokular

Ophthalmica sind laut Arzneibuch Zubereitungen die zur Anwendung am Augapfel, an der Bindehaut oder zum Einbringen in den Bindehautsack bestimmt sind. Das ständige Absondern von wässriger Tränenflüssigkeit und die Verteilung durch Blinzeln, zur Säuberung des Auges, bringt eine hydrophile Barriere mit sich. Da das Auge nachgewiesenermaßen nur etwa 20–30 μl Flüssigkeit aufnehmen kann (entspricht ca. 1 Tropfen) sind im Handel befindliche Zubereitungen in der Regel wässrig und hochkonzentriert. Je lipophiler desto länger die Wirkdauer, desto länger aber auch ein eingeschränktes Sichtfeld für den Patienten. Die Hydrophobizität des Insulins macht es zu einer Herausforderung hier eine geeignete Formulierung zu finden, mit welcher eine ausreichende systemische Wirkung erzielt werden kann. Nicht zuletzt muss diese Art der

Applikation auch vom Patienten akzeptiert werden wenn man bedenkt, dass Insulin mehrmals täglich angewendet wird. Die Studienlage zu intraokularem Insulin ist sehr rar und beschränkt sich auf Tierstudien mit unzureichendem Effekt [205]. Bis jetzt ist keine intraokulare Formulierung von Insulin erhältlich.

3.3.8 Rektal

Eine weitere vielversprechende Option Insulin zu applizieren ist die rektale Darreichungsform. Das Rektum besitzt eine Länge von etwa 15–20cm, einen pH-Wert von 7,4 und drei umgebende Hämorrhoidalvenen, von denen zwei in die untere Hohlvene münden und eine in die Pfortader. Für die Resorption ist die Teilchengröße ausschlaggebend und generell gilt je kleiner und besser verteilt der Wirkstoff vorliegt, desto höher ist die Bioverfügbarkeit. Die Vorteile umfassen den fehlenden Verdau im Magen und unangenehmes Geschmackempfinden bei bukkaler Verabreichung. Anatomisch bedingt gelangt auch ein nicht unwesentlicher Teil des Insulins in die Pfortader. Dies imitiert die physiologische Insulinsekretion und ist gleichermaßen vorteilhaft. Getestet worden sind bereits Suppositorien und rektale Gele. Mit insulinhaltigen Zäpfchen kann bei diabetischen und nichtdiabetischen Probanden ein eindeutiges Absinken der Plasmaglukosespiegel und bei den diabetischen auch der Glukosurie erzielt werden. Die verwendete Konzentration von rund 1,7U/kg Körpergewicht ist erstaunlicherweise nicht weit über dem physiologischen Bedarf von etwa 0,5–1U/kg [206].

Versuche mit Rektalgelen, bestehend aus einer wässrigen, gepufferten Phase mit Insulin und einer öligen Phase (bilden eine Emulsion) unter Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen und viskositätserhöhenden Stoffen erbringen ähnliche Ergebnisse [207]. Die Bioverfügbarkeit der beiden Methoden liegt bei circa 11%, die galenische Verfügbarkeit bei etwa 30%. Diese Applikationsroute weist also eine höhere Bioverfügbarkeit auf als die der per oralen, bukkalen, okularen und transdermalen Zubereitung und stellt damit eine potentielle Formulierung für die Therapie des Diabetes dar. Auch hier stellt sich die Frage, wie ausgeprägt die Akzeptanz bei den Patienten

gegenüber dieser Behandlungsform wäre. Bis jetzt ist keine rektale Formulierung von Insulin erhältlich.

3.3.9 Nadelfrei

Die nadelfreie Applikation von Insulin anhand von Jet-Injektoren und mithilfe diverser pharmazeutischer Formulierungen wird in den vorangehenden Kapiteln besprochen. Hier soll auf eine weitere Sonderform der Verabreichung eingegangen werden: Das sogenannte *i-port-advance*-System.

Abbildung 78a-b zeigt den Aufbau und die Funktionsweise dieses einzigartigen Systems. Der Zweck umfasst die schmerzfreie Injektion von Insulin bei Typ-1 und Typ-2-Diabetikern. Unter Verwendung eines Einweg-Inserters wird durch simple Druckausübung eine 6 oder 9 Millimeter lange biegsame Kanüle in die Subkutis gestochen, im Anschluss der Inserter abgezogen und entsorgt. Das Gerät kann auf alle üblichen Injektionsbereiche aufgebracht werden, hat eine maximale Tragedauer von 72 Stunden und ist wasserfest. Um Insulin zu injizieren sind Fertigspritzen zwingend. Diese werden wie üblich befüllt, mit der Spitze in den *i-port-advance* gestochen (ohne die Haut zu berühren), die Dosis abgegeben und wieder entfernt. Das Insulin wird dabei über die subkutane Kanüle ins Gewebe transferiert. Bei ICT soll zuerst das kurzwirksame und mit einem Abstand von 1 Stunde das langwirksame Insulin injiziert werden.

Ein weiteres System mit der Bezeichnung *Insuflon* muss manuell eingestochen werden und ähnelt in seinem Mechanismus einer Flügelkanüle zur Blutabnahme, was dem eigentlichem Zweck wohl nicht zu Gute kommt.

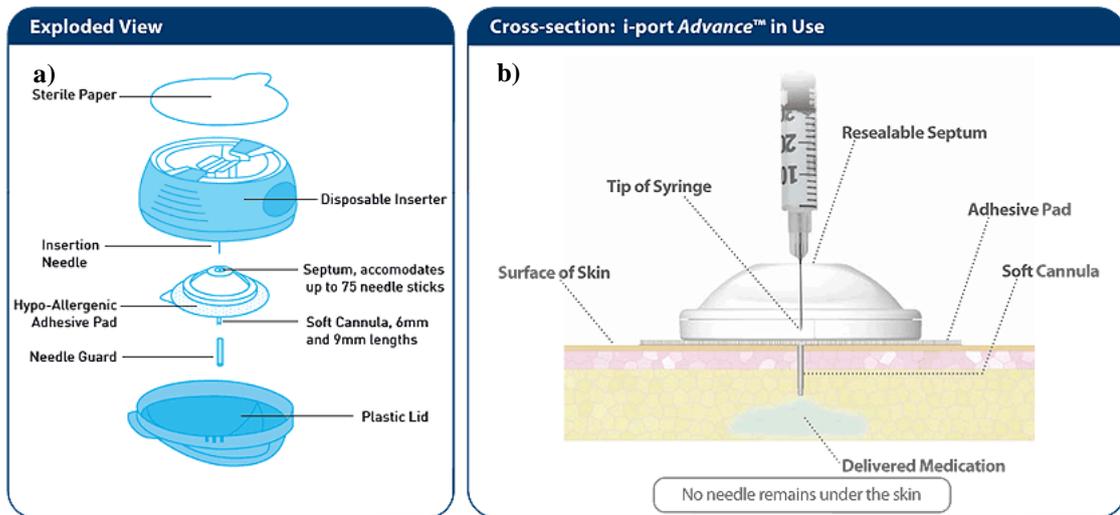


Abb. 78a-b: Das i-port-advance-System; a Explosionsdarstellung, b skizzierte Funktion [208]

4 Spezielle Insulinapplikation: Die Insulinpumpe

4.1 Geschichte der Insulinpumpe

Im Laufe der Zeit erkennen Diabetologen wie wichtig eine normnahe Blutzuckereinstellung ist und welche Vorteile diese für die Patienten mit sich bringt. Die mit der Erfindung und Einführung des Insulinpens aufkommende ICT ist zwar besser denn je in der Lage die physiologische Insulinsekretion zu imitieren, aber auch ihr sind Grenzen gesetzt. Insbesondere stark ausgeprägtes Dawn-Phänomen, schwere nächtliche Unterzuckerungen und Schichtarbeit erschweren die normoglykämische Einstellung solcher Patienten. Mit dem *Mill-Hill-Infuser* wird 1976 erstmals der Versuch einer ständigen Zufuhr mit Insulin und Glukagon gestartet. Die Größe des Apparats, das Gewicht und die technischen Mängel sind von Anfang an Gründe, weswegen dieses Gerät nie flächendeckend eingesetzt wird. Die erste richtige, sprich tragbare, Insulinpumpe der Welt ist die *Promedos* von Siemens. 1981 eingeführt, ist sie nur mit Insulin befüllt, die Basalrate wird noch vom Arzt im Krankenhaus eingestellt und nur etwaige Boli können selbst abgegeben werden. Bis in die 1990er kommen noch viele weitere Insulinpumpen auf den Markt, die sich hinsichtlich Aussehen, Gewicht, Hersteller, Insulinreservoir und Funktion unterscheiden. Die erste implantierbare Pumpe von Minimed erscheint 1999. Vor allem jetzt schon zeichnen sich bestimmte Firmen ab, die sich komplett auf die Produktion von Insulinpumpen konzentrieren und auch heute noch zu den führenden Produzenten gehören. Batterien werden nachfolgend Standard in der Stromversorgung von Pumpensystemen, wodurch die Handlichkeit weiter gesteigert werden kann. In weiterer Folge werden, ähnlich wie bei den Insulinpens, die verwendeten Materialien, sowie die Kanülen und Katheter optimiert.

Mit dem Fortschritt der Technik können bessere und intelligendere Programme installiert werden, welche vor allem durch Individualisierung das Diabetesmanagement bereichern. Nach längerer Ankündigung wird dann im Jahr 2012 in Österreich die erste und bis jetzt einzige Patch Pumpe verfügbar, für welche kein Katheter mehr gebraucht wird. Das Stechen der Kanüle erfolgt ebenso nicht mehr per Hand, sondern automatisch durch die Pumpe selbst. Auch die neuartige Technologie der kontinuierlichen

Glukosemessung, auf die in Kapitel 5 näher eingegangen wird, spielt eine tragende Rolle bei modernen Pumpen und viele der in Verwendung befindlichen Systeme sind dahingehend verändert worden. So können heute, mit ein und demselben System per drahtloser Netzwerktechnologie, Informationen über den glykämischen Status in Echtzeit auf die Insulinpumpe übertragen und für Bolusangaben beziehungsweise Basalrateneinstellungen verwendet werden. Ein Modell hat sogar einen automatischen Basalratenstopp integriert, wenn der gemessene Gewebszucker einen bestimmten, voreingestellten Wert unterschreiten würde. Derzeit werden intensiv sogenannte Closed-Loop-Systeme getestet. Diese messen den aktuellen Blutzucker und geben sowohl Insulin als auch Glukagon nach einem bestimmten Algorithmus ab (künstliche Bauchspeicheldrüse). Die Software solcher Systeme muss fähig sein die variierende tägliche Insulinmenge auf die Bedürfnisse anzupassen und stellt zu diesem Zeitpunkt den limitierenden Faktor dar. Mehrere Software-Programme werden zu diesem Zweck momentan in klinischen Studien getestet und erste vielversprechende Ergebnisse liegen bereits vor.

Diese und andere in Entwicklung befindliche Technologien haben und werden auch weiterhin das Leben von Patienten mit schwer einstellbaren Diabetes erleichtern und verbessern.

4.2 Grundlegendes zur Insulinpumpe

Bevor ein Patient auf eine Insulinpumpe, gleich welchen Typs, eingestellt wird müssen einige Voraussetzungen erfüllt sein. Aufgrund der höheren Kosten und der aufwendigeren Handhabung ist es wichtig schon von vornherein zu klären, welche Patienten für eine solche Therapieform in Frage kommen.

- Diabetiker müssen sich selbst für eine Pumpentherapie entscheiden
- Diabetiker mit ausgeprägten Dawn-Phänomen
- Diabetiker mit gehäuften schweren Unterzuckerungen unter ICT
- Diabetiker, welche unter ICT nur schwer/unzureichend einzustellen sind
- Diabetiker mit Schichtarbeit
- Diabetiker mit hoher Insulinsensitivität
- Kinder und Kleinkinder (auch ohne vorherige ICT)
- Diabetiker die körperlich und sportlich sehr aktiv sind

Die Einstellung der Therapie erfolgt stationär oder ambulant von einem eigens dafür qualifizierten Arzt (Diabetologe oder Endokrinologe) und findet üblicherweise stationär in speziellen Schulungszentren statt. In einem einwöchigen Kurs können die Patienten die einzelnen Insulinpumpenmodelle genauer ansehen und sich über deren Vor- und Nachteile informieren. Es wird in Gruppen- und Einzelgesprächen auf die Thematik eingegangen, der Umgang wird anhand eines Ernährungsplanes geübt, das Setzen der Pumpe wird erlernt, die Basalrate programmiert und die Handhabung wiederholt kontrolliert. Der Patient selbst entscheidet ob er eine Katheter oder eine Patch Pumpe präferiert. Den Abschluss bildet ein schriftlicher Test um das Wissen der Teilnehmer zu überprüfen. Man kann bei diesem Test nicht durchfallen, ein gutes Ergebnis liegt hingegen im Interesse des zukünftigen Anwenders.

Wie schon unter Punkt 2.3.1.1 erwähnt handelt es sich bei dieser Form der Behandlung um eine kontinuierliche subkutane Insulinsubstitution. Das bedeutet, dass der Anwender den ganzen Tag eine Insulinpumpe am Körper tragen muss, über welche Normalinsulin oder ein kurzwirksames Analoginsulin in die Subkutis via einer permanent gesetzten Kanüle transferiert wird. Das Reservoir variiert je nach Pumpe und ist auf maximal drei Tage ausgelegt. Von den verfügbaren Insulinen besitzt Insulin aspart die längste zugelassene Verweildauer in der Pumpe von 6 Tagen, Insulin glulisin, Insulin lispro und Normalinsulin sind nur für 2 Tage zugelassen [136]. Der Basalbedarf wird pulsatil über ein individuell programmierbares Basalratenprofil abgegeben und imitiert bestmöglich die physiologische Insulinsekretion. Die notwendige Dosis wird anhand der Insulinmenge unter ICT ermittelt und durch Mahlzeitenauslassversuche individualisiert. Bolusgaben werden per Knopfdruck an der Pumpe oder mittels tragbarer „Fernbedienung“ appliziert. Alle Pumpenmodelle haben hierfür einen Bolusrechner integriert. Die Kohlenhydratmenge wird in Gramm eingegeben, der aktuelle Blutzucker (sofern vorhanden) berücksichtigt und die Pumpe rechnet anhand der zuvor eingestellten Daten des Patienten die benötigte Insulinmenge aus. Auch die Abgabe eines dualen Bolus ist möglich. Hierbei wird ein Teil der Dosis sofort, ein weiterer verzögert über einen bestimmten Zeitraum injiziert. Sowohl Bolusrechner als auch der duale Bolus verbessern den HbA1c-Wert und sind in der Lage postprandiale Hyperglykämien zu verhindern [218–220]. Das noch wirksame Insulin wird auf dem Display der Pumpe angezeigt und bei etwaigen Bolusgaben berücksichtigt. Schwere Hypoglykämien treten unter CSII wesentlich weniger häufig auf als unter ICT [221] und bereichern die Therapie von gefährdeten Patienten. Obwohl sich derzeitige Pumpenmodelle im Detail unterscheiden, gibt es doch einige wichtige Funktionen die alle aufweisen. So ist es zum Beispiel Standard bei verstärkter körperlicher Tätigkeit die Basalrate um eine bestimmte Prozentrage senken zu können oder bei Bedarf auch zu erhöhen. Über das Display der Pumpen können wichtige Informationen zum Füllstand, dem noch wirksamen Insulinanteil, vergangenen Bolusgaben und gespeicherten Blutzuckerwerten abgelesen werden. Es versteht sich von selbst, dass dieses beleuchtet ist und gut in der Nacht bedient werden kann. Jede Pumpe verfügt über Alarmsysteme wenn die Insulinmenge einen bestimmten Wert unterschreitet, der Katheter/die Kanüle verstopft ist oder der Akku/die Batterie sich dem Ende zuneigt. Für den Fall eines Versagens der Insulinpumpe muss jeder Anwender im Umgang mit Insulinpens und der ICT geschult sein, bis ein Ersatzgerät vorliegt.

4.3 Katheter Pumpen

Katheter Pumpen, auch konventionelle Pumpen oder Schlauchpumpen genannt, arbeiten mit einem dünnen Polyethylen-Schlauch, über welchen das Insulin aus dem Reservoir der Pumpe zur Kanüle und ins Unterhautfettgewebe gepumpt wird. Ein Set besteht aus der Insulinpumpe mit Insulinampulle und Stromversorgung, einem Anschluss (Luer-Lock, Adapter oder Spezialanschluss) für den Katheter an die Ampulle, dem Katheter selbst, optional einem Zwischenstück zur Abkopplung des Schlauches und einer Kanüle, mit meistens rundem selbstklebenden Pflaster, zur Befestigung auf der Haut. Die zugelassenen Infusionsbereiche sind die gleichen wie bei einer ICT, also Bauch, Gesäß, Oberarm und Oberschenkel. Das Insulinreservoir besteht aus einer Fertigampulle die vorgefüllt ist oder einer Leerampulle die in der Regel per Hand befüllt werden muss. Die neuesten drei Pumpen dieses Typs in Österreich sind: *Accu-Chek Insight* von Roche, *Minimed 640G* von Medtronic und *Animas Vibe* von Med Trust. Tabelle 5 fasst die technischen Daten dieser Pumpen zusammen und stellt sie einander gegenüber.

Tab. 5: Technische Spezifikationen der neuesten in Österreich erhältlichen Katheter Insulinpumpen

Pumpenmodell	<i>Accu-Chek Insight</i>	<i>Minimed 640G</i>	<i>Animas Vibe</i>
Basalratenprofile	5	8	4
Basalratenabschnitte	24/Tag	48/Tag	12/Tag
Basalratenschritte	0,02 I.E.	0,025 I.E.	0,025 I.E.
Bolusschritte	min. 0,05 I.E.	0,025 I.E.	0,05 I.E.
Abgabegeschwindigkeit	0,05 I.E./1 Sek. bis 0,2 I.E./1 Sek.	0,025 I.E./1 Sek. oder 0,25 I.E./1 Sek.	1 I.E./1 Sek. oder 1 I.E./5 Sek.
Bolusarten	Standard, verzögert, dualer Bolus	Standard, verzögert, dualer Bolus	Standard, verzögert, dualer Bolus, Audio Bolus
Dauer der Bolusarten	15 Min./max. 24 Std.	15 Min./max. 8 Std.	30 Min./max. 12 Std.
Bolusrechner	nur mit Aviva Insight	Ja	Ja
Größe	Pumpe: 8,4 x 5,2 x 1,9cm Aviva: 10,5 x 5,2 x 1,9cm	9,6 x 5,3 x 2,4cm	8,26 x 5,08 x 2,18cm
Gewicht	Pumpe: 99g, Aviva: 105g	95,7g	105g
Reservoir	max. 2,0ml (200 I.E.)	max. 3ml (300 I.E.)	max. 2ml (200 I.E.)
Wasserdicht	Ja (1,3m über 60 Min.)	Ja (3,6m über 24 Std.)	Ja (3,6m über 24 Std.)
Batterie	LR03 oder FR03	LR6, FR6 oder HR6	LR6 oder FR6
Insulinampullen	Fertigampulle oder Leerampulle	Leerampulle	Leerampulle
Katheter-Anschluss	Spezialanschluss	Spezialanschluss	Luer-Lock

4.3.1 Accu-Chek Insight

Die Insulinpumpe *Accu-Chek Insight* ist eine Katheter Pumpe und besteht in ihrer Gesamtheit aus der Pumpe und dem *Accu-Chek Aviva Insight* Touchscreen Diabetes Manager mit integriertem Blutzuckermessgerät und wieder aufladbarem Akku. Beide sind über Bluetooth miteinander verbunden und es können mit dem *Aviva*-Gerät Bolusabgaben und Basalratenänderungen per Knopfdruck ausgeführt und aktuelle Daten abgelesen werden. Abbildung 79 zeigt links die Insulinpumpe und rechts den Diabetes Manager.



Abb. 79: Accu-Chek Insight Insulinpumpe (mit sichtbaren Reservoir links und Accu-Chek Aviva Insight Diabetes Manager rechts) [222]

Mit dieser Pumpe lassen sich fünf verschiedene Basalratenprofile programmieren um auf Änderungen im Tagesablauf schnell reagieren zu können. Dazu zählen Krankheit, sportliche Tätigkeit, Urlaub und weitere Tätigkeiten bei denen der Insulinbedarf erhöht oder erniedrigt ist. 24 Basalratensegmente pro Tag sind einstellbar und werden in einer Menge von mindestens 0,02 I.E. abgegeben. Das Gerät verfügt über einen Standardbolus, einen verzögerten und einen dualen Bolus. Beim Standardbolus wird die Menge an Kohlenhydraten eingegeben und die Pumpe gibt sofort die Gesamtmenge an Insulin mit

einer optionalen Verzögerung ab. Beim verzögerten Bolus wird die festgelegte Menge über einen bestimmten Zeitraum abgegeben und beim dualen Bolus ein Teil sofort und der zweite Teil über einen bestimmten Zeitraum von bis 24 Stunden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann zwischen sehr langsam (0,05 I.E. pro Sekunde), langsam (0,1 I.E. pro Sekunde), mittel (0,15 I.E. pro Sekunde) und Standard (0,2 I.E. pro Sekunde) gewählt werden. Die Pumpe selbst ist bis zu 1,3m wasserdicht und die Leerampullen fassen 200 I.E. Insulin. Diese werden nicht mehr händisch sondern über ein eigenes Füllsystem automatisch befüllt. Es ist auch das einzige im Handel befindliche Insulinpumpensystem, bei welchem *NovoRapid* Fertigampullen mit 160 I.E. bezogen werden können. Die *Accu-Chek Insight* Insulinpumpe verwendet im Gegensatz zum Vorgängermodell einen Spezialanschluss mit Adapter zwischen Ampulle und Katheter. Drei unterschiedliche Kanülensysteme werden von Roche angeboten. Abbildung 80 zeigt die Pumpe in der Explosionsdarstellung mit den wichtigsten Hauptteilen inklusive Erklärung ihrer Funktion.



Abb. 80: Explosionsdarstellung der Accu-Chek Insight Insulinpumpe aus der Packungsbeilage

4.3.2 Minimed 640G

Die Insulinpumpe *Minimed 640G* ist eine Katheter Pumpe und kann mit dem Blutzuckermessgerät *Contour Next Link 2.4* kombiniert verwendet werden, um Blutzuckermesswerte auf die Pumpe zu übertragen und diese für Bolusberechnungen zu nutzen. Alternativ besteht auch die Möglichkeit einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) mit dem *SmartGuard* Programm und dem *Enlite* Sensor des *Guardian Connect* Systems. Das Programm erkennt anhand von voreingestellten Werten, wenn der Blutzucker zu stark fallen würde und unterbricht automatisch die Insulinabgabe. Haben sich die Werte stabilisiert nimmt die Pumpe automatisch wieder ihren normalen Betrieb auf. Diese Funktion ist unter sämtlichen Pumpenmodellen einzigartig. Abbildung 81 zeigt die *Minimed 640G* Insulinpumpe.



Abb. 81: Minimed 640G Insulinpumpe aus der Packungsbeilage

Bei dieser Insulinpumpe können bis zu acht verschiedene Basalratenprofile für unterschiedliche Anforderungen programmiert und gespeichert werden. Mit 48 Basalratensegmenten pro Tag und einer Mindestabgabemenge von 0,025 I.E. bietet die *Minimed 640G* die genauesten Einstellungsfunktionen hinsichtlich des Basalratenprofils. Es können ein sofortiger Standardbolus, ein verzögerter und ein dualer Bolus über einen Zeitraum von 8 Stunden abgegeben werden. Die Infusionsgeschwindigkeit ist zwischen langsam (0,025 I.E. pro Sekunde) und normal (0,25 I.E. pro Sekunde) wählbar. Die Pumpe ist bis zu 3,6m wasserdicht und fasst höchstens 300 I.E. Insulin, wobei nur Leerampullen bezogen werden können. Ein Nachteil ist der Spezialanschluss zwischen Ampulle und Katheter wodurch die Patienten auf Produkte des Herstellers Medtronic angewiesen sind oder sich alternativ einen Adapter zulegen müssen. Abbildung 82 zeigt links eine schematische Darstellung der Hauptteile der *Minimed 640G* inklusive Erklärung ihrer Funktion und rechts den *Enlite* Glukosesensor mit Transmitter zur kontinuierlichen Glukosemessung.



Abb. 82: Minimed 640G und Enlite Glukosesensor mit Transmitter aus der Packungsbeilage

4.3.3 Animas Vibe

Die Insulinpumpe *Animas Vibe* ist eine Katheter Pumpe und kann mit einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) mittels des *G4 Platinum* Systems von Dexcom kombiniert werden. Die Daten werden in Echtzeit vom CGM-Sensor auf die Pumpe übertragen und können für Bolusberechnungen und Korrekturen verwendet werden. Im Gegensatz zum *SmartGuard* Programm der *Minimed 640G* wird die Insulinabgabe aber nicht automatisch unterbrochen, falls niedrige Werte erreicht werden. Abbildung 83 zeigt die *Animas Vibe* Insulinpumpe mit angelehntem *G4 Platinum* Sensor.



Abb. 83: Animas Vibe mit G4 Platinum Sensor plus Transmitter [225]

Mit der *Animas Vibe* lassen sich vier verschiedene Basalratenprofile erstellen. 12 Basalratensegmente pro Tag und eine Mindestabgabemenge von 0,025 I.E. charakterisieren diese Pumpe, wobei die Programmierung von nur 12 Segmenten für manche Patienten zu wenig Individualisierung zulässt. Es können ein Standardbolus, ein verzögerter, ein dualer über 12 Stunden und ein Audiobolus abgegeben werden. Die Infusionsgeschwindigkeit ist zwischen normal (1 I.E. pro Sekunde) und langsam (1 I.E. pro 5 Sekunden) frei wählbar. Damit kann mit der *Animas Vibe* die größte Insulindosis in der kürzesten Zeit appliziert werden, was dem Patienten mehr Freiheiten hinsichtlich des Spritz-Ess-Abstandes gibt. Die Pumpe ist bis zu 3,6m wasserdicht und fasst höchstens

200 I.E. Insulin, wobei nur Leerampullen bezogen werden können. Es wird ein normaler Luer-Lock Anschluss zwischen Ampulle und Katheter verwendet. Damit ist im Gegensatz zur *Insight* oder *Minimed* der Katheter frei auswählbar. Abbildung 84 zeigt die *Animas Vibe* mit den wichtigsten Hauptteilen inklusive Erklärung ihrer Funktion.



Abb. 84: Animas Vibe Insulinpumpe aus der Packungsbeilage

4.3.4 Pumpenzubehör für Katheter Pumpen⁴⁹

Angesichts der Vielzahl an Komponenten die für den ordnungsgemäßen Betrieb einer Schlauchpumpe notwendig sind, ist es für den Patienten wichtig sich damit auseinanderzusetzen. Da es nicht nur einen Typ von Katheter, Kanüle und Fixierpflaster gibt, soll anschließend auf die wichtigsten Unterschiede eingegangen werden.

Katheter: Als Katheter bezeichnet man den Plastikschauch der das Insulinreservoir mit der Kanüle verbindet und in dem das Insulin fließt. Früher sind häufig eine Unmenge an Materialien vor allem auf PVC-Basis verwendet worden, wogegen sich heute Schläuche aus Polyethylen durchgesetzt haben. Das hypoallergene Polyethylen bildet aufgrund seiner guten Produkteigenschaften und seiner Unempfindlichkeit gegenüber Insulin den optimalen Werkstoff, wodurch Ausflockungen, Auskristallisation und Verstopfung des Katheters deutlich reduziert werden. Katheter sind in einer Länge von 30–110cm erhältlich. Je nach Infusionsort sind kürzere oder längere Schläuche angenehmer und praktikabler. Trotzdem sollte die Länge so kurz wie möglich gewählt werden, damit das Insulin nicht zu lange im Schlauch verbleibt und keine Verschlüsse entstehen.

Viele der zur Verfügung stehenden Varianten besitzen auch die Möglichkeit zur Abkopplung. Dabei wird die Kanüle unter der Haut belassen und der Schlauch abgekoppelt. Die Insulinpumpe kann mit dem übrigen Katheter anderswertig deponiert werden. Bei allen Arten körperlicher Betätigung ist somit mehr Bewegungsfreiheit garantiert. Üblicherweise erfolgt die Befestigung an der Ampulle mit einem Rechtsgewinde, wobei wie erwähnt Produkte der Firma Medtronic einen Spezialanschluss verwenden, für welchen allerdings separate Adapter verfügbar sind. Auch die Firma Roche verwendet bei ihrer aktuellen Insulinpumpe einen Spezialanschluss. Abbildung 85 zeigt einen Insulinpumpenkatheter mit gut sichtbarer Kanüle, Kopplung und Adapter mit aufgesteckter Ampulle.

⁴⁹ [217]

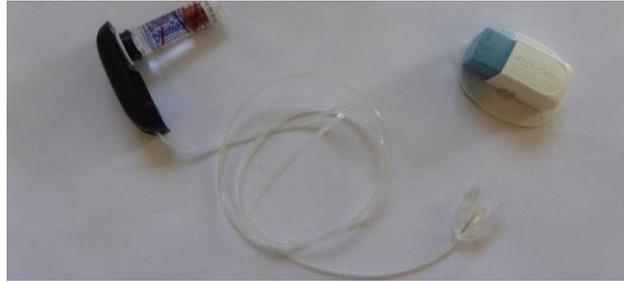


Abb. 85: Handelüblicher Insulinpumpenkatheter (mit Adapter, Kopplung und Kanüle)⁵⁰

Kanüle: Die Kanüle ist bei der Insulinpumpe die Nadel, mit welcher die Haut durchstochen wird um sie im Unterhautfettgewebe zu platzieren und Insulin kontinuierlich zuzuführen. Sie weist eine Länge von 6–19mm auf und besteht aus einem von zwei Materialien: Stahl oder Teflon. Stahlkanülen sind steife und unbewegliche Kanülen mit einem Durchmesser von 0,25–0,40mm. Sie werden per Hand im Winkel von entweder 90 Grad oder im Winkel von 45 Grad unter die Haut platziert. Sie besitzen eine sehr gute Kompatibilität mit Insulin, sind billig herzustellen und bei korrekter Anwendung stellen sie auch bei intensiver Bewegung kein Problem dar.

Teflonkanülen haben einen breiteren Durchmesser von 0,36–0,68mm, sind dafür beweglich und passen sich den jeweiligen Gegebenheiten an. Der Aufbau von Teflonkanülen bedingt, dass diese mit einem speziellen Inserter, einer Einführhilfe, platziert werden. Je nach verwendeten Typ im Winkel von 90 oder 45 Grad. Die Wahl welche Kanüle die richtige ist trifft auch hier wieder der Patient. Die Länge sollte an den Einführwinkel, die Dicke der Haut und die dicke des subkutanen Fettgewebes angepasst werden. Abbildung 86 zeigt links eine Stahlkanüle und rechts eine klare Teflonkanüle.

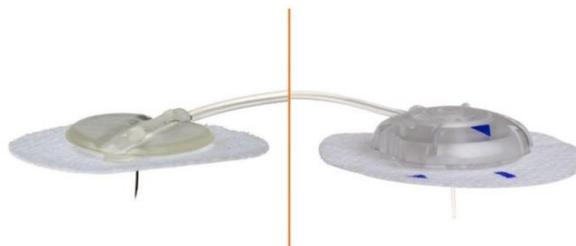


Abb. 86: Stahlkanüle und Teflonkanüle [224]

⁵⁰ Foto vom Autor aufgenommen.

Infusionsstelle: Wie schon bei der ICT muss ebenso beim Gebrauch einer Insulinpumpe die Infusionsstelle sorgfältig ausgewählt und gepflegt werden um Verhärtungen in Form von Lipodystrophien und Atrophien vorzubeugen. Regelmäßige Begutachtung, Wechsel der Einstichstelle nach einem präferierten Muster (z.B. kreisförmig oder W-förmig) und aseptisches Arbeiten beim Setzen der Kanüle ist unumstößlich. Nur wenn sauber und ordentlich gearbeitet wird kann eine gleichmäßige und optimale Insulinresorption stattfinden. Die geforderte Sterilität verhindert auch Infektionen mit Bakterien oder lokale Reizerscheinungen. Stark behaarte Körperstellen sind zu vermeiden oder zu rasieren. Der Wechsel des Katheters und der Kanüle soll bei Stahlkanülen alle zwei Tage, bei Teflonkanülen spätestens alle drei Tage erfolgen und vorzeitig wenn Probleme wie Schmerzen, Juckreiz, lokale Reizungen, Defekte im Schlauch, Insulingeruch, Verstopfung, ständig hohe Werte oder Blutungen festgestellt werden.

Ergänzungsmöglichkeiten⁵¹: Unter diesen Punkt fallen sämtliche zusätzliche Materialien, welche dem Patienten zur Verfügung stehen und diesem die Handhabung der Pumpe und des Zubehörs erleichtern. Neben alkoholischen Desinfektionsmitteln zur Säuberung der Infusionsstelle (*Isozid H*) fallen in diese Kategorie die Haut entfettende Mittel (*Cutasept*) zur Verbesserung der Klebeeigenschaften des Pflasters, Pflasterentferner (*DermaSol*) zur leichteren Entfernung von Rückständen, gegen Hautirritationen und Allergien wirksame Mittel (*Cavilon*), welche einen hauchdünnen Film auf der Haut bilden und damit den direkten Kontakt mit Pflasterbestandteilen vermindern und zusätzliches Klebematerial zur Befestigung der Kanüle/des Schlauches (*Fixomull Strech* hypoallergenes Klebeflies oder *Tegaderm* Transparentverband). Bevor solche Ergänzungsmöglichkeiten Anwendung finden sollten die zahlreichen, verschiedenen, selbstklebenden Kanülenpflaster der Hersteller durchprobiert werden, da die Zusammensetzung der einzelnen Bestandteile variiert.

Eine andere Erweiterung greift auf ein Prinzip zurück, welches unter Punkt 3.2.4 bereits thematisiert wird und zwar die lokale Erwärmung der Haut mit dem Ziel, die Insulinresorption durch stimulierte lokale Durchblutung zu verbessern. Der *InsuPatch* ist vom Aussehen her eine normale Kanüle mit selbstklebendem Pflaster und Katheter. Er ist so konstruiert, dass er durch Adapter mit allen gängigen Pumpenmodellen kompatibel ist.

⁵¹ Die genannten Produkte sind Beispiele und nicht die einzigen am Markt verfügbaren.

Die Besonderheit liegt in der Rondelle der Kanüle. Hier sind Heizelemente mäanderförmig rund um die eigentliche Infusionsstelle angeordnet. Wird ein Bolus abgegeben, beginnt der *InsuPatch* die Haut für 30 Minuten auf 38,5 Grad Celsius zu erwärmen. Diese lokale Temperaturerhöhung ist unbedenklich für das Insulin, fördert aber dessen Aufnahme ins Gewebe und die Blutbahn [226]. Somit werden schnellere Plasmaspitzenwerte erreicht und postprandiale Hyperglykämien vermieden, was in einer besseren Einstellung und niedrigeren HbA1c-Werten resultieren kann [227, 229]. Abbildung 87 zeigt den *InsuPatch* von unten mit deutlich sichtbaren, kreisförmig angeordneten Heizelementen und Temperaturfühler.

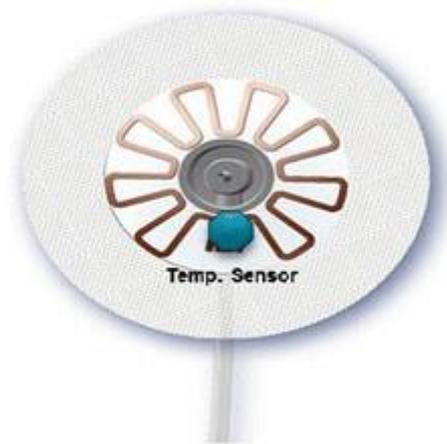


Abb. 87: InsuPatch [228]

4.4 Patch Pumpen

Patch Pumpen, vom englischen für Pflaster hergeleitet, sind die zweite Art von Insulinpumpen. Sie arbeiten vollkommen ohne Katheter und bestehen grundsätzlich aus nur zwei Komponenten. Die eine ist die Insulinpumpe selbst, die „Pod“ genannt wird. Deutlich kleiner als herkömmliche Pumpen wird dieser über ein selbstklebendes Pflaster einfach auf die gewünschte Stelle an der Haut geklebt und bleibt dort für drei Tage. Darin integriert sind das Insulinreservoir, Batterien, eine Teflonkanüle und eine Funkverbindung zur Kommunikation mit der zweiten Komponente. Diese ist der PDM (Personal Diabetes Manager), ein kleiner handlicher Computer über welchen die Pumpe aktiviert wird und sämtliche Bolusgaben, Basalratenänderungen und Blutzuckermessungen durchgeführt werden. Das Basalratenprofil wird hingegen am PDM gespeichert und automatisch vom Pod abgegeben. Tabelle 6 fasst die wichtigsten technischen Daten dieser Patch Pumpe zusammen.

Tab. 6: Technische Spezifikationen der in Österreich erhältlichen Patch Pumpe myLife Omnipod laut Packungsbeilage

Pumpenmodell	<i>myLife Omnipod</i>
Basalratenprofile	7
Basalratenabschnitte	24/Tag
Basalratenschritte	0,05 I.E.
Bolusschritte	0,05 I.E.
Abgabegeschwindigkeit	0,025 I.E./1 Sek.
Bolusarten	Standard, verzögert, dualer Bolus
Dauer der Bolusarten	30 Min./max. 8 Std.
Bolusrechner	Ja
Größe	Pod: 5,2 x 3,9 x 1,45cm PDM: 11,25 x 6,21 x 2,5cm
Gewicht	Pod: 25g (leer) PDM: 125g
Reservoir	max. 2ml (200 I.E.)
Wasserdicht	Pod: Ja (7,6m über 1 Std.) PDM: Nein
Batterie	LR03 oder FR03
Insulinampullen	Keine, Pod wird mit beiliegender Einwegspritze befüllt
Katheter-Anschluss	entfällt

PDM: Personal Diabetes Manager

4.4.1 myLife Omnipod

Die Insulinpumpe *myLife Omnipod* der Firma Ypsomed ist eine Patch Pumpe und die einzige ihrer Art in Österreich. Sie wird mit dem dazugehörigen PDM bedient der gleichzeitig auch als Blutzuckermessgerät fungiert. Gemessene Werte werden automatisch für Bolusberechnungen und Korrekturen berücksichtigt und gespeichert. Sämtliche Funktionen der Pumpe können auf dem PDM abgelesen und verändert werden, wogegen der auf der Haut klebende Pod keine derartige Funktion besitzt. Abbildung 88 zeigt links den PDM und rechts den Pod.



Abb. 88: PDM mit rechts daneben liegenden Pod⁵²

Mit der *myLife Omnipod* Insulinpumpe ist es möglich sieben Basalratenprofile für verschiedene tägliche Anforderungen zu speichern und per PDM abzurufen. 24 Basalratensegmente pro Tag werden eingestellt und mit einer Mindestmenge von 0,05 I.E. abgegeben. Wie auch bei Schlauchpumpen können ein Standardbolus, ein verzögerter und ein dualer Bolus über einen Zeitraum von 8 Stunden appliziert werden. Die

⁵² Foto vom Autor aufgenommen.

Infusionsgeschwindigkeit ist mit 0,05 I.E. festgelegt. Während der PDM nicht wasserdicht ist, hält der Pod ohne Probleme bis 7,6m Wassertiefe für 60 Minuten aus und fasst 200 I.E. Insulin. Auch längere Zeiträume sind unbedenklich bezüglich des Eindringens von Wasser, allerdings können sich das Pflaster und damit der Pod von der Haut ablösen. Die Laufzeit der Pumpe beträgt exakt drei Tage mit einer optionalen Verlängerung von acht Stunden. Abbildung 89a-b zeigt die Hauptteile des *myLife Omnipod* und den PDM inklusive Erklärung der Funktion.

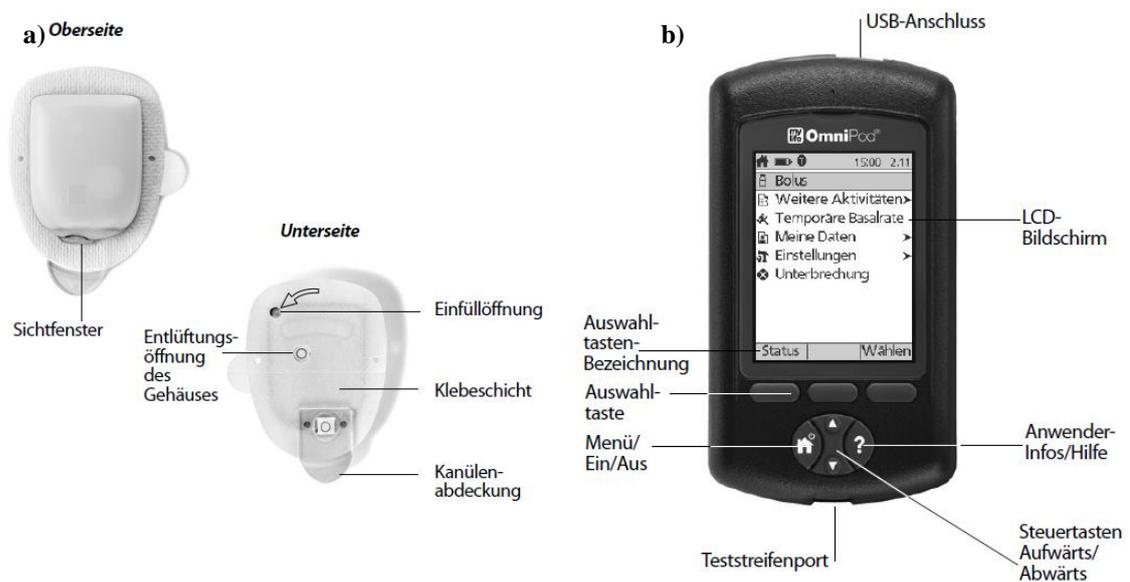


Abb. 89a-b: myLife Omnipod; a) Ober- und Unterseite des Pods, b) PDM. Aus der Packungsbeilage

Der PDM besitzt eine Garantiedauer von vier Jahren, der auf die Haut zu klebende Pod ist ein Einwegartikel und wird nach Gebrauch entsorgt. Die Herstellerfirma schickt zu jeder Bestellung einen Karton mit Adressaufkleber sowie einen luftdichten Plastikbeutel mit. In diesen können die gebrauchten Pods gesammelt und kostenfrei per Post zum Recycling retourniert werden.

Für die nächsten Jahre ist eine Rundumerneuerung des PDM und des *Omnipod* geplant. Der PDM wird mit einem Touchscreen Display ausgerüstet und der Pod selbst wird zukünftig mit dem Dexcom *G4 Platinum* CGM-Sensor kommunizieren. Der genaue Zeitpunkt für diese Neuerungen in Österreich ist noch nicht bekannt.

4.4.2 Pumpenzubehör für Patch Pumpen

Im Gegensatz zu Katheter Pumpen fällt das Zubehör für Patch Pumpen sehr dürftig aus. Der Katheter entfällt und ebenso die Auswahl der Kanüle. Nichts desto trotz soll kurz auf die wenigen vorliegenden Bestandteile eingegangen werden.

Kanüle: Die beim *Omnipod* in Verwendung befindliche Kanüle ist eine Teflonkanüle mit einer Eindringtiefe von 6,5mm in einem Winkel von 45 Grad. Bei nahezu allen Patienten wird mit dieser Eindringtiefe optimal das subkutane Fettgewebe erreicht und eine gleichmäßige Insulinresorption gewährleistet. Die Einführhilfe ist fester Bestandteil des Pods und wird automatisch durch den PDM aktiviert. Eine manuelle Druckausübung wie bei anderen Insertern entfällt. Laut Packungsbeilage wird die Applikation der Kanüle in nur 0,005 Sekunden vollzogen und Schmerzen damit weitestgehend vermieden. Nachteilig ist, dass für bestimmte Patienten mit einer sehr dicken Haut und/oder hohem BMI die vorgewählte Eindringtiefe zu gering sein könnte.

Infusionsstelle: Wie auch bei Schlauchpumpen und der ICT muss auch mit Patch Pumpen die Infusionsstelle begutachtet und gepflegt werden. Ein regelmäßiger Wechsel der Einstichstelle ist empfehlenswert um Gewebsverhärtungen zu unterbinden. Das Vermeiden von lokalen Irritationen und Infektionen durch aseptisches Arbeiten und die Desinfektion der Applikationsstelle sind in gleicher Weise wichtig. Stark behaarte Körperstellen sind zu meiden oder zu rasieren. Teflonkanülen sollen höchstens 3 Tage unter der Haut verbleiben, was durch die Laufzeit der Patch Pumpe ohnehin vorgegeben ist.

Ergänzungsmöglichkeiten⁵³: Im Grunde genommen sind die Ergänzungsmöglichkeiten für Patch Pumpen dieselben wie für Katheter Pumpen. Neben alkoholischen Desinfektionsmitteln für die Infusionsstelle (*Isozid H*) können optional entfettende Präparate (*Cutasept*), Pflasterentferner (*DermaSol*), lokale Antiallergika (*Cavilon*) und

⁵³ Die genannten Produkte sind Beispiele und nicht die einzigen am Markt verfügbaren.

zusätzliches Klebematerial (*Fixomull* oder *Tegaderm*) verwendet werden. Als Ergänzung sei *Hydrofilm* Transparentverband in der Größe 6 x 7cm erwähnt, welcher die idealen Abmessungen für den Pod besitzt und als antiallergische Schicht wirkt. Die Dicke des Transparentverbandes ist so gering, dass die Teflonkanüle diesen ohne Probleme durchstechen kann. Jedes Stück dieses Verbandes ist außerdem einzeln steril verpackt und bietet somit die besten Voraussetzungen für empfindliche und sensible Haut. Abbildung 90 zeigt dieses Produkt in der Draufsicht.



Abb. 90: Transparenter Folienverband Hydrofilm der Größe 6 x 7cm⁵⁴

⁵⁴ Foto vom Autor aufgenommen.

4.5 Korrekte Inbetriebnahme einer Insulinpumpe

Wie schon bei der korrekten Handhabung eines Insulinpens ist es auch bei der Benützung einer Insulinpumpe wichtig, die richtige Bedienung und den Ablauf in allen Einzelheiten gezeigt zu bekommen und diesen sooft zu wiederholen, bis man den Patienten guten Gewissens ins normale alltägliche Leben entlassen kann. Auch hier sei angemerkt, dass wenn Zeit und Ressourcen es zulassen, der korrekte Ablauf des Anlegens einer Pumpe in regelmäßigen Abständen vom behandelnden Arzt, dem Diabetes-Team und dem Patienten überprüft und bei Bedarf optimiert werden soll. Der detaillierte Vorgang der Inbetriebnahme einer Insulinpumpe variiert zwischen dem der Katheter Pumpe und dem der Patch Pumpe, wenngleich bestimmte Punkte sich überschneiden und ident sind.

Die korrekte Inbetriebnahme einer Katheter Pumpe sollte folgendermaßen von statten gehen:

- 1) Hände waschen, sämtliches Material vorbereiten und Kontrolle der geplanten Infusionsstelle
- 2) Insulin und Ampulle vorbereiten, Leerampulle vorschriftsgemäß mit Insulin befüllen (bei Fertigampullen entfällt das Füllen)
- 3) Kanüle plus Katheter ankoppeln und (mit oder ohne Adapter) an der Pumpe befestigen
- 4) Katheter über das Füllprogramm der Pumpe mit Insulin befüllen, den Schlauch dabei senkrecht halten damit Luftblasen entweichen können
- 5) sobald Insulin austritt das Programm beenden, Schlauch auf Luftblasen kontrollieren und Punkt 4 und 5 solange wiederholen bis keine mehr sichtbar sind
- 6) Infusionsstelle gründlich desinfizieren
- 7) Schutzfolie des Kanülenpfasters abziehen, Nadelschutzkappe abnehmen
- 8) Stahlkanüle: Händisch in die Haut einstechen, Pflaster andrücken und Griffstück der Rondelle abnehmen.
Teflonkanüle: Mittels Inserter in die Haut einstechen und andrücken

Mit Abbildung 91a-n folgt eine Bilderreihe⁵⁵, in welcher der genaue Hergang beim Anlegen einer Schlauchpumpe (am Beispiel *Accu-Chek Insight*) Punkt für Punkt dargestellt wird.

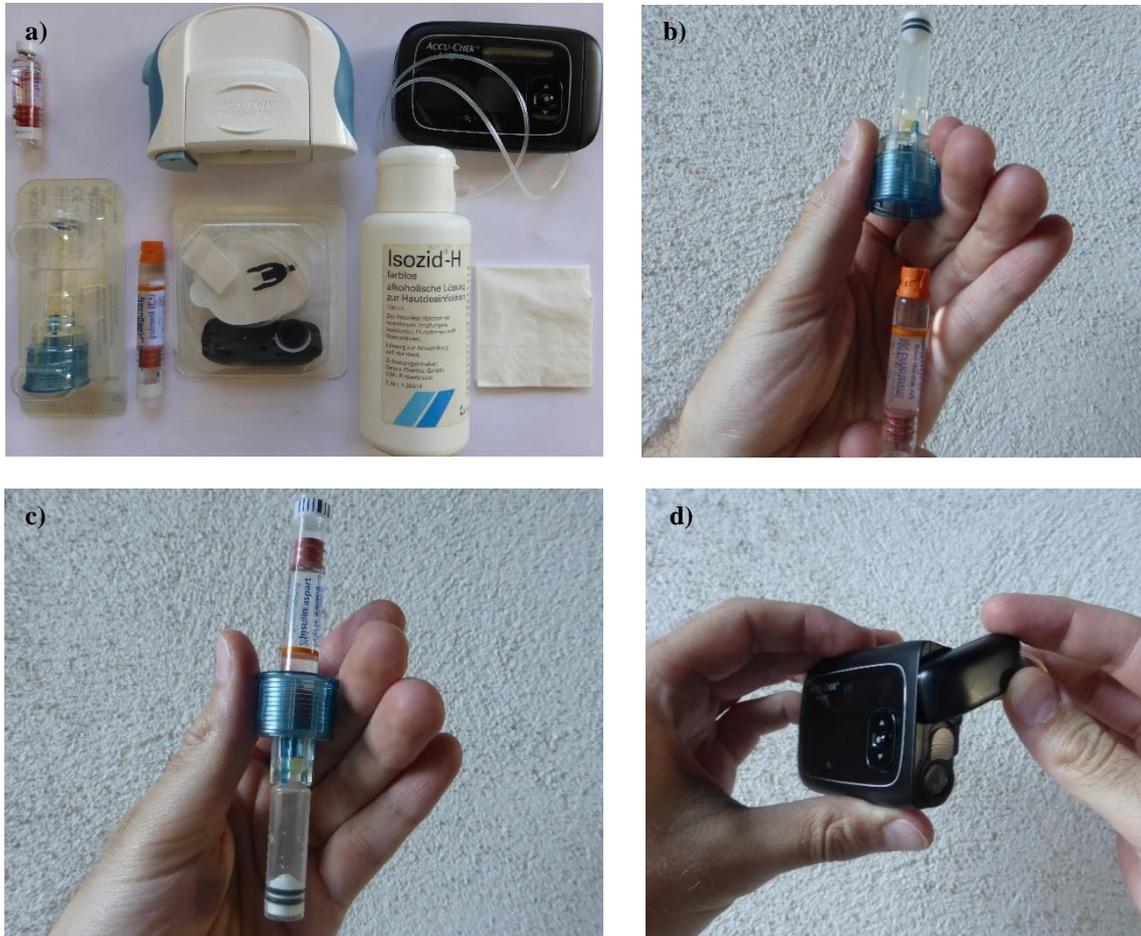


Abb. 91a-n: Anlegen einer Katheter Pumpe; *a* Hände waschen, sämtliche Materialien vorbereiten (1,6ml Fertigampulle, Leerampulle mit Adapter, 3ml Insulinampulle, Applikationshilfe, neuer Katheter mit Kanüle, Pumpe, Desinfektionsmittel und Tupfer), *b* Leerampulle durch Adapter mit Insulinampulle verbinden, *c* auf den Kopf drehen und Leerampulle befüllen (bei der Accu-Chek Insight erfolgt das Befüllen automatisch), *d* alten Katheter von der Pumpe entfernen

⁵⁵ Fotos vom Autor aufgenommen.

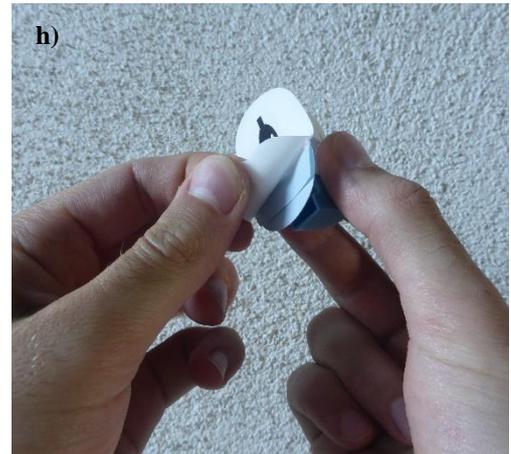


Abb. 91a-n: Anlegen einer Katheter Pumpe; *e* befüllte Ampulle in die Pumpe setzen, *f* Katheter mit Insulin befüllen und Schlauch dabei senkrecht halten (Vermeidung von Luftblasen im Schlauch), den Katheter anschließend auf Luftblasen kontrollieren und ggf. wiederholen, *g* Kontrolle und Desinfektion der Infusionsstelle, *h* Schutzfolie vom Kanülenpflaster entfernen, *i* Kanüle händisch Setzen, *j* Kanüle mit Hilfe einer Applikationshilfe setzen

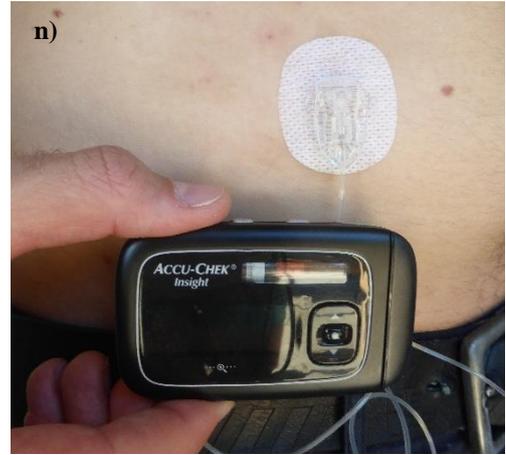
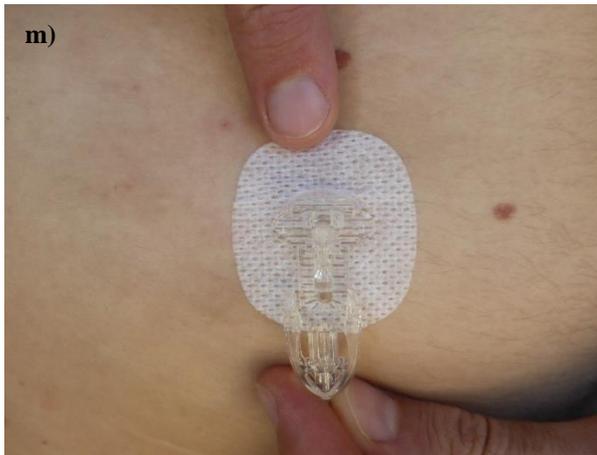
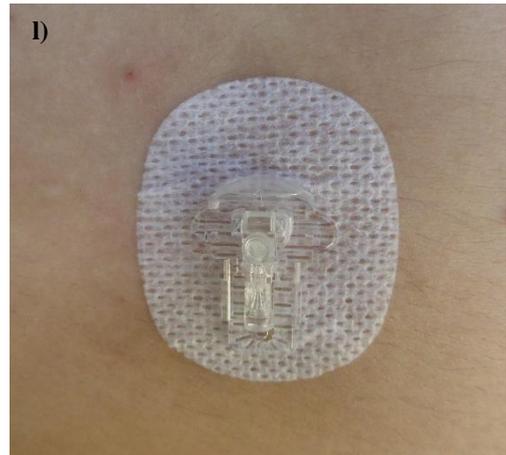


Abb. 91a-n: Anlegen einer Katheter Pumpe; *k* gesetzte Kanüle mit Nadelgehäuse der Führungsnadel, *l* gesetzte Kanüle ohne Nadelgehäuse, *m* Katheter mit Kanüle koppeln, *n* Kanüle mit Insulin befüllen und Betrieb aufnehmen

Die korrekte Inbetriebnahme einer Patch Pumpe sollte folgendermaßen geschehen:

- 1) Hände waschen, sämtliches Material vorbereiten und Kontrolle der geplanten Infusionsstelle
- 2) Insulin und beiliegende Fertigspritze vorbereiten, gewünschte Menge an Insulin aufziehen (mindestens 85 I.E.)
- 3) Fertigspritze entlüften
- 4) Pod mit Insulin befüllen bis ein Signalton ertönt
- 5) Entlüftung des Pods mit Hilfe des PDM (automatisch)
- 6) 60 Minuten Zeit um den alten Pod zu deaktivieren und den neuen zu Setzen
- 7) geplante Infusionsstelle gründlich desinfizieren
- 8) alten Pod entfernen, vom neuen die Kanülenabdeckung abnehmen und überprüfen ob keine Teflonkanüle sichtbar ist
- 9) Schutzpapier mit Hilfe der Zuglaschen entfernen
- 10) Pod auf die Haut kleben und Kanüle mit Hilfe des PDM einführen (automatisch)
- 11) Kontrolle ob Kanüle richtig gesetzt worden ist (kleines Sichtfenster plus rosa Färbung auf der Oberseite des Pods)
- 12) mit Hilfe des PDM bestätigen

Mit Abbildung 92a-r folgt eine Bilderreihe⁵⁶, in welcher der genaue Hergang beim Anlegen einer Patch Pumpe (am Beispiel *myLife Omnipod*) Punkt für Punkt dargestellt wird.

⁵⁶ Fotos vom Autor aufgenommen.



Abb. 92a-h: Anlegen einer Patch Pumpe; *a* Hände waschen, Materialien vorbereiten und Infusionsstelle prüfen, *b* Pod und Fertigspritze auspacken, Spritze zusammensetzen, *c* Insulin aus Durchstechflasche entnehmen, *d* Pod mit Insulin befüllen, *e* Entlüftung des Pods mit Hilfe des PDM, *f* Infusionsstelle desinfizieren, *g* Hydrofilmverband aufbringen (optional), *h* Hydrofilm aufgebracht (optional)

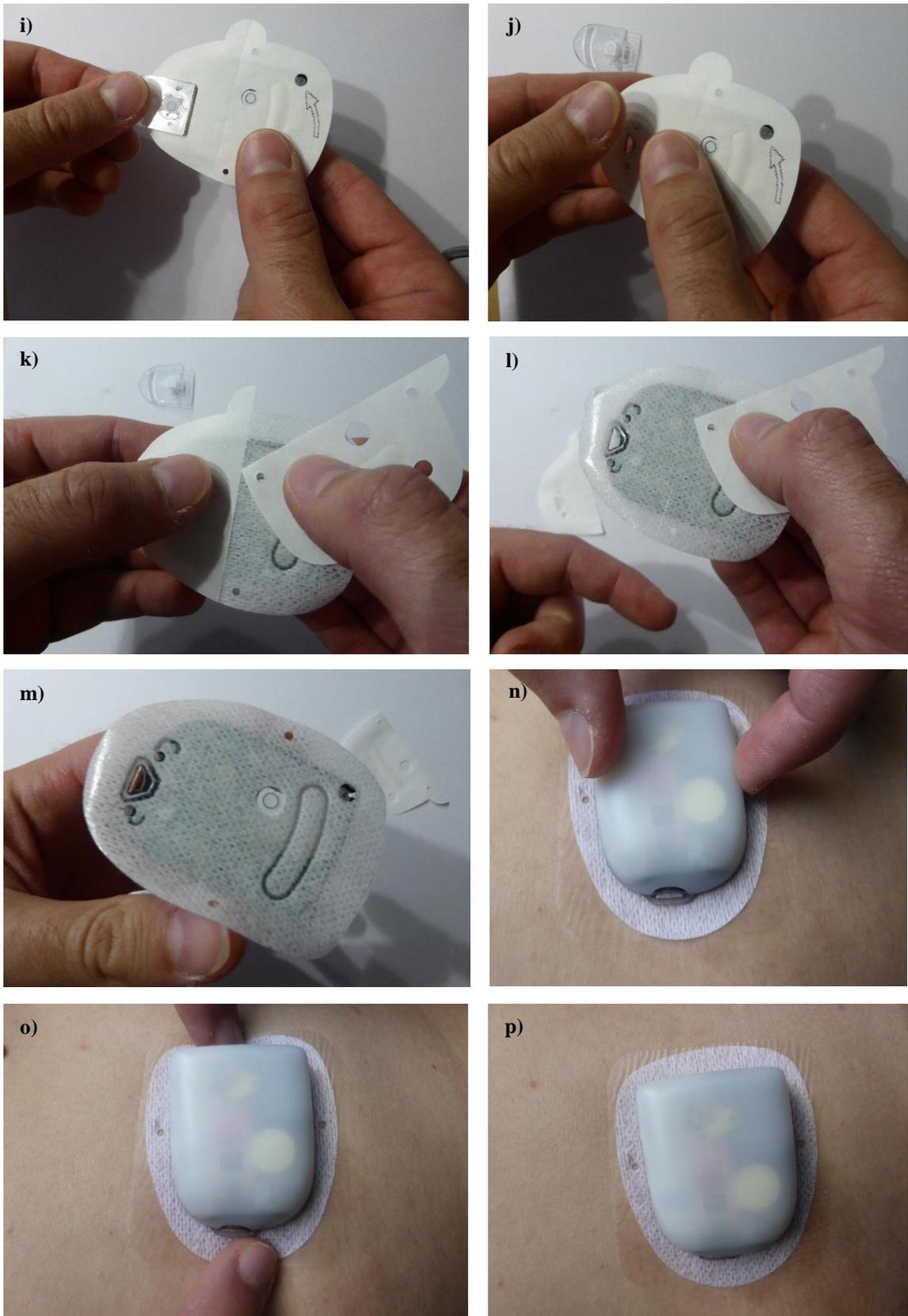


Abb. 92i-p: Anlegen einer Patch Pumpe; *i* Kanülenabdeckung entfernen, *j* Schutzfolie mit sichtbaren Zuglaschen abziehen, *k* zuerst die eine Folienseite abziehen, *l* dann die andere um nicht die Klebefläche zu berühren, *m* Schutzfolie komplett entfernt, *n* Pod auf die Haut/den Hydrofilm kleben, *o* Klebeflächen festdrücken, *p* fertig aufgeklebte Patch Pumpe, Kanüle kann jetzt mit Hilfe des PDM eingeführt werden



Abb. 92q-r: Anlegen einer Patch Pumpe; *q* Kanüle ist korrekt eingeführt worden, Kontrolle über das durchsichtige Sichtfenster an der Vorderseite (Kanüle sollte sichtbar sein) und über das kleine Viereck neben dem weißen Kreis (sollte jetzt rosa gefärbt sein). Vergleiche hierzu Bild *p* (kleines Viereck durchsichtig), *r* Basalrate ist programmiert, mit Hilfe des PDM die ordnungsgemäße Einführung der Kanüle bestätigen

5 Blutzuckermessmethoden

5.1 Geschichte der Blutzuckermessung

Der kennzeichnende Name des Diabetes Mellitus, honigsüßer Ausfluss, ist nicht nur im heutigen Sprachgebrauch vertreten sondern spiegelt auch schon früher den natürlichen Stoffwechsel des Zuckers und dessen physiologische Ausscheidung wieder. Nachdem schon längere Zeit bekannt ist, dass überschüssiger Zucker über den Urin abgegeben wird, konzentrieren sich erste Methoden zum Nachweis von Zucker auf den Harn. 1908 wird es mit dem Benedict-Reagens erstmals möglich die ungefähre Menge reduzierender Zucker zu bestimmen und in den 1920ern kommt der *Glycurator*, eine handlichere Version zur Harnzuckermessung auf den deutschen Markt. Mit dem *Clinitest* wird 1941 die Alltagstauglichkeit verbessert, da bis dahin die Harn-Chemikalien-Lösung erhitzt werden muss. 1965 beginnt Ames die Vermarktung von *Dextrostix*, der ersten Messmethode mit einem Teststreifen auf den ein Tropfen Blut aufgebracht wird. Anhand einer beigelegten Farbpalette kann ähnlich wie bei den damals üblichen Harnzuckertests die Glukosekonzentration verglichen und abgelesen werden. Das Prinzip der Teststreifenmessung wird weiterentwickelt und stellt bis heute den Standard in der Blutglukosemessung dar. So kann 1988 die erste direkte Teststreifenauswertung trockenchemisch verwirklicht werden und integrierte Datenspeicher in den Geräten vereinfachen die Führung eines Diabetestagebuchs. Die Entdeckung des glykosylierten Hämoglobins 1968 und die Bestimmung als HbA1c-Wert sind ein weiterer wichtiger Meilenstein zur Verlaufskontrolle des Diabetes. Parallel dazu werden auch die Geräte zur Gewinnung des Bluttröpfens optimiert und Stechhilfen sowie dünne Lanzetten fortlaufend in die klinische Praxis integriert.

Heutige Blutzuckermessgeräte greifen auf einen erheblich größeren internen Datenspeicher und drahtlose Kommunikationsmöglichkeiten zurück, mit deren Hilfe ein elektronisches Blutzuckerprofil erstellt werden kann. Die Teststreifen arbeiten mit Glukose modifizierenden Enzymen, die Reaktionsprodukte werden fast immer elektrochemisch, seltener auch reflexionsphotometrisch erfasst. Das Streben nach ständiger Überwachung des Blutzuckers führt zur Entwicklung der kontinuierlichen

Glukosemessung. Eine dünne, mit Enzymen beschichtete Platinelektrode, misst über geringste Spannungsänderungen im Gewebe den dortigen Gewebezucker. Damit ist es erstmals gelungen das Blutzuckertagesprofil zu analysieren und graphisch darzustellen. Während erste Geräte nur retrospektiv ausgewertet werden können, messen jetzige CGM-Sensoren ohne Pause, je nach Modell, 6–90 (180) Tage durchgehend und übertragen die Werte auf einen portablen Empfänger. Diese Messdaten decken zum Beispiel den täglichen Blutzuckerverlauf, postprandiale Blutzuckerspitzen oder verborgene, nächtliche Hypoglykämien auf. Durch Trendpfeile kann frühzeitig auf Unterzuckerungen reagiert und die Einstellung optimiert werden. Auch die bereits thematisierten Closed-Loop-Systeme verwenden die CGM als kontinuierliches Messprinzip.

Die Messung des Blutzuckers ist nach wie vor ein wichtiger Grundpfeiler in der Diabetestherapie. Sie ermöglicht dem Patienten selbstständig die Behandlung anzupassen, Eigenverantwortung zu übernehmen, Komplikationen sowie Folgeschäden zu vermeiden und nicht zuletzt dessen Sicherheitsgefühl und Wohlbefinden zu steigern.

5.2 Harnzuckermessung

Die Zufuhr von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln führt im Gastrointestinaltrakt zur Resorption von Monosacchariden. Chemisch komplexer aufgebaute Di- und Polysaccharide werden enzymatisch zu diesen Einfachzuckern abgebaut. Die Aufnahme in die Hepatozyten der Leber und nachfolgend in die Muskeln, das Gehirn sowie die Speicherung als Glykogen stellen lebenswichtige Stoffwechselfvorgänge dar. Für diese wird Insulin benötigt. Bei einem teilweisen oder kompletten Mangel wird überschüssiger Zucker renal eliminiert, um den Blutzuckerspiegel auf den Normalwert zwischen nüchtern 70–99mg/dl und postprandial 100–140mg/dl, seltener auch ≤ 160 mg/dl, zu bringen. In der Niere gibt es zwei Typen von Natrium-Glukose-Transportern (SGLT1 und SGLT2), über welche Glukose rückresorbiert wird. SGLT1 ist unabhängig von der Glukosekonzentration aktiv und für etwa 10% der rückresorbierten Glukose verantwortlich, während SGLT2 konzentrationsabhängig auch inaktiviert werden kann. Bei Erreichen der Nierenschwelle von 180mg/dl Glukose stellt der SGLT2 seine Aktivität ein, Zucker wird über die Nierentubuli ausgeschieden und taucht im Endharn in erhöhter Menge auf. Hier kann ein nasschemischer Nachweis mit Benedict-Reagens oder Fehling-Reagens beziehungsweise ein trockenchemischer Nachweis mit Teststreifen erfolgen, um den ungefähren Wert der eliminierten Glukose zu bestimmen.

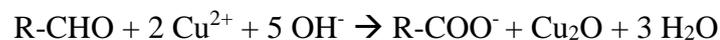
Da sowohl nicht gut eingestellte Typ-1 als auch Typ-2-Diabetiker diesem Metabolismus unterliegen, bietet die Messung der Harnzuckerkonzentration eine gute Möglichkeit Rückschlüsse auf die Stoffwechseleinstellung zu ziehen. Für Dosiskorrekturen mit Insulin ist die Harnzuckermessung jedoch zu ungenau und aus diesem Grund heutzutage nur mehr ein diagnostisches Mittel der zweiten Wahl. Sie ist weitgehend von der Blutglukosemessung abgelöst worden. Für mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten ist sie aber eine kostengünstige Alternative zu Blutzuckermessstreifen und findet bei diesem Kollektiv auch heute noch Anwendung.

Benedict-Reagens: 1908 entwickelt, können mit diesem Reagens reduzierende Zucker, aber auch Flavonoide und Cumarine nachgewiesen werden. Es besteht aus zwei verschiedenen Lösungen, die eine enthält Natriumcitrat und Natriumcarbonat in Wasser, die andere Kupfer(II)-sulfat in Wasser. Die Kupferionen oxidieren unter Hitzezufuhr die offene Aldehydform der Glukose zur Carbonsäure und das Kupfer(II)-sulfat wird zu Cu₂O reduziert. Diese Reaktion läuft nur im alkalischen Bereich ab und die Gleichung dafür lautet:



Das Ergebnis ist ein gefärbter Niederschlag, der je nach Zuckerkonzentration Farben von rot, gelb oder grün annehmen kann.

Clinitest: Der handlichere Clinitest funktioniert nach einem ähnlichen Prinzip, die Reaktion läuft aber nach Fehling ab. Hermann Fehling hat zwei Lösungen entwickelt, die Fehlingsche Lösung I enthält Kupfer(II)-sulfat in Wasser, die Fehlingsche Lösung II eine alkalische Kalium-Natrium-Tartrat-Tetrahydrat-Lösung. Angelehnt an obige Redoxreaktion reagiert unter Zufuhr von Hitze ein reduzierender Zucker wie Glukose mit einem oxidierenden Reagens, wobei die Aldehydgruppe zur Carbonsäure oxidiert wird. Auch hier läuft die Reaktion nur im alkalischen Milieu ab.



Der entstehende Niederschlag/die Farbe der Lösung ist je nach Glukosekonzentration blau, grün oder orange gefärbt und kann mit einer beiliegenden Farbpalette verglichen werden.

Moderne Harnzuckermessung: Die moderne Harnzuckermessung greift auf die Bestimmung mittels Teststreifen zurück. Ein Filter hält unerwünschte Bestandteile des Harns zurück, Saugfolie nimmt den Urin auf und eine mit Enzymen beschichtete Trägerfolie setzt die Glukose um. Hierbei entsteht ein Farbstoff dessen Farbspektrum weitaus vielschichtiger und damit besser interpretierbar ist, als jenes älterer Methoden. Ein Erhitzen ist überflüssig, der Teststreifen wird für kurze Zeit in eine Urinprobe getaucht, übertrocknen gelassen und nach wenigen Minuten kann das Ergebnis abgelesen werden. Alternativ wird in Arztpraxen und Ordinationen für ein deutlich genaueres Messergebnis ein Reflotron verwendet, der ebenfalls mit Teststreifen arbeitet. Bei beiden Methoden reagiert Glukose mit dem Enzym GOD (Glukose-Oxidase) zu Glukonolakton unter Entstehung von Wasserstoffperoxid. Dieses reagiert mit einem Methylanilinderivat unter Mitwirkung von POD (Peroxidase) zu Wasser und einem gefärbten Charge-Transfer-Komplex.

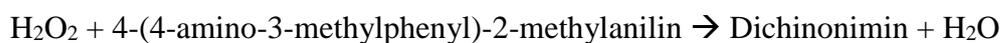


Abbildung 93 zeigt einen aktuellen Harnzuckerteststreifen mit Aufbewahrungsdose und gut erkennbarer Farbpalette.



Abb. 93: Moderner Harnzuckerteststreifen mit Aufbewahrungsdose⁵⁷

⁵⁷ Foto vom Autor aufgenommen.

5.3 Blutzuckermessung

Angefangen mit *Dextrostix* beruht die heutige Blutzuckerselbstmessung auf dem Teststreifenprinzip. Diese Teststreifen bestehen wie die Harnzuckerteststreifen aus einer Filterschicht, einer Saugfolie und einer mit Enzymen ummantelten Trägerschicht. Das benötigte Blut wird bevorzugt aus der seitlichen Fingerbeere entnommen. Der Grund dafür ist, dass Kapillarblut benötigt wird und dieses an beschriebener Stelle am einfachsten zugänglich ist. Kapillarblut spricht sehr rasch auf Blutzuckeränderungen an, weshalb man damit die besten und aktuellsten Werte bekommt. Sind früher noch Blechfedern, Schraubenzieher und Stechlanzetten aus Stahl verwendet worden, nimmt man gegenwärtig dünne Fertiglancetten oder Stechhilfen. Mit diesen ist eine deutliche Schmerzreduktion zu erzielen und das Infektionsrisiko geringer. Der kapillare Blutropfen wird mit dem Teststreifen aufgenommen, etwaige Blutzellen durch die Filterschicht zurückgehalten und das Plasma mit der enthaltenen Glukose gelangt auf die Trägerfolie. Je nach Messprinzip findet hier eine enzymatische Reaktion mit nachfolgender Analytik der Glukosekonzentration statt. Das Ergebnis wird digital auf dem Blutzuckermessgerät dargestellt.

Neben der Patientenschulung zum Krankheitsbild, dem verwendeten Insulin, der Insulinapplikation zuzüglich einer potentiellen Insulinpumpe, der Bestimmung des HbA1c-Wertes, des Lipidprofils und des Körpergewichts, repräsentiert die Blutzuckerselbstmessung das letzte wichtige Element in der patientengesteuerten Diabetestherapie. Alle angesprochenen Punkte sind durch den Patienten umsetzbar und helfen die Folgeerkrankungen des Diabetes zu verzögern oder sogar zu verhindern. Blutzuckerselbstmessung verbessert die glykämische Kontrolle von Typ-1-Diabetikern und hilft auch bei Typ-2-Diabetikern unter Insulinsubstitution den HbA1c zu verringern [230–234], wobei die Häufigkeit der Selbstmessungen mit der Reduktion des HbA1c korreliert.

Zusammengefasste Gründe für eine Blutzuckerselbstmessung sind:

- Vermeidung von Folgeschäden
- Vermeidung von Komplikationen (Hyper- und Hypoglykämien)
- Blutzucker Monitoring (Diabetes Tagebuch)
- Grundlage für die Dosisanpassung
- Eigenverantwortung und Motivation
- Sicherheit und Wohlbefinden

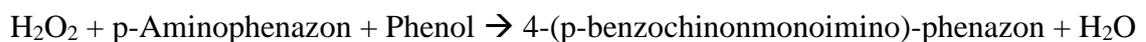
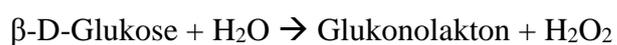
Während bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zwei Messungen pro Tag ausreichend sind, meistens ein Nüchternwert in der Früh vor dem Frühstück und ein postprandialer Wert, müssen Typ-1-Diabetiker unter ICT sich häufiger in den Finger stechen. Grundsätzlich vor jeder Insulininjektion und vor dem Schlafengehen ist ein Selbsttest angebracht. Das hierfür benötigte Blutvolumen liegt pro Messung, je nach verwendetem Teststreifen, zwischen 0,3 und 0,7µl und damit sichtlich unter früher benötigten Blutmengen. Neuere Geräte sind weniger störanfällig, müssen einer vorgegebenen Norm entsprechen und liefern exakte Werte mit maximalen Abweichungen von ± 5 –10mg/dl. Man unterscheidet Einzelstreifensysteme, bei denen jeder Teststreifen manuell eingeführt werden muss und integrierte Messsysteme mit einer sich drehenden Trommel/Kassette, mit welcher bis zu 50 Messungen gemacht werden können. Eine weite Bandbreite von Blutzuckermessgeräten ist auf dem Markt vertreten, kleinere und optisch gutaussehende für jüngere Patienten, größere und leichter zu handhabende für die älteren. Alle Geräte funktionieren gleichwohl entweder nach dem elektrochemischen oder dem reflexionsphotometrischen Prinzip, wobei ersteres in fast allen Systemen zum Einsatz kommt.

Führende Hersteller von Blutzuckermessgeräten sind unter anderem Roche, Abbott, Bayer, Wellion, Ypsomed und LifeScan. Fast alle arbeiten mit Batterien, der Messbereich für Glukose liegt zwischen 10–600mg/dl und die Messdauer beträgt je nach Gerät 3–5 Sekunden.

5.3.1 Elektrochemische Methode

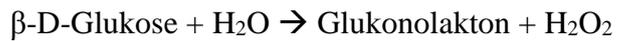
Die bei weiten meisten Blutzuckermessgeräte beruhen messtechnisch auf der elektrochemischen Methode. Ein Blutropfen wird in Kontakt mit dem Teststreifen gebracht und das Blut zum Testfeld eingesaugt. Es findet eine Enzymreaktion mit variablen Enzymen statt bei der Glukose umgewandelt wird und ein zweites Reaktionsprodukt, meistens Wasserstoffperoxid, entsteht. Nach Kontaktschließung zwischen zwei Elektroden wird eine elektrische Spannung angelegt. Das Gerät misst die benötigte Stromstärke in Abhängigkeit von der Zeit, die durch die Blutprobe geschickt wird. Der resultierende Stromstärkenverlauf wird von der programmierten Software in den aktuellen Blutzuckerwert umgerechnet und am Display angezeigt. Es gibt mehrere enzymatische Reaktionen die bei verschiedenen Herstellern zur Anwendung kommen.

GOD-PAP: Der Nachweis mit GOD und PAP (p-Aminophenazon) ist ein weit verbreiteter unter Blutzuckermessgeräten. Glukose wird durch die Glukose-Oxidase zum Glukonolakton unter Entstehung von Wasserstoffperoxid oxidiert. Letzteres reagiert mit p-Aminophenazon und Phenol unter POD-Katalyse zum gefärbten 4-(para-benzochinonmonoimino)-phenazon und Wasser.



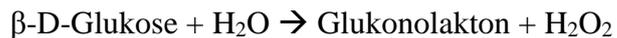
Die entstehende Farbintensität ist proportional zur Glukosekonzentration, verändert die angelegte elektrische Spannung und kann alternativ photometrisch vermessen werden.

GOD-POD: Auch dieses Messprinzip wird häufig in Teststreifen verwendet und beruht auf den beiden Enzymen Glukose-Oxidase und Peroxidase. Glukose und Wasser werden mit GOD zum Glukonolakton und Wasserstoffperoxid oxidiert. Das Peroxid reagiert unter POD-Katalyse mit der Verbindung ABTS (Diammoniumsalz der 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzthiazolin)-6-sulfonsäure) weiter unter Bildung von Wasser und einem grün gefärbten Radikal.



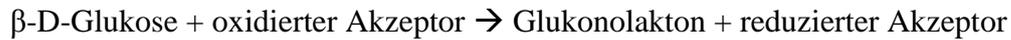
Das entstehende grün gefärbte Radikal beeinflusst die angelegte elektrische Spannung oder kann alternativ photometrisch bei 405nm vermessen werden.

Reflotron: Im Reflotron werden Glukose und Wasser mit GOD zum Glukonolakton und Wasserstoffperoxid umgesetzt. Anschließend reagiert das Wasserstoffperoxid mit o-tetramethyl-benzidin unter POD-Katalyse zu einem Radikal.



Das entstehende Radikal beeinflusst die angelegte elektrische Spannung.

FAD-GDH: Dieses neuere Messprinzip basiert auf der FAD abhängigen Glukosedehydrogenase und einem oxidierten Akzeptor wie zum Beispiel 2,6-dichlorphenol-indophenol oder Kaliumhexacyanidoferrat(III). Der Akzeptor wird in der dieser Reaktion reduziert und die Glukose zum Glukonolakton oxidiert.



Der Nachweis erfolgt ausschließlich elektrochemisch. Da in der Vergangenheit Probleme aufgrund mangelnder Substratspezifität und Interferenzen mit diesem Testprinzip aufgetreten sind (zu hohe Werte), ist nach derzeitigem Kenntnisstand von der Anwendung von Messgeräten auf FAD-GDH-Basis abzuraten.

Die Vielzahl verschiedener Blutzuckermessgeräte die andauernd durch neue ersetzt und verbessert werden ist nahezu unüberschaubar. Bei einigen Systemen ist eine zusätzliche Ketonkörpermessung möglich, andere sind App-kompatibel und bei wieder anderen können die Streifen nicht aus der Aufbewahrungsdose fallen. Abbildung 94a-j⁵⁸ stellt einige der Vertreter vor, welche nach dem elektrochemischen Prinzip arbeiten und derzeit in Österreich verfügbar sind.

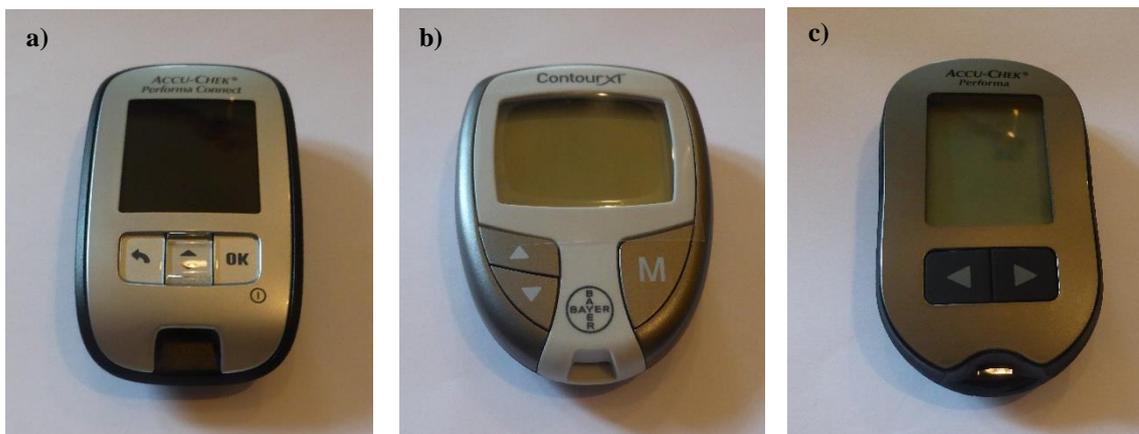


Abb. 94a-c: Elektrochemisch arbeitende Blutzuckermessgeräte; a Accu-Chek Performa Connect, b Contour XT, c Accu-Chek Performa

⁵⁸ Fotos vom Autor aufgenommen.



Abb. 94d-j: Elektrochemisch arbeitende Blutzuckermessgeräte; *d* OneTouch Vario Flex mit dazugehöriger Halterung für Zubehör, *e* GlucoCheck XL, *f* myLife Unio mit dazugehörigem Set, *g* Freestyle Precision Neo, *h* Calla mini, *i* Accu-Chek Performa Nano, *j* Accu-Chek Guide und dazugehörige Teststreifendose mit Streifenhalterung

5.3.2 Reflexionsphotometrische Methode

Nur sehr wenige Blutzuckermessgeräte arbeiten reflexionsphotometrisch. Genauso wie bei der elektrochemischen Funktionsweise kommen hier mit Enzymen beschichtete Teststreifen zum Einsatz, welche Glukose und Wasser oxidieren. Die verwendeten Enzyme sind ident, die Reaktionsprodukte ebenso. Der Teststreifen besteht aus mehreren Lagen mit Filtern zum Entfernen von Blutzellen, die letzte Lage ist mit den Enzymen GOD und POD überzogen. Das Testfeld wird von unten mit Licht bestrahlt, das ausgesendete Licht wird reflektiert und mit einem Detektor gemessen. Das Ausmaß des reflektierten Lichts ist indirekt von der Glukosekonzentration und direkt von der Konzentration des gefärbten Reaktionsproduktes abhängig. Aus der charakteristischen Lichtabsorption wird der Blutzuckerwert errechnet und am Display angezeigt. Diese Messmethode liefert ebenso exakte Glukosewerte, jedoch gibt es nur wenige Systeme die auf diesem Konzept aufgebaut sind.

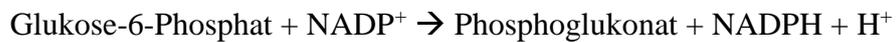
Abbildung 95 zeigt eines der wenigen Geräte, die nach dieser Verfahrensweise funktionieren. Es handelt sich gleichzeitig um ein integriertes Messsystem mit einer Trommel/Kassette zur Durchführung von 50 Einzelmessungen. Die beiliegende Stechhilfe kann an das Messgerät angekoppelt werden.



Abb. 95a-c: Reflexionsphotometrisch arbeitende Blutzuckermessgeräte; a Accu-Chek Mobile, b mit abgenommener Stechhilfe, c umgedreht mit herausgenommener Trommel/Kassette

Der Vollständigkeit halber sei eine Methode erwähnt, die vor allem in großen Laboren zur Untersuchung und Analytik von Blutproben verwendet wird.

Hexokinase: Bei dieser Reaktion reagieren Glukose und ATP mit Hilfe der Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat und ADP. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase katalysiert die Oxidation von Glukose-6-Phosphat und NADP^+ zu Phosphoglukonat und $\text{NADPH} + \text{H}^+$. Die nachfolgende photometrische Vermessung von NADPH bei charakteristischen 340nm liefert die Glukosekonzentration der Probe.



5.3.3 Korrekte Durchführung einer Blutzuckermessung

Die Verwendung von modernen Blutzuckermessgeräten erlaubt es bei Bedarf immer den aktuellen Blutzuckerwert zu bestimmen und für therapeutische Entscheidungen zu nutzen. Doch obwohl diese Systeme akkurat arbeiten und genaue Werte liefern, gibt es einige Störfaktoren die zu berücksichtigen sind. Große Mengen an Salizylsäure, Ascorbinsäure, Harnsäure, α -Methyldopa und Novaminsulfon (Metamizol) im Blut, stark erhöhte Blutfettwerte, ein hoher Hämatokrit, extreme Höhenunterschiede >2000m und beträchtliche Luftfeuchtigkeit können insbesondere bei Geräten mit GOD-Teststreifen in niedrigeren Glukosewerten resultieren. Zeitgemäße Technik schaltet solche Fehlerquellen in der Regel aus, wodurch als einzige wirkliche Störquelle nur der Anwender selbst in Frage kommt. Die korrekte Durchführung einer Blutzuckermessung wird viel zu häufig vernachlässigt und der Patient verlässt sich auf den angezeigten Wert. Unterdessen ist es essenziell die richtige Technik zu schulen und anzuwenden. Folgende Schritte müssen bei einer Blutzuckermessung beachtet werden:

- 1) Hände waschen und sämtliche Materialien wie Messgerät, Teststreifen, Stechhilfe, Lanzetten, Tupfer und ev. Tagebuch bereitlegen
- 2) Stechhilfe vorbereiten
- 3) Messgerät vorbereiten
- 4) Stechhilfe seitlich an der Fingerbeere ansetzen und auslösen, bei Blutzuckerselbstmessung ist keine vorherige Desinfektion notwendig
- 5) Blutropfen auf Teststreifen aufbringen (ersten Tropfen verwerfen wenn kein Händewaschen möglich gewesen ist)
- 6) angezeigten Wert interpretieren

Mit Abbildung 96a-j folgt zur besseren Veranschaulichung eine Bilderreihe⁵⁹, welche den korrekten Vorgang einer Blutzuckerselbstmessung darstellt.

⁵⁹ Fotos vom Autor aufgenommen.



Abb. 96a-h: Korrekte Blutzuckermessung; *a* Hände waschen, Materialien vorbereiten, *b* Stechhilfe vorbereiten, Lanzette wechseln und Stechtiefe kontrollieren, *c* Lanzette gewechselt und Stechtiefe angepasst, *d* Messgerät vorbereiten und Teststreifen einführen (Haltbarkeitsdatum überprüfen), *e* Messgerät bereit, Blutprobe wird gefordert, *f* Stechhilfe seitlich an der Fingerbeere ansetzen und auslösen, *g* benötigter Bluttröpfchen, *h* Bluttröpfchen auf Teststreifen aufbringen



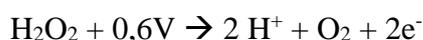
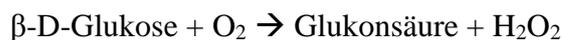
Abb. 96i-j: Korrekte Blutzuckermessung; *i* Gerät misst die aufgebrachte Probe, *j* Messergebnis wird angezeigt (79mg/dl), auf Plausibilität prüfen (zu hoch, zu niedrig, Hände nicht gewaschen)

5.4 Kontinuierliche Glukosemessung⁶⁰

Die kontinuierliche Glukosemessung, im englischen auch als CGM (continuous glucose monitoring) bezeichnet, ist eine relativ neue Technologie die in den letzten Jahren auch in Österreich Einzug in die Diabetestherapie gefunden hat. Eine Kombination ist sowohl mit der ICT als auch mit einer Insulinpumpentherapie möglich und sinnvoll. Wird eine kontinuierliche Glukosemessung mit einer intensivierten konventionellen Therapie kombiniert spricht man von der Sensor unterstützten Therapie (SuT), eine Kombination mit der CSII bezeichnet man als Sensor unterstützte Pumpentherapie (SuP). Unabhängig von den praktischen Anwendungsmöglichkeiten ist das Funktionsprinzip der einzelnen CGM-Geräte gleich. Jedes System besteht aus drei Bestandteilen:

- 1) dem Sensor (Messelektrode), welcher unter der Haut platziert wird und den Gewebezucker misst
- 2) dem Sender (Transmitter), welcher die gemessenen Daten empfängt und an den Empfänger oder alternativ ein kompatibles Smartphone sendet
- 3) dem Empfänger (Monitor), auf welchen die ermittelten Daten graphisch dargestellt und gespeichert werden können

Das Messprinzip sämtlicher im Augenblick auf dem Markt befindlicher CGM-Systeme ist die elektrochemische Methode. Glukose und Sauerstoff werden in einer enzymatischen Reaktion zu Glukonsäure und Wasserstoffperoxid oxidiert. Die elektrochemische Umsetzung von letzterem führt zu einem Stromfluss der mit einer Platinelektrode gemessen wird und direkt mit der Glukosekonzentration korreliert.



⁶⁰ [217, 235]

Wie bei Blutzuckermessgeräten wird auch bei CGM-Sensoren oft GOD als Reaktionsenzym verwendet. Dieses wird auf einem dünnen mit Elektroden bestückten Kunststoffträger aufgetragen, welcher durch eine Filterschicht geschützt wird. Diese Filterschicht ist von der Funktionsweise her eine semipermeable Membran und lässt nur bestimmte Stoffe, in diesem Fall Glukose, passieren. Nachdem der Sensor den Stromfluss gemessen hat, werden die erhobenen Daten vom Transmitter umgerechnet und auf den Empfänger übertragen.

Das Setzen des Sensors im Unterhautfettgewebe wird vom Patienten vorgenommen. Der Transmitter wird aufgesteckt und hat je nach System eine variable Lebensdauer von 14 Tagen bis zu mehreren Monaten. Bei der CGM handelt es sich um eine minimal invasive Messmethode. Das mehrmalige Stechen in den Finger entfällt, der Sensor muss jedoch gesetzt werden und die notwendige Kalibrierung (nicht bei allen Geräten) erfordert weiterhin mindestens zwei Blutzuckermessungen täglich. Die Zuckerkonzentration wird in der interstitiellen Flüssigkeit gemessen. Diese muss Glukose aus dem Blut erst resorbieren und spricht langsamer auf Blutzuckeränderungen an, insbesondere auf stark steigende oder fallende Werte. Das bedeutet, dass Glukosewerte aus der Zwischenzellflüssigkeit erst nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung mit den tatsächlichen Blutzuckerwerten übereinstimmen. Diese Varianz kann durch korrekt ausgeführte Kalibrierungen auf ein Minimum reduziert werden. Eine CGM-Kalibrierung sollte optimaler Weise zu einem Zeitpunkt erfolgen, wenn der Blutglukosespiegel sehr stabil verläuft. Dies ist am Morgen vor dem Frühstück und je nach Essensgewohnheiten vor dem Abendessen oder vor dem Schlafengehen der Fall. Auf keinen Fall sollte eine Kalibrierung nach dem Essen oder bei stark steigenden oder fallenden Werten vorgenommen werden, da schon ein einziger falscher Wert andauernd fehlerhafte Folgewerte nach sich zieht. Es ist somit selbsterklärend, dass CGM-Messwerte nicht so exakt sind wie Kapillarblutwerte. Im Gegensatz zu diesen geben sie keine punktuellen Daten wieder sondern den Glukosetrend, was allerdings bei geschulter Interpretation eine bessere Anpassung der Dosis und der Kohlenhydratzufuhr erlaubt als eine genauer Einzelwert. Als wichtiger Störfaktor der CGM sei Paracetamol erwähnt. Die Einnahme dieses Schmerzmittels kann die Werte fälschlicherweise 2–4fach erhöhen. In diesem Fall ist eine Kontrolle durch Blutzuckermessung empfehlenswert.

Aufgrund der zusätzlichen Informationen zum Glukosetrend und Blutzuckerlauf kann ein CGM-System ein wichtiger Beitrag zur Therapieoptimierung sein. Gründe um eine kontinuierliche Glukosemessung in die Behandlung zu integrieren sind:

- stark erhöhte Blutzuckerwerte am Morgen
- stark erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte
- nächtliche (unbemerkt) Hypoglykämien
- ausgeprägte glykämische Variabilität
- mehr Lebensqualität und Flexibilität

Eine medizinische Indikation für eine CGM liegt vor wenn:

- häufige Hypoglykämien das Leben des Patienten beeinträchtigen
- eine sehr schlechte Stoffwechseleinstellung vorliegt
- mehr als 10 Blutzuckermessungen pro Tag notwendig sind
- in der Schwangerschaft trotz Therapieintensivierung nicht die gesteckten Ziele erreicht werden können

Nur bei Vorliegen einer medizinischen Indikation werden die Kosten der kontinuierlichen Glukosemessung auch von der Krankenkasse übernommen. Sollte eine solche Indikation nicht vorliegen, müssen diese durch den Patienten selbst übernommen werden. Die CGM sollte keinem Diabetiker unter ICT oder CSII vorenthalten werden, da sie nachweislich den HbA1c-Wert senkt, unabhängig vom Ausgangswert oder ob unter SuT oder SuP, bessere Resultate erbringt als alleinige Blutzuckerselbstmessungen und das Hypoglykämierisiko signifikant vermindert [236–244]. Die Reduzierung von Unterzuckerungen führt in ökonomischen Studien nicht nur zu mehr QALYs (qualitätskorrigierten Lebensjahren), sondern senkt dadurch auch die anfallenden Gesundheitskosten [245, 246], was die CGM damit nicht nur für den Patienten attraktiv macht.

Ist eine kontinuierliche Glukosemessung indiziert, muss der Patient im Umgang damit geschult werden. Die Interpretation der Daten ist nicht mit der einer normalen Blutzuckermessung zu vergleichen und erfordert auch vom erfahrenen Diabetiker Zeit und Aufmerksamkeit. Nur wenn der Patient den Mechanismus dahinter verstanden hat kann eine CGM erfolgreich und nutzbringend sein. Noch einmal sei gesagt, dass nicht der angezeigte Wert allein, sondern vor allem der Glukosetrend essenziell ist.

Während einer Einführungsschulung werden die Grundlagen der kontinuierlichen Glukosemessung dem zukünftigen Anwender näher gebracht und es wird des Weiteren der finanzielle Blickwinkel berücksichtigt. Die zur Verfügung stehenden Geräte werden erklärt und die Vor- und Nachteile erläutert. Im nächsten Schritt wird das erworbene Wissen weiter vertieft und dem Patient die Inbetriebnahme des individuellen CGM-Systems erklärt. Es wird auf grundlegendes wie das Setzen des Sensors, die Handhabung des Transmitters und des Empfängers, aber auch auf das Vorgehen bei der Kalibrierung eingegangen. Üblicherweise wird empfohlen in den ersten Tagen keine Therapieadaptation vorzunehmen. Die letzte Etappe umfasst die Nachbetreuung. Hier wird auf speziellere Probleme Bezug genommen, die Behandlung optimiert, Therapieentscheidungen und deren Konsequenzen überdies unter Zuhilfenahme des Computers ausgelesen und eventuell eine Ernährungsberatung arrangiert.

Wie schon bei anderen Aspekten des Diabetesmanagements kommt mit der Zeit die Routine und die anfänglichen Probleme sind rasch überwunden. Dennoch können nur engagierte Patienten von der kontinuierlichen Glukosemessung profitieren und es ist falsch zu glauben, dass dieses System die Diabetesbehandlung für einen übernimmt oder Blutzuckermessungen erübrigt. Im Folgenden wird einzeln auf die drei in Österreich erhältlichen CGM-Geräte näher eingegangen und ein kurz vor der Markteinführung stehendes Gerät näher betrachtet. Diese sind namentlich der *Freestyle Libre* von Abbott Diabetes Care, der *G4/G5 Platinum* von Dexcom (in Österreich Nintamed) und der *Guardian Connect* von Medtronic. Mit *Eversense* versucht auch Roche im CGM-Sektor Fuß zu fassen. Das Erscheinen ist noch für 2017 geplant. Den Anfang macht Tabelle 7 in der die wichtigsten technischen Daten zu diesen Systemen zusammengefasst und einander gegenüber gestellt werden.

Tab. 7: Technische Spezifikationen der in Österreich verfügbaren CGM-Systeme

CGM-Modell	<i>Freestyle Libre</i>	<i>G4/G4 Platinum</i>	<i>Guardian Connect</i>	<i>Eversense</i>
Zulassungsalter	ab 4 Jahren	ab 2 Jahren	keine Altersbeschränkung	k.A.
Messbereich	20–500mg/dl	40–400mg/dl	40–400mg/dl	k.A.
Messfrequenz	jede Minute	alle 5 Min.	alle 5 Min.	alle 5 Min.
Stärke der Elektrode	<0,4mm	0,23mm	0,23mm	k.A.
Länge der Elektrode	5mm	12,7mm	8,75mm	k.A.
Einstechwinkel	90 Grad	45 Grad	90 Grad	entfällt
Applikationsort	Oberarmrückseite	Abdomen	alle geeigneten Stellen	Oberarm
Tragezeit/Laufzeit	14 Tage	7 Tage	6 Tage	90-(180) Tage
Größe Transmitter + Halter	Ø 35mm, Höhe: 5mm	38 x 23 x 10mm	35 x 27,5 x 9,2mm	Ø 5mm, Länge: <2cm
Größe Empfänger	95 x 60 x 16mm	101 x 46 x 13mm	123,4 x 58,6 x 6,1mm	k.A.
Gewicht Transmitter + Halter	5g	8,5g	5,4g	k.A.
Gewicht Empfänger	65g	69g	88g	k.A.
Transmitter wasserdicht?	Ja (1m für 30 Min.)	Ja (2,4m über 24 Std.)	Ja (2,5m über 30 Min.)	Ja, unbegrenzt
Empfänger wasserdicht?	Nein	Spritzwassergeschützt	Siehe iOS Herstellerinfo	variabel
Alternativer Empfänger	Nein	Ja, App-kompatibel	Ja, App-kompatibel	variabel
BZ-Gerät integriert	Ja	Nein, manuell	Nein, manuell oder per Funk mit Contour Link 2.4	Nein, manuell
Verlust Funkkontakt	Sensor misst 8 Std. weiter, dann Datenlücke	Datenlücke	Sensor misst 40 Min. weiter, dann Datenlücke	k.A.
Kalibrierung erforderlich	Nein, werkkalibriert	Ja, zwei Werte 2 Std. nach Setzen des Sensors, dann alle 12 Std.	Ja, 2 Std. und 8 Std. nach Setzen des Sensors, dann alle 12 Std.	Ja
Zeit bis Messwerte	1 Stunde nach Setzen	nach der 2. Kalibrierung	nach der 1. Kalibrierung	k.A.
Häufigkeit der Kalibrierung?	entfällt	mindestens alle 12 Std.	Mindestens alle 12 Std. (häufiger empfehlenswert)	alle 12 Std.
Hoch-/Tiefalarm	Nein	Ja	Ja	Ja
Voralarm	Nein	Nein	Ja	Ja
Messprinzip	elektrochemisch	elektrochemisch	elektrochemisch	Fluoreszenz

iOS: Betriebssystem (von Apple entwickelt)

5.4.1 Freestyle Libre

Der *Freestyle Libre* ist ein kompakter kreisrunder Sensor, welcher mit einer Applikationshilfe (Inserter) durch Druckausübung auf der Rückseite des Oberarms platziert wird. Andere Körperregionen sind ebenso denkbar, Studien und damit die Zulassung beschränken sich auf die Trizeps Region. Nach dem setzen des Sensors scannt man zum ersten Mal mit dem dazugehörigen Lesegerät darüber und startet diesem somit. Eine Stunde danach beginnt der Sensor mit der Aufzeichnung von Glukosewerten. Durch erneutes scannen kann jede Minute der aktuelle Wert vom Display abgelesen werden, alle 15 Minuten wird dieser auch langfristig bis zu 8 Stunden gespeichert. Sollte mindestens eine Messung alle 8 Stunden stattfinden erhält der Patient ein vollständiges Glukosetagesprofil ohne Lücken. Über die Menüfunktion des Scanners können Zusatzinfos wie Zeit im Zielbereich oder außerhalb, geschätzter HbA1c und durchschnittliche Blutzuckerwerte der letzten 7, 14, 30 und 90 Tage eingesehen werden. Findet kein Scannvorgang in diesem 8 Stunden Zeitfenster statt, gehen die ältesten Werte verloren und es entsteht eine Datenlücke. Der Messbereich liegt zwischen 20–500mg/dl.

Von allen verfügbaren Sensoren ist der *Freestyle Libre* der mit den kleinsten Abmessungen und dem geringsten Gewicht. Abbildung 97 zeigt den Vergleich mit einer 2€ Münze.



Abb. 97: Freestyle Libre im direkten Vergleich mit einer 2€ Münze⁶¹

⁶¹ Foto vom Autor aufgenommen.

Die Laufzeit des Sensors beträgt 14 Tage, danach muss ein neuer gesetzt und gestartet werden. Der *Libre* ist nicht mit einem Transmitter ausgestattet, eine Funkübertragung der Werte auf ein Smartphone somit nicht möglich und das Scannen kann nur mit dem dazugehörigen Scannergerät stattfinden. Dieses hat ein Blutzuckermessgerät integriert um bei angezeigten Unterzuckerungen oder stark steigenden/fallenden Werten diese überprüfen zu können. Der Sensor kann unter der Dusche problemlos getragen werden. Der bedeutendste Unterschied zwischen dem *Freestyle Libre* und anderen CGM-Systemen ist jener, dass er kein CGM-Gerät ist. Von Abbott ist die Bezeichnung Flash-Glukose-System (FGM) eingeführt worden. Das Gerät misst zwar andauernd, die Werte werden aber nicht automatisch übertragen und angezeigt. Ebenso verfügt der *Libre* über keine Alarmfunktionen jedweder Art. Er nimmt eine Mittelstellung zwischen klassischen Blutzuckermessgeräten und CGM-Geräten ein und füllt eine wichtige Lücke. Dieses Funktionsprinzip wendet sich vor allem an normale Typ-2-Diabetiker die weniger oft invasiv messen wollen, aber auch an Typ-1 und insuliniierte Typ-2-Diabetiker. Studien sind mit den insuliniierten Patientengruppen durchgeführt worden und zeigen, dass ohne Verschlechterung des HbA1c Hypoglykämien deutlich reduziert werden [247, 248].

Das Setzen des Sensors läuft nach folgendem festgelegten Schema ab:

- 1) Hände waschen und sämtliche Materialien vorbereiten
- 2) Applikationsstelle auswählen und kontrollieren
- 3) Haut mit beigelegtem Alkoholtupfer desinfizieren
- 4) Deckel der Sensorpackung abziehen und Kappe vom Sensorapplikator abschrauben
- 5) die dunklen Markierungen auf Applikator und Packung ausrichten und ersteren bis zum Anschlag in die Packung drücken
- 6) Applikator herausziehen, dieser ist nun bereit zum Setzen des Sensors
- 7) auf gewünschter Stelle am Oberarm platzieren und fest auf die Haut drücken
- 8) kurz warten und Applikator vorsichtig abziehen
- 9) Sensor auf Halt kontrollieren und gegebenenfalls etwas festdrücken

Abbildung 98a-j ist eine detaillierte Bilderreihe zum Setzen des *Freestyle Libre*.



Abb. 98a-h: Setzen des Freestyle Libre; *a* Hände waschen, sämtliche Materialien vorbereiten, *b* Kontrolle und Desinfektion der Applikationsstelle, *c* Deckel der Sensorpackung abziehen, *d* Kappe vom Sensorapplikator abschrauben, *e* dunkle Markierungen auf Packung und Applikator ausrichten, *f* Applikator in die Packung drücken, *g* Applikator herausziehen, *h* auf gewünschter Stelle am Oberarm platzieren

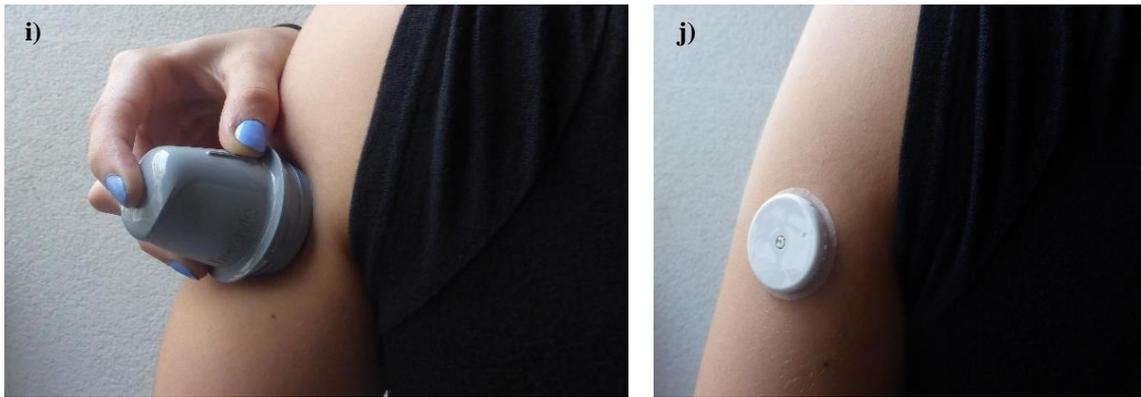


Abb. 98i-j: Setzen des Freestyle Libre; i Applikator auf die Haut drücken und kurz warten, j fertig platzierter Sensor⁶²

Wie schon bei anderen selbstklebenden Pflastern erwähnt können die Pflasterbestandteile Allergien auslösen beziehungsweise die Haut sensibilisieren. Hautreaktionen variierenden Ausmaßes können die Folge sein. Auch hier lohnt es sich alternative alkoholische Desinfektionsmittel (*Isozid H*), entfettende Mittel (*Cutasept*), Pflasterentferner (*DermaSol*) und lokale Antiallergika (*Cavilon*) auszuprobieren. Bei frühzeitigem Ablösen des Sensors können auch Fixiermaterialien (*Fixomull*, *Tegaderm* oder *Leukoplast/Leukopor*) Verwendung finden. Topische antiallergische Gele wie *Fenistil* können hilfreich sein. Pflegende Cremes und Salben sind bei Patienten mit empfindlicher Haut beim Wechsel der Insertionsstelle zu empfehlen.⁶³

⁶² Fotos der Bilderreihe vom Autor aufgenommen.

⁶³ Die genannten Produkte sind Beispiele und nicht die einzigen am Markt verfügbaren.

5.4.2 Guardian Connect

Das *Guardian Connect* Blutglukosemesssystem besteht aus einem kleinen Sensor, einem aufsteckbaren und wieder aufladbaren Transmitter und einem Empfänger. Der Sensor wird mit einem Sensorapplikator auf jeder geeigneten Stelle des Körpers aufgebracht. Vorzugsweise auf den gleichen Stellen an denen auch eine Insulinapplikation stattfinden würde, also Oberarm, Bauch, Gesäß und Oberschenkel. Er ist ohne Altersbeschränkung zugelassen, wie der Transmitter wasserdicht und misst in einem Bereich von 40–400mg/dl. Im Anschluss an das Setzen wird der Transmitter aufgesteckt und ordnungsgemäß befestigt. Nach zwei Stunden ist die erste Kalibrierung erforderlich und kurze Zeit später wird der Messwert am Display des Empfängers angezeigt. 8 Stunden später muss die zweite Eingabe gemacht werden, dann alle 12 Stunden. In der Literatur wird eine häufigere Kalibrierung als empfehlenswert betrachtet. Der Sensor selbst hat eine Laufzeit von 6 Tagen. Die Werte werden alle 5 Minuten aktualisiert und bei Funkverlust für 40 Minuten gespeichert. Der Empfänger ist zu diesem Zeitpunkt der modernste unter den CGM-Herstellern, ein modifizierter *iPod touch*, welcher mit der *Guardian Connect* App kompatibel ist. Der installierte Safari-Browser erlaubt einen online Zugang zur dazugehörigen *CareLink* Software, andere Internetseiten können nicht aufgerufen werden. Abbildung 99a zeigt den Sensorapplikator und den Transmitter inklusive entsprechendem Ladegerät, 99b den Sensor mit sichtbarer Elektrode und 99c den Monitor mit davor platzierter Sensor-Transmitter-Einheit.

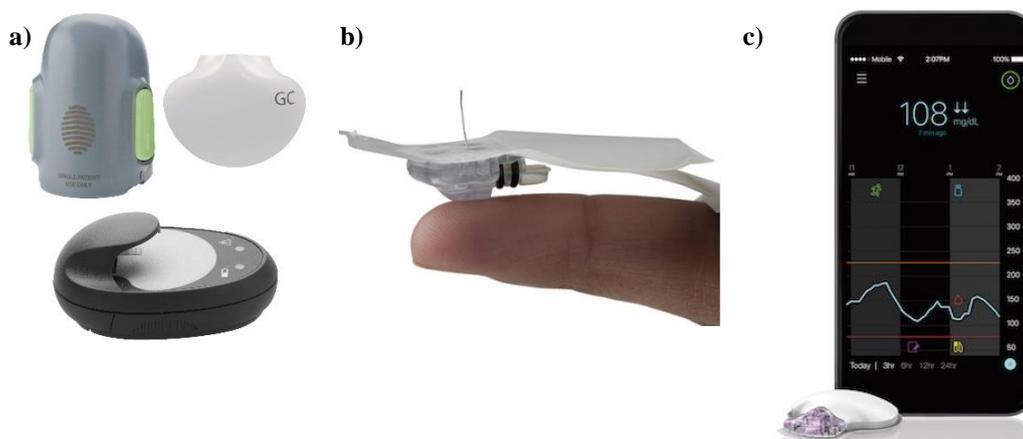


Abb. 99a-c: Guardian Connect; a Applikator, Transmitter und Ladegerät, b Sensor im Größenvergleich, c Empfänger mit Transmitter [249–251]

Der Empfänger kann optional durch jedes beliebige Smartphone mit der *Guardian Connect* App ersetzt werden. Die Daten werden dann direkt an das Handy gesendet und können dort abgerufen werden. Da es sich beim *Guardian Connect* um ein echtes CGM-System handelt, sind Hoch- und Tiefalarme und sogar Voralarme einstellbar. Im Fall eines Voralarms gibt der Empfänger einen Warnton ab, falls die gemessene Kurve in nächster Zeit in einen zu niedrigen oder zu hohen Bereich kommen würde. Das Glukoseprofil wird dauerhaft angezeigt und aktualisiert. Interessant ist, dass der Sensor nach Ablauf der Tragezeit sich automatisch deaktiviert, hingegen darauffolgend gleich wieder erneut aktiviert werden kann und das System ihn sozusagen als ersetzten Sensor akzeptiert. Mit diesem Vorgehen kann die Tragezeit beliebig verlängert werden, die Dauer ist jedoch durch die Haltbarkeit des selbstklebenden Pflasters begrenzt. Der Hersteller übernimmt keine Haftung für falsche Glukosewerte nach Ablauf der zugelassenen Tragezeit. Normalerweise verläuft eine solche Verlängerung gleichwohl problemlos. Es ist zwar kein Blutzuckermessgerät integriert, mit dem *Contour Link 2.4* können jedoch gemessene Daten per Funk auf den Empfänger übertragen werden.

Das Setzen und die Aktivierung des Sensors laufen folgendermaßen ab:

- 1) Hände waschen, sämtliche Materialien vorbereiten
- 2) Applikationsstelle auswählen und kontrollieren, anschließend desinfizieren
- 3) Sensorpackung öffnen und Sensor am Plastiksockel entnehmen
- 4) Klebelasche feststecken
- 5) Sensor auf flacher Oberfläche in die Einführhilfe einsetzen, Plastiksockel verbleibt außerhalb
- 6) Einführhilfe an gewünschter Stelle aufsetzen, durch Drücken der grünen Tasten auslösen, kurz warten, vom Körper entfernen
- 7) Nadelhülse abnehmen, Schutzpapier von der Unterseite des Sensorpflasters abziehen um die gesamte Klebefläche auf die Haut zu drücken
- 8) Klebelasche des Sensors lösen und glattziehen (nicht das Schutzpapier entfernen)
- 9) beigelegtes Folienpflaster vorschriftsmäßig auf den Sensor und die Haut kleben
- 10) Transmitter anschließen und mit Klebelasche befestigen

Abbildung 100a-e ist eine Bilderreihe, in welcher der genau Hergang der Applikation laut Gebrauchsanweisung gezeigt wird.

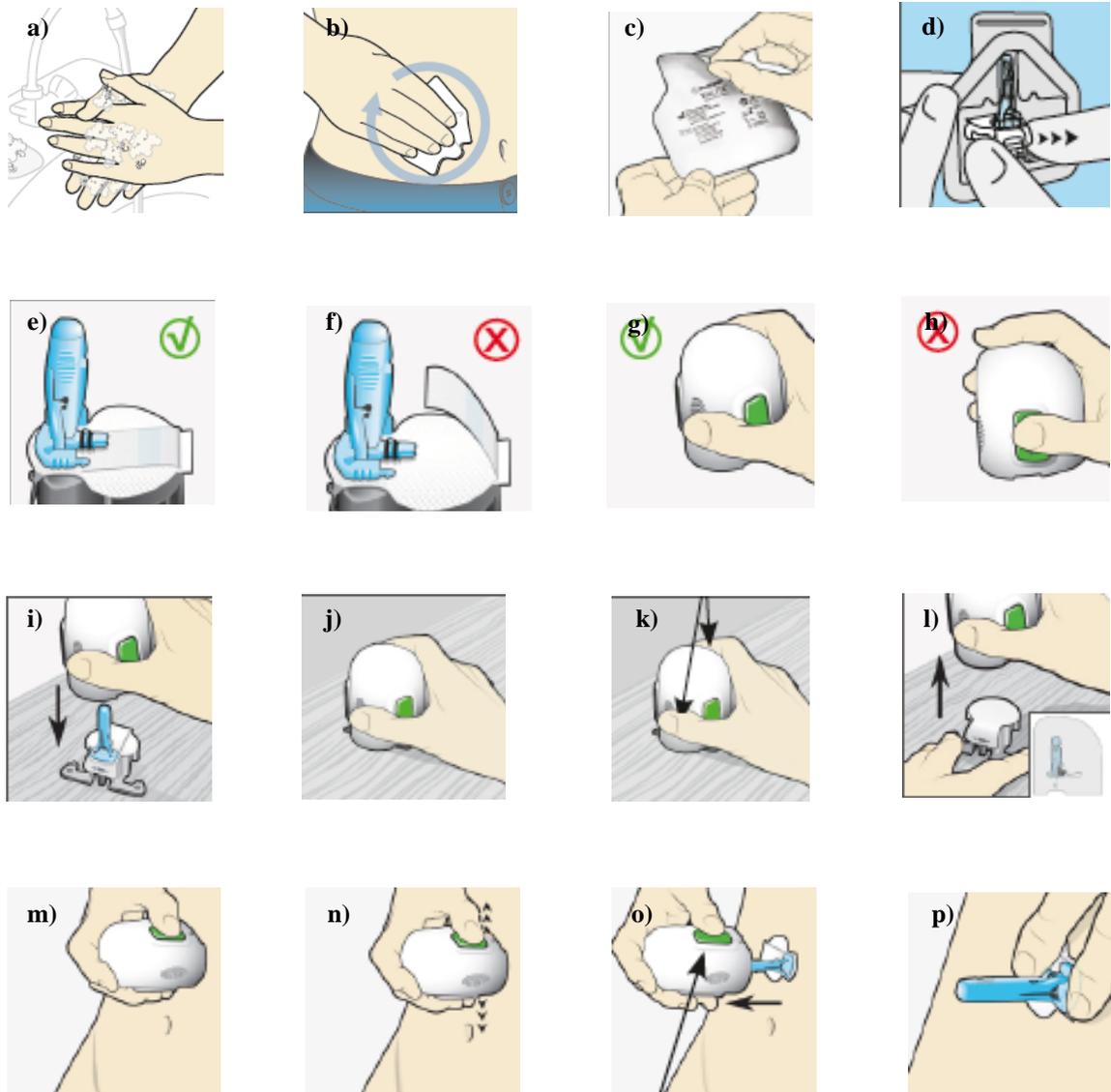


Abb. 100a-p: Setzen des Guardian Connect; *a* Hände waschen, sämtliche Materialien vorbereiten, *b* nach der Kontrolle die Insertionsstelle desinfizieren, *c* Sensorverpackung öffnen, *d* Sensor am Plastiksockel fassen und auf eine ebene Oberfläche legen, *e* richtig, *f* falsch, *g* Applikator richtig in die Hand genommen, *h* Applikator falsch in die Hand genommen, *i* und *j* Sensor in die Einführhilfe einsetzen, *k* und *l* Sensorapplikator vom Sockel abnehmen, *m* Applikator am Körper platzieren, *n* Sensor einführen, *o* nach kurzem Warten wieder vom Körper entfernen, *p* Basis des Sensors behutsam gegen die Haut drücken

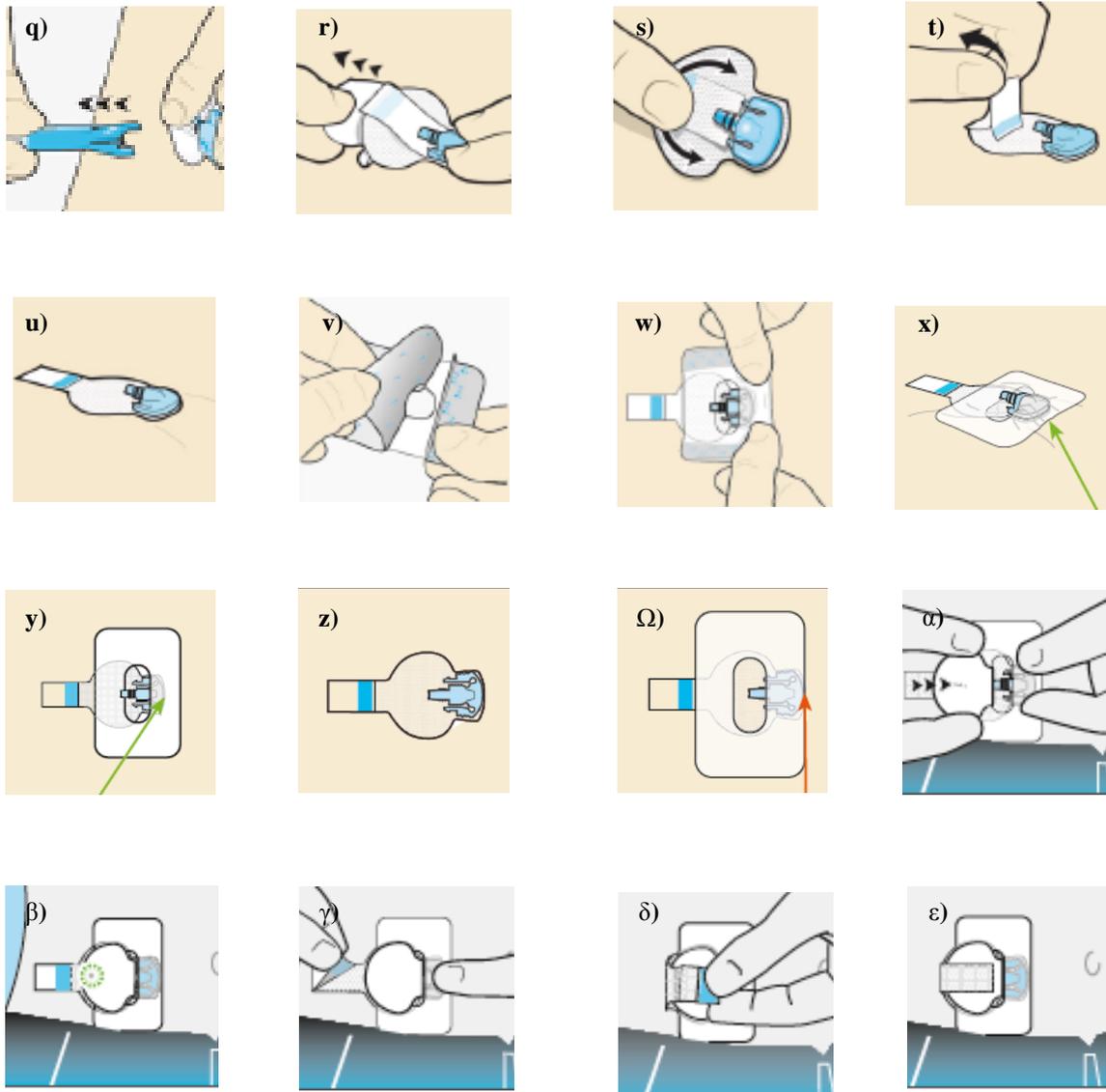


Abb. 100q-ε: Setzen des Guardian Connect; q Nadelhülse entfernen, r Unterseite des Sensorpflasters abziehen, s gesamte Klebefläche auf die Haut drücken, t Klebelasche lösen, u Klebelasche glattziehen, sodass sie eben auf der Haut liegt, v Papier Nr. 1 vom Folienpflaster entfernen, w Folienpflaster auf Sensor und Haut aufbringen, x und y korrekt aufgebracht, z falsch, Folienpflaster fehlt, Ω falsch aufgebracht, α Transmitter an den Sensor anschließen, β auf grüne Kontrollleuchte achten, γ Papier von der Klebelasche entfernen, δ Klebelasche anbringen, ε Klebelasche an Transmitter festdrücken

Das *Guardian Connect* kann mit der Insulinpumpe *Minimed 640G* und der *SmartGuard* Software kombiniert werden und hat in dieser Konfiguration die Bezeichnung *Guardian 2 Link*. Gemessene Werte sind dann auch am Display der Pumpe ersichtlich und können unter anderem für Bolusberechnungen genutzt werden. Auf die Pflege der Insertionsstelle, die Vermeidung von allergischen Reaktionen und das Verhindern vom vorzeitigen Ablösen des Pflasters wird unter Punkt 5.4.1 näher eingegangen.

5.4.3 G4/G5 Platinum

Wie jedes CGM-System besteht auch der *G4/G5 Platinum* aus einem Sensor, einem Transmitter und einem Empfänger. Der Sensor wird mit einer speziellen Applikationsvorrichtung unter der Haut platziert. Diese sieht auf den ersten Blick etwas eigenartig aus, erlaubt hingegen einen weitaus einfacheren Setzvorgang als der *Guardian Connect*. Der Gebrauch ist ab 2 Jahren erlaubt und das Abdomen als Insertionsstelle zugelassen (bei 2–17 jährigen auch das obere Gesäß). Die Messung am Oberarm ist ebenfalls problemlos möglich. Der Messbereich liegt zwischen 40–400mg/dl, gemessen wird alle 5 Minuten und die Werte werden kontinuierlich auf den Empfänger übertragen. Sensor und Transmitter sind wasserdicht, der Empfänger spritzwassergeschützt. Mit einer Laufzeit von 7 Tagen kann dieses CGM-Gerät einen Tag länger getragen werden als der *Guardian* und wie auch bei diesem ist eine Verlängerung der Tragezeit durch erneute Aktivierung problemlos ausführbar. Zwei Kalibrierungen werden im Abstand von nur 5 Minuten nach zwei Stunden gemacht, danach alle 12 Stunden. Der erste Zuckerwert erscheint direkt nach der zweiten Kalibrierung. Da kein Blutzuckermessgerät integriert ist muss extra gemessen und die Werte manuell eingegeben werden. Als Empfänger kommt ein rechteckiges Gerät, das Ähnlichkeit mit einem *iPod* hat, zum Einsatz. Abbildung 101 zeigt den Sensor mit Sensorhalter, den Empfänger und den *G5* Transmitter.



Abb. 101: G4/G5 Platinum Komponenten (Applikationshilfe, Empfänger und G5 Transmitter)⁶⁴

⁶⁴ Foto vom Autor aufgenommen.

Seit der Einführung des *G5 Platinum* können die Daten alternativ auch auf ein Smartphone mit entsprechender App gesendet und ausgelesen werden. Eine eigene Software mit dem Namen *Clarity* steht jedem Nutzer zur Verfügung um auf Langzeitdaten und geschätzten HbA1c Zugriff zu haben. Mit dem *G4/G5 Platinum* können Hoch- und Tiefalarne gespeichert werden, Voralarme sind nicht einstellbar.

Folgende Schritte sind für das Setzen und den Betrieb des Sensors notwendig:

- 1) Hände waschen, sämtliche Materialien vorbereiten
- 2) Insertionsstelle auswählen und kontrollieren, anschließend desinfizieren
- 3) abziehen der Klebeschutzfolien am Sensorhalter
- 4) platzieren des Sensors an der gewünschten Stelle
- 5) vorsichtig den Pflasterrand festdrücken
- 6) Sicherheitssperre vom Sensorhalter entfernen, diese kann aufgehoben werden zum leichteren Entfernen des Transmitters nach Ablauf der Tragezeit
- 7) Sensoreinfühnnadel und Sensor unter die Haut setzen, dazu mit zwei Fingern über der Manschette greifen und mit dem Daumen den weißen Kolben soweit es geht nach unten drücken (2 Klickgeräusche)
- 8) Sensoreinfühnnadel entfernen, dazu mit zwei Fingern unter die Manschette greifen und nach oben ziehen (2 Klickgeräusche)
- 9) gerippte Laschen am Sensorhalter zusammendrücken um Applikatorschaft abzunehmen
- 10) Transmitter in den Sensorhalter einsetzen und unter Zuhilfenahme der Senderzunge fixieren (2 Klickgeräusche)
- 11) Senderzunge abdrehen

Abbildung 102a-n ist eine Bilderreihe⁶⁵, in welcher die beschriebenen Schritte zum besseren Verständnis dargestellt sind.

⁶⁵ Fotos vom Autor aufgenommen.

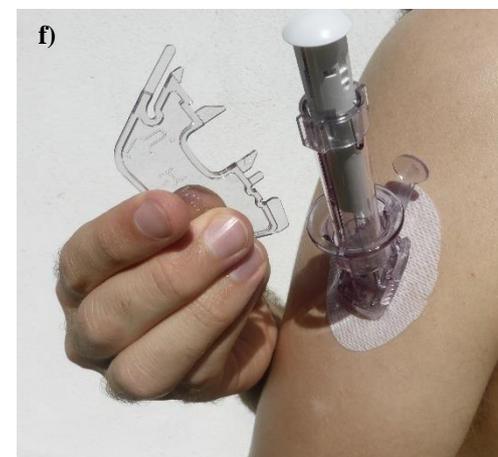
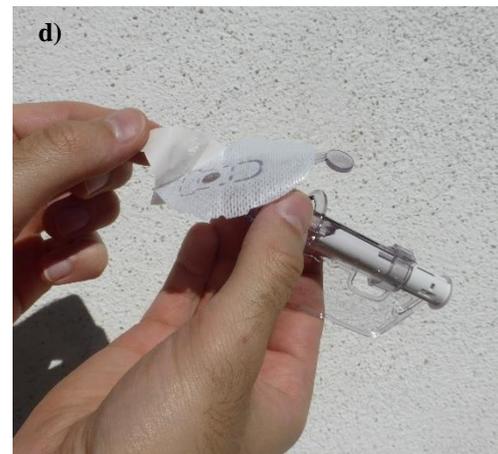
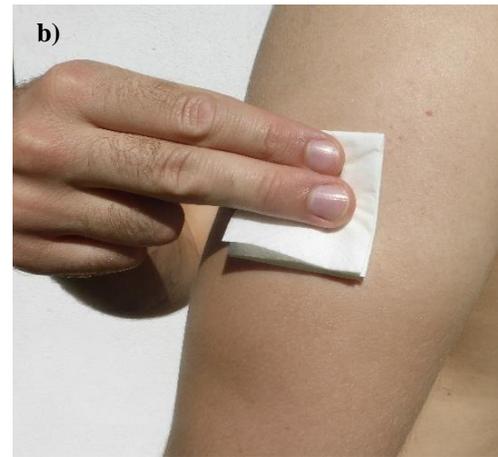


Abb. 102a-n: Setzen des G4/G5 Platinum; *a* Hände waschen, sämtliche Materialien vorbereiten, *b* Kontrolle und Desinfektion der Insertionsstelle, *c* erstes Folienpflaster abziehen, *d* zweites Folienpflaster abziehen, *e* auf die Haut aufbringen und Pflaster festdrücken, *f* Sicherheitssperre entfernen

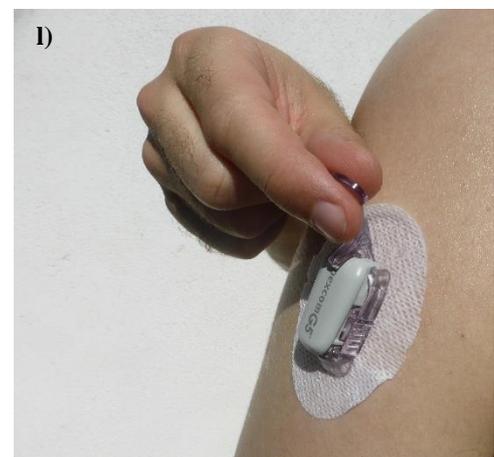
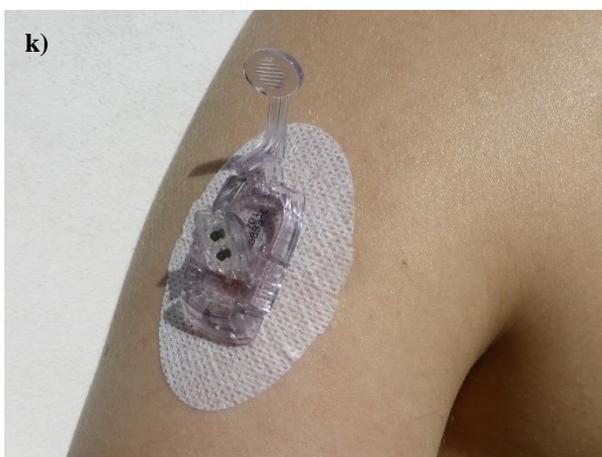
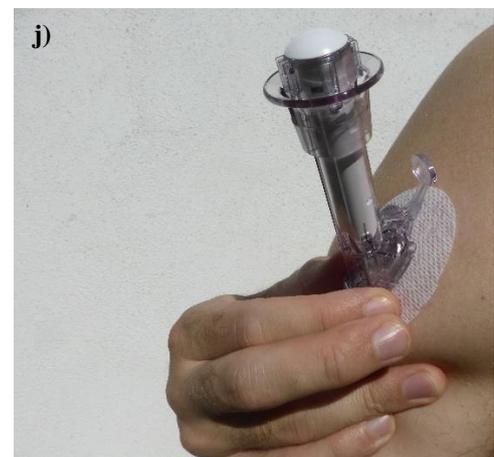
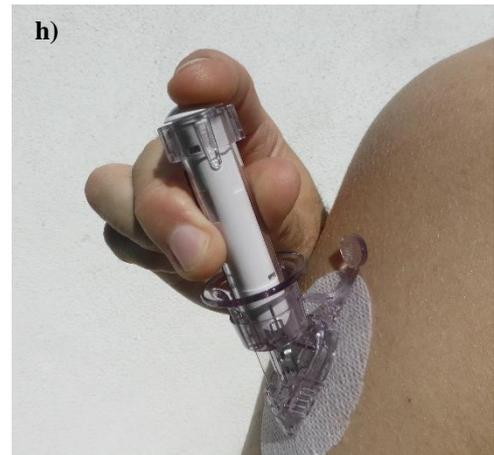


Abb. 102a-n: Setzen des G4/G5 Platinum; *g* Sensor mit Sensoreinführradel durch Drücken des weißen Kolbens unter die Haut einführen (2 Klickgeräusche), *h* weißer Kolben in Endposition, *i* Sensoreinführradel durch Hochziehen der Manschette entfernen (2 Klickgeräusche), *j* gerippte Laschen drücken um Applikatorschaft zu entfernen, *k* Applikatorschaft entfernt, *l* Transmitter mit Senderzunge fixieren

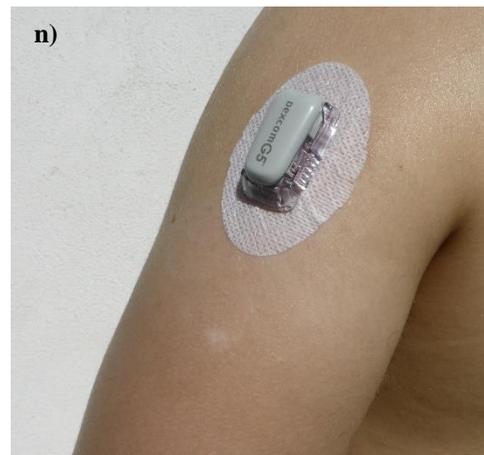


Abb. 102a-n: Setzen des G4/G5 Platinum; *m* Senderzunge abdrehen, *n* fertig gesetzter Sensor mit Transmitter

Das Dexcom *G4/G5 Platinum* System kann mit der Insulinpumpe *Animas Vibe* kombiniert werden um eine sensorunterstützte Pumpentherapie durchzuführen. Erhobene Werte werden dann auch an die Pumpe übermittelt und können für Bolusberechnungen und Korrekturen verwendet werden. Die kurze vorgesehene Tragedauer von 7 Tagen führt, ähnlich wie beim *Guardian Connect* grundsätzlich zu keinen allergischen Hautproblemen. Sollten dennoch Unverträglichkeiten auftreten oder sich das Pflaster frühzeitig lösen sind unter Punkt 5.4.1 einige Lösungsvorschläge beschrieben.

5.4.4 Eversense

Die Tragedauer eines CGM-Sensors ist im Grunde genommen einerseits von der Haftfähigkeit des Fixierpflasters, andererseits durch die zur Verfügung stehende Menge an Reaktionsenzymen abhängig. Je länger das Pflaster auf der Haut verbleiben soll desto stärker und aggressiver müssen die verwendeten Klebstoffe sein, was zur Erhöhung des Risikos für allergische Reaktionen und Sensibilisierungen führt. Sollte das katalysierende Enzym in unzureichender Menge vorliegen werden nicht alle Glukosemoleküle umgesetzt und ein inkorrekt Wert ist die Konsequenz. Derzeitige Systeme sind also in gewisser Weise eine Zwischenlösung, ein Weg den die Hersteller gehen um Tragekomfort und Messgenauigkeit nicht einzuschränken und den Sensor doch so lang wie möglich tragen zu können.

Ein von Grund auf neuer Ansatz wird mit der 2017 geplanten Markteinführung des *Eversense* CGM-Systems beschritten. Bei weitem nicht alle technischen Details sind bekannt, Einzelheiten über die Funktionsweise und die Komponenten hingegen schon. Das *Eversense* besteht aus einer <2cm großen Kapsel und einem rundlichen wieder aufladbaren Transmitter. Einen separaten Empfänger gibt es nicht. Die Daten werden per Bluetooth auf ein kompatibles Smartphone mit der *Eversense* App übertragen, wodurch ein drittes Gerät wegfällt. Die genannte Kapsel wird in einem ambulanten Verfahren von einem geschulten Diabetologen oder Hautarzt in eine Hauttasche des Oberarms gesetzt und verbleibt dort für 90 Tage. Eine Verlängerung auf 180 Tage ist bereits in Planung und erste Studien liegen vor [252]. Hierfür wird unter örtlicher Betäubung schmerzfrei ein etwa 3mm langer Schnitt gesetzt. Das revolutionäre daran ist nicht nur die Art der Insertion, sondern auch das Messprinzip. Im Inneren der Kapsel ist ein LED-Licht angebracht. Dieses sendet alle 5 Minuten Lichtsignale an die fluoreszierende Polymeroberfläche der Kapselwand. Die Oberfläche wird dadurch stimuliert, bindet zirkulierende körpereigene Glukose und in Abhängigkeit von der Konzentration nimmt die Intensität der Reflexion der Polymerstruktur zu oder ab. Diese Reflexionen werden gemessen, digitalisiert, an den Transmitter übermittelt, von diesen in den aktuellen Zuckerwert umgerechnet und an das Smartphone geschickt. Der Transmitter wird direkt über dem implantierten Sensor auf der Haut aufgebracht, ist unbegrenzt wasserdicht kann jederzeit abgenommen und mit einem mitgelieferten Pflaster/Tape wieder aufgebracht

werden. Einmal täglich hat eine kurze Aufladung des Akkus zu erfolgen. Wie bei allen CGM-Geräten ist auch beim *Eversense* ein Hoch- und Tiefalarm integriert, des weiteren können personalisierte Voralarme programmiert werden. Ist das Smartphone nicht in Reichweite des Transmitters, verfügt dieser über einen Vibrationsalarm um auf zu hohe oder zu niedrige Werte aufmerksam zu machen. Abbildung 103 zeigt links den Sensor, in der Mitte den Transmitter und rechts ein beliebiges, kompatibles Smartphone mit *Eversense* App.



Abb. 103: Eversense Komponenten [223]

Ob eine sensorunterstützte Pumpentherapie mit Roche Insulinpumpen möglich sein wird ist noch nicht bekannt. Das Wegfallen des selbständigen Setzens durch den Anwender verkürzt eine Patientenschulung auf die Interpretation der Daten und Hinweise zum Aufbringen des Transmitters, was sicherlich einen Vorteil darstellt. Allergische Reaktionen werden mit der biokompatiblen Beschichtung vermutlich sehr selten auftreten, Narbenbildung allerdings könnte den einen oder anderen Patienten stören. Da aber auch hier (bis auf die laufenden Zulassungs- und Anwendungsstudien) keine Erfahrungen vorliegen seien an dieser Stelle allgemeine Maßnahmen wie Vaseline enthaltende Wundheilungscreme (*Bepanthen*) und ein die Narbenheilung förderndes Gel (*Contractubex*) genannt.⁶⁶

⁶⁶ Die genannten Produkte sind Beispiele und nicht die einzigen am Markt verfügbaren.

6 Zusammenfassung

Diabetes ist eine unheilbare Stoffwechselerkrankung, die von den Betroffenen eine lebenslange und aufwendige Therapie erfordert. Mikro- und makrovaskuläre Spätschäden sind eng mit der Glukosehomöostase sowie dem HbA1c verbunden und das Risiko für Folgeerkrankungen steigt bei Werten über 7% exponentiell an. Die steigende Zahl der Diabetiker hat in Österreich 2017 zur Vorstellung der „neuen österreichischen Diabetes-Strategie“ geführt, in welcher die Behandlungsziele exakt definiert sind. Um jedoch eine effektive Behandlung durchführen zu können, ist die Mitarbeit des Patienten gefragt. Dieser soll bei Diagnosestellung ausführlich über seine Krankheit aufgeklärt und über Therapieoptionen beraten werden. Die Patientenschulung nimmt eine Schlüsselstellung in den modernen Behandlungsregimen ein und wird in dieser Diplomarbeit auch immer wieder in den Vordergrund gerückt.

Erklärtes Ziel dieser Arbeit ist es, den aktuellen Wissenstand der personalisierten Insulintherapie und die technologischen Aspekte im Fachgebiet Diabetes zusammenzufassen und dem Leser ein umfangreiches Bild der Behandlungsstrategie zu präsentieren. Beginnend mit dem Insulin, der Schlüsselsubstanz im Krankheitsgeschehen, werden in weiterer Folge Themen wie die Herstellung, Vor- und Nachteile etablierter Therapieformen und verfügbare Insulinpräparate wie auch deren Pharmakokinetik behandelt. Es wird ein Überblick über die zeitgemäße Insulinapplikation gegeben, daneben ebenso auf alternative in der Entwicklung befindliche Sonderformen der Substitution mit diesem Hormon eingegangen. Einen detaillierteren Einblick liefern zeitgemäße Insulinpumpen und die Behandlungsstrategie der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion. Abschließend wird die Blutzuckermessung besprochen sowie verfügbare Geräte und deren Funktionsweise, ferner ebenfalls die neue Messmethode der kontinuierlichen Glukosemessung portraitiert. Chancen und Grenzen dieses Systems samt Funktionseise am Markt befindlicher Sensoren werden beschrieben.

Um auch Personen außerhalb des Fachgebiets der Diabetologie das Verständnis für die neuesten Therapiemöglichkeiten zu erleichtern, sind viele Abbildungen und Bilderreihen zu praxisrelevanten Vorgängen integriert worden. So fällt es allen interessierten Lesern leicht, eine Vorstellung von der Diabetestherapie zu bekommen.

Abstract

Diabetes is an incurable metabolic disease which requires a lifelong and complex therapy. Micro- and macrovascular late effects are closely linked to glucose homeostasis as well as to HbA1c and the risk for secondary diseases increases exponentially at values above 7%. The growing number of diabetics led to the presentation of the "new Austrian diabetes strategy" in 2017, in which treatment goals are exactly defined. However, in order to be able to perform an effective treatment, the patient's cooperation is required. He should be elucidated in detail about his illness when diagnosed and advised on therapy options. Patient training takes a key role in modern treatment regimens and is always brought into the foreground in this diploma thesis.

The goal of this work is to summarize the current state of knowledge of personalized insulin therapy and the technological aspects in the field of diabetes as well to present the reader a comprehensive picture of treatment strategies. Starting with the insulin, the key substance in the course of this disease, further topics such as the production, advantages and disadvantages of established therapy forms and available insulin preparations as well as their pharmacokinetics are treated. An overview of the current insulin application is given, just as special forms of substitution with this hormone being under development. A more detailed insight is provided by contemporary insulin pumps and the treatment strategy of continuous subcutaneous insulin infusion. Finally, the measurement of blood glucose is discussed, available devices and their mode of operation, likewise the new measuring method of continuous glucose measurement. The chances and limitations of this system together with the functionality of sensors on the market are described.

In order to facilitate the understanding of the latest therapeutic possibilities for persons outside the diabetic field, many illustrations and series of pictures have been integrated into practice-relevant processes. Thus, it is easy for any interested reader to get an idea of actual diabetic therapy.

7 Übersicht der in Österreich erstattungsfähigen Insulinpräparate

Tab. 8: Erstattungsfähige Insulinpräparate in Österreich

Präparat	Konzentration	Galenik	Behältnis	Stückzahl	Insulinart
Huminsulin Normal	100IE/ml	INJ. LSG.	Patronen	5ST	Humaninsulin
Insuman Rapid	100IE/ml	INJ. LSG.	Patronen	5ST	Humaninsulin
Insuman Rapid	100IE/ml	INJ. LSG.	Durchstechflasche	5ST	Humaninsulin
Huminsulin Normal	100IE/ml	INJ. LSG.	Durchstechflasche	2ST	Humaninsulin
Actrapid Penfill	100IE/ml	INJ. LSG.	Patronen	5ST	Humaninsulin
Insuman Rapid	100IE/ml	INJ. LSG.	Fertigpen Solostar	5ST	Humaninsulin
Huminsulin Basal	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	NPH
Insuman Basal	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	NPH
Huminsulin Basal	100IE/ml	INJ. SUSP.	Durchstechflasche	2ST	NPH
Insulatard FlexPen	100IE/ml	INJ. SUSP.	Fertigpen Flexpen	5ST	NPH
Insulatard Penfill	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	NPH
Insuman Basal	100IE/ml	INJ. SUSP.	Fertigpen Solostar	5ST	NPH
Huminsulin Basal	100IE/ml	INJ. SUSP.	Kwikpen	5ST	NPH
Huminsulin Profil 3	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	NPH+Humaninsulin
Insuman Comb. 25	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	NPH+Humaninsulin
Insuman Comb. 50	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	NPH+Humaninsulin
Huminsulin Profil 3	100IE/ml	INJ. SUSP.	Durchstechflasche	2ST	NPH+Humaninsulin
Mixtard 30 Innolet	100IE/ml	INJ. SUSP.	Fertigpen	5ST	NPH+Humaninsulin
Mixtard 50 Penfill	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	NPH+Humaninsulin
Insuman Comb. 25	100IE/ml	INJ. SUSP.	Fertigpen Solostar	5ST	NPH+Humaninsulin
HumalogMix 25	100IE/ml	INJ. SUSP.	Kwikpen	5ST	Lispro+Protamin
HumalogMix 25	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	Lispro+Protamin
HumalogMix 50	100IE/ml	INJ. SUSP.	Kwikpen	5ST	Lispro+Protamin
HumalogMix 50	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	Lispro+Protamin
NovoMix 30	100IE/ml	INJ. SUSP.	Fertigpen	5ST	Aspart+Protamin
NovoMix 30	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	Aspart+Protamin
NovoMix 50	100IE/ml	INJ. SUSP.	Fertigpen	5ST	Aspart+Protamin
NovoMix 70	100IE/ml	INJ. SUSP.	Fertigpen	5ST	Aspart+Protamin
NovoMix 70	100IE/ml	INJ. SUSP.	Patronen	5ST	Aspart+Protamin
Humalog	100IE/ml	INJ. LSG.	Durchstechflasche	2ST	Insulin lispro
Humalog	100IE/ml	INJ. LSG.	Kwikpen	5ST	Insulin lispro
Humalog	100IE/ml	INJ. LSG.	Zylinderampulle	5ST	Insulin lispro
Novo Rapid	100IE/ml	INJ. LSG.	Durchstechflasche	1ST	Insulin aspart
Novo Rapid Penfill	100IE/ml	INJ. LSG.	Patronen	5ST	Insulin aspart
Novo Rapid Pump.	100IE/ml	INJ. LSG.	Patronen	5ST	Insulin aspart
Apidra	100IE/ml	INJ. LSG.	Durchstechflasche	1ST	Insulin glulisin
Apidra	100IE/ml	INJ. LSG.	Fertigpen Solostar	5ST	Insulin glulisin
Apidra	100IE/ml	INJ. LSG.	Patronen	5ST	Insulin glulisin
Lantus	100IE/ml	INJ. LSG.	Fertigpen Solostar	5ST	Insulin glargin
Lantus	100IE/ml	INJ. LSG.	Patronen	5ST	Insulin glargin
Toujeo	300IE/ml	INJ. LSG.	Fertigpen	3ST	Insulin glargin
Levemir	100IE/ml	INJ. LSG.	Fertigpen	5ST	Insulin detemir
Levemir	100IE/ml	INJ. LSG.	Patronen	5ST	Insulin detemir
Tresiba*	100IE/ml	INJ. LSG.	Fertigpen	5ST	Insulin degludec
Tresiba*	100IE/ml	INJ. LSG.	Patronen	5ST	Insulin degludec

* Ist zwar zugelassen worden, befindet sich jedoch noch in der roten Box.

Österreichischer Erstattungskodex, Stand: Mai.2017

NPH: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin, INJ. LSG.: Injektionslösung, INJ. SUSP.: Injektionssuspension

8 Literaturverzeichnis

- [1] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth: *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 10. Aufl., 2013
- [2] T. Barnett: *Epidemiology, complications and costs of diabetes mellitus*. Barnett Tony, The insulin treatment of diabetes: a practical guide, London, E-map healthcare, 1998, S.6–9
- [3] E. A. Nyenwe, A. E. Kitabchi: *The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management*. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2016; 65(4):507–21
- [4] M. Berger: *Diabetes Mellitus*. Urban & Fischer, Jena, 2. Aufl., 2000
- [5] G. Panzram: *Mortality and survival in type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus*. *Diabetologia*, 1987; 30(3):123–31
- [6] M. J. Garcia, P. M. McNamara, T. Gordon, W. B. Kannell: *Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study*. *Diabetes*, 1974; 23(2):105–11
- [7] A. Liebl, K. Khunti, D. Orozco-Beltran, J. F. Yale: *Health economic evaluation of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice focused review*. *Clinical medicine insights endocrinology and diabetes*, 2015; 8:13–19
- [8] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *The Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus*. *NEJM*, 1993; 329(14):977–86
- [9] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *Lancet*, 1998; 352(9131):837–53
- [10] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *Lancet*, 1998; 352(9131):854–65
- [11] Y. Ohkubo, H. Kishikawa, E. Araki, T. Miyata, S. Isami, S. Motoyoshi, Y. Kojima, N. Furuyoshi, M. Shichiri: *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomised prospective 6-year study*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1995; 28(2):103–17
- [12] I. M. Stratton, A. I. Adler, H. A. W. Neil, D. R. Matthews, S. E. Manley, C. A. Cull, D. Hadden, R. C. Turner, R. R. Holman: *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. *BMJ*, 2000; 321(7258):405–12

- [13] K. G. Nicoll, K. L. Ramser, J. D. Campbell, K. J. Suda, M. D. Lee, G. C. Wood, R. Sumter, G. L. Hamann: *Sustainability of Improved Glycemic Control After Diabetes Self-Management Education*. *Diabetes spectrum*, 2014; 27(3):207–11
- [14] R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel, D. R. Matthews, H. A. W. Neil: *10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes*. *NEJM*, 2008; 359:1577–89
- [15] K. Lin, X. Yang, Y. Wu, S. Chen, G. Yin, J. Zhan, C. Lin, W. Xu, Y. Chen, D. Lin, P. Xie, Y. Fang, Q. Lin, S. Lin: *Impact of disease-management programs on metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus: A cohort study in Shantou, China*. *Medicine (Baltimore)*, 2016; 95(52):e5681
- [16] S. L. Norris, J. Lau, S. J. Smith, C. H. Schmid, M. M. Engelgau: *Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control*. *Diabetes Care*, 2002; 25(7):1159–71
- [17] Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus*. *JAMA*, 2002; 287:2563-69
- [18] I. H. De Boer, T. C. Rue, P. A. Cleary, J. M. Lachin, M. E. Molitch, M. W. Steffes, W. Sun, B. Zinman, J. D. Brunzell et al.: *Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort*. *Archives of internal medicine*, 2011; 171(5):412–20
- [19] R. Pop-Busui, W. H. Herman, E. L. Feldman, P. A. Low, C. L. Martin, P. A. Cleary, B. H. Waberski, J. M. Lachin, J. W. Albers, DCCT/EDIC Research Group: *DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history*. *Current diabetes reports*, 2010; 10(4):276–82
- [20] D. M. Nathan, M. Bayless, P. Cleary, S. Genuth, R. Gubitosi-Klug, J. M. Lachin, G. Lorenzi, B. Zinman, DCCT/EDIC Research Group: *Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions*. *Diabetes*, 2013; 62(12):3976–86
- [21] D. M. Nathan, P. A. Cleary, J. Y. Backlund et al., Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes*. *NEJM*, 2005; 353(25):2643–53
- [22] A. C. Tricco, N. M. Ivers, J. M. Grimshaw, D. Moher, L. Turner, J. Galipeau, I. Helperin, B. Vachon, T. Ramsay, B. Manns, M. Tonelli, K. Shojania: *Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2012; 379(9833):2252–61

- [23] T. Deakin, C. E. McShane, J. E. Cade, R. D. Williams: *Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005; 18(2):CD003417
- [24] U. A. Müller, M. Femerling, K. M. Reinauer, A. Risse, M. Voss, V. Jörgens, M. Berger, I. Mühlhauser: *Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine. A nationwide quality-circle experience in Germany. ASD (The Working Group on Structured Diabetes Therapy of the German Diabetes Association)*. Diabetes Care, 1999; 22 Suppl 2: B29-34
- [25] L. Cheng, J. W. H. Sit, K. Choi, X. Li, J. Long, Y. Wu: *Efficacy of the Diabetes Empowerment Self-management Interactive Research (DESIRE) programme in Chinese patients with poorly controlled type 2 diabetes: a randomised controlled trial*. Lancet, 2016; 6736(16):31936–5
- [26] M. Brownlee: *Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications*. Annual Review of Medicine, 1991; 42:159–66
- [27] H. Vlassara, J. Uribarri: *Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both?* Current diabetes reports, 2014; 14(1):453
- [28] F. G. Banting, C. H. Best, J. B. Collip, W. R. Campbell, A. A. Fletcher: *Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus*. Canadian Medicine Association Journal, 1922; 12(3):141–146
- [29] Pharmawiki (2013). *Humaninsulin*, [online]. Verfügbar unter:
www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Humaninsulin. Zugriff: 03.05.2017
- [30] H. P. T. Ammon (Hrsg.): *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin/New York, 10. Aufl., 2010
- [31] Universität Frankfurt (2010). *Rekombinante Wirkstoffe*, [online]. Verfügbar unter:
http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Rekombinante_Wirkstoffe_SS09_10.pdf.
Zugriff: 03.05.2017
- [32] M. Berger, V. Jörgens: *Praxis der Insulintherapie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, New York, 6. Aufl., 2001
- [33] J. E. Pessin, A. R. Saltiel: *Signaling pathways in insulin action: Molecular targets of insulin resistance*. The Journal of Clinical Investigation, 2000; 106(2):165–169
- [34] C. W. Ward, M. C. Lawrence: *Landmarks in Insulin Research*. Frontiers in Endocrinology (Lausanne), 2011; 2:76
- [35] F. Lottspeich, J. W. Engels (Hrsg.): *Bioanalytik*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 3. Aufl., 2012, S.16
- [36] F. Lottspeich, J. W. Engels (Hrsg.): *Bioanalytik*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 3. Aufl., 2012, S.22

- [37] F. Lottspeich, J. W. Engels (Hrsg.): *Bioanalytik*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 3. Aufl., 2012
- [38] S. S. Casagrande, J. E. Fradkin, S. H. Saydah, K. F. Rust, C. C. Cowie: *The Prevalence of Meeting A1C, Blood Pressure, and LDL Goals Among People With Diabetes, 1988–2010*. *Diabetes Care*, 2013; 36(8):2271–2279
- [39] G. Gruden, S. Giunti, F. Barutta, N. Chaturvedi, D. R. Witte, M. Tricarico, J. H. Fuller, P. C. Perin, G. Bruno: *QTc Interval Prolongation Is Independently Associated With Severe Hypoglycemic Attacks in Type 1 Diabetes From the EURODIAB IDDM Complications Study*. *Diabetes Care*, 2012; 35(1):125–127
- [40] M. Veglio, R. Sivieri, A. Chinaglia, L. Scaglione, P. Cavallo-Perin: *QT Interval Prolongation and Mortality in Type 1 Diabetic Patients*. *Diabetes Care*, 2000, 23(9):1381–83
- [41] E. C. McNay, A. Williamson, R. J. McCrimmon, R. S. Sherwin: *Cognitive and neural hippocampal effects of long-term moderate recurrent hypoglycemia*. *Diabetes*, 2006; 55(4):1088–95
- [42] B. Ahrén: *Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes*. *Vascular Health and Risk Management*, 2013; 9:155–63
- [43] A. Ward, P. Alvarez, L. Vo, S. Martin: *Direct medical costs of complications of diabetes in the United States: estimates for event-year and annual state costs (USD 2012)*. *Journal of medicine economics*, 2014; 17(3):176–83
- [44] V. D. Mitchell, K. Porter, S. J. Beatty: *Administration technique and storage of disposable insulin pens reported by patients with diabetes*. *The diabetes educator*, 2012; 38(5):651–58
- [45] H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein: *Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 17. Aufl., 2010
- [46] T. Karow, R. Lang-Roth: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Thomas Karow, Köln, 25. Aufl., 2017
- [47] Pharmazeutische-Zeitung (2014). *Konventionelle Insulintherapie*, [online]. Verfügbar unter: http://ptaforum.pharmazeutische-zeitung.de/uploads/pics/PTA-15-2014_Diabetes-1_fidZes9T0.pdf_id445014_s30_x-512_w298_h213.jpg. Zugriff: 05.05.2017
- [48] M. Berger: *Bedarfsgerechte Insulin-Therapie bei freier Kost. Der Beitrag von Karl Stolte zur klinischen Diabetologie*. Kirchheim-Verlag, Mainz, 1999
- [49] *The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial*. *Diabetes*, 1995; 44(8):968–83
- [50] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *Hypoglycaemia in the diabetes control and complications trial*. *Diabetes*, 1997; 46(2):271–86

- [51] *International evaluation of cause-specific mortality and IDDM. Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group.* Diabetes Care, 1991; 14(1):55–60
- [52] H. J. Lüddecke, D. v. Welser, G. Hubert, R. Pemeczeky, R. Witzig, R. Renner, K. D. Hepp: *Die Beziehungen der Basalrate zum Blutzuckertagesprofil bei der CSII von Typ 1 Diabetikern.* Experimental and clinical endocrinology & diabetes 108, 2000; Suppl 1: S.32
- [53] A. Liebl, R. Renner, K. D. Hepp, L. Krinelke: *Welche Faktoren korrelieren mit dem HbA1c-Wert bei der Insulinpumpentherapie?* Experimental and clinical endocrinology & diabetes 108, 2000; Suppl 1: S.153
- [54] J. C. Pickup, A. J. Sutton: *Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion.* Diabetic medicine, 2008; 25(7):765–74
- [55] J. Pickup, M. Mattock, S. Kerry: *Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials.* BMJ, 2002; 324(7339):705
- [56] K. Jeitler, K. Horvath, A. Berghold, T. W. Gratzner, K. Neeser, T. R. Pieber, A. Siebenhofer: *Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis.* Diabetologia, 2008; 51(6):941–51
- [57] M. L. Misso, K. J. Egberts, M. Page, D. O'Connor, J. Shaw: *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus.* Cochrane Database Systematic Review, 2010; (1):CD005103. Doi:10.1002/14651858.CD005103.pub2
- [58] J. Sherr, W. V. Tamborlane: *Past, present, and future of insulin pump therapy: better shot at diabetes control.* The Mount Sinai journal of medicine, New York, 2008; 75(4):352–61
- [59] E. Pankowska, M. Blazik, P. Dziechciarz, A. Szypowska, H. Szajewska: *Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily insulin injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials.* Pediatric diabetes, 2009; 10(1):52–8
- [60] Pharmazeutische Zeitung (2014). *Intensivierte Insulintherapie*, [online]. Verfügbar unter: http://ptaforum.pharmazeutische-zeitung.de/uploads/pics/PTA-15-2014_Diabetes-2_fi77fx4kq.pdf_id444972_s30_x-512_w298_h228.jpg. Zugriff: 08.05.2017
- [61] E. S. Marmolin, J. Brødsgaard, H. J. Giessing, K. Schousboe, E. Grodum, U. L. Jørgensen, C. C. Møller, J. Pedersen: *Better treatment of outpatients with type 1 diabetes after introduction of continuous subcutaneous insulin infusion.* Danish medical journal, 2012; 59(6):A4445
- [62] Österreichische Diabetes Gesellschaft (2013). *Österreichischer Diabetesbericht 2013*, [online]. Verfügbar unter: http://www.oedg.at/pdf/diabetesbericht_2013.pdf. Zugriff: 08.05.2017

- [63] W. Rathmann, B. Haastert, A. Icks, G. Giani: *Trends in Outpatient Prescription Drug Costs in Diabetic Patients in Germany 1994–2004*. *Diabetes Care*, 2007; 30:848–53
- [64] M. A. Bethel, F. A. Sloan, D. Belsky, M. N. Feinglos: *Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients*. *Archives of internal medicine*, 2007; 167(9):921–27
- [65] M. S. Kirkman, V. J. Briscoe, N. Clark, H. Florez, L. B. Haas, J. B. Halter, E. S. Huang, M. T. Korytkowski, M. N. Munshi, P. S. Odegard, R. E. Pratley, C. S. Swift: *Diabetes in Older Adults*. *Diabetes Care*, 2012; 35(12):2650–64
- [66] M. Stepka, H. Rogala, A. Czyzyk: *Hypoglycemia: a major problem in the management of diabetes in the elderly*. *Aging (Milano)*, 1993; 5(2):117–21
- [67] N. Kagansky, S. Levy, E. Rimon, L. Cojocar, A. Fridman, Z. Ozer, H. Knobler: *Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients*. *Archives of internal medicine*, 2003; 163(15):1825–9
- [68] S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A. L. Peters, A. Tsapas, R. Wender, D. R. Matthews: *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care*, 2015; 38(1):140–149
- [69] R. G. Bretzel, U. Nuber, W. Landgraf, D. R. Owens, C. Bradley, T. Linn: *Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial*. *Lancet*, 2008; 371(9618):1073–84
- [70] R. R. Holmann, K. I. Thorne, A. J. Farmer, M. J. Davies, J. F. Keenan, S. Paul, J. C. Levy, 4-T Study Group: *Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes*. *NEJM*, 2007; 357(17):1716–30
- [71] L. Bellamy, J. P. Casas, A. D. Hingorani, D. Williams: *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2009; 373(9677):1773–9. Doi:10.1016/S0140–6736(09)60731–5
- [72] E. A. Reece, G. Leguizamón, A. Wisnitzer: *Gestational diabetes: the need for a common ground*. *Lancet*, 2009; 373(9677):1789–97. Doi:10.1016/S0140–6736(09)60515–8
- [73] C. A. Crowther, J. E. Hiller, J. R. Moss, A. J. McPhee, W. S. Jeffries, J. S. Robinson: *Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes*. *NEJM*, 2005; 352(24):2477–86
- [74] N. Alwan, D. J. Tuffnell, J. West: *Treatments for gestational diabetes*. *Cochrane Database Systematic review*, 2009; (3):CD003395. Doi:10.1002/14651858.CD003395.pub2

- [75] The Central European Journal of Medicine: *Wiener klinische Wochenschrift*. Springer-Verlag, Wien, 2016; 128 [Suppl 2]: S37–228
- [76] Diabetes in Control (2014). *Insulinabsorption nach subkutaner Injektion von Humaninsulin*, [online]. Verfügbar unter: http://www.diabetesincontrol.com/wp-content/uploads/2014/09/www.diabetesincontrol.com_images_Mastery_Series_2014_08_dcms204cgfig10-4.jpg. Zugriff: 09.05.2017
- [77] P. M. Jehle, C. Micheler, D. R. Jehle, D. Breitig, B. O. Boehm: *Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens*. *Lancet*, 1999; 354(9190):1604–7
- [78] T. Heise, L. Nosek, B. B. Rønn, L. Endahl, L. Heinemann, C. Kapitza, E. Draeger: *Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes*. *Diabetes*, 2004; 53(6):1614–20
- [79] P. Kaiser, S. Maxeiner, A. Weise, F. Nolden, A. Borck, T. Forst, A. Pfützner: *Assessment of the Mixing Efficiency of Neutral Protamin Hagedorn Cartridges*. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2010; 4:652–57
- [80] A. Fahr: *Voigt Pharmazeutische Technologie – Für Studium und Beruf*. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 12. Aufl., 2015, S.41
- [81] M. Koch, R. Leitner, U. Scheuchl, C. Stühlinger, X. Etienney: *Vidal 1998 – Arzneimittelverzeichnis Österreich*. OVP-Vidal Verlag, Innsbruck, 2. Aufl., 1998, S.862
- [82] P. H. List, L. Hörhammer: *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 2. Band, 4. Auflage, 1969
- [83] G. B. Bolli, R. D. Di Marchi, G. D. Park, S. Pramming, V. A. Koivisto: *Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus*. *Diabetologia*, 1999; 42(10):1151–67
- [84] S. C. Griffen, K. Oostema, K. L. Stanhope, J. Graham, D. M. Styne, N. Glaser, D. E. Cummings, M. H. Connors, P. J. Havel: *Administration of Lispro insulin with meals improves glycemic control, increases circulating leptin, and suppresses ghrelin, compared with regular/NPH insulin in female patients with type 1 diabetes*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2006; 91(2):485–91
- [85] J. Plank, A. Siebenhofer, A. Berghold, K. Jeitler, K. Horvath, P. Mrak, T. R. Pieber: *Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus*. *Archives of internal medicine*, 2005; 165(12):1337–44
- [86] Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (2017). *Erstattungskodex – EKO*, [online]. Verfügbar unter: <http://www.hauptverband.at/cdscontent/load?contentid=10008.637165&version=1484212994>. Zugriff: 11.05.2017

- [87] T. Heise, L. Nosek, H. Spitzer, L. Heinemann, E. Niemöller, A. D. Frick, R. H. Becker: *Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro*. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2007; 9(5):746–53
- [88] D. Russell-Jones, B. W. Bode, C. De Block, E. Franek, S. R. Heller, C. Mahieu, A. Philis-Tsimikas, L. Rose, V. C. Woo, A. B. Østerskov, T. Graungaard, R. M. Bergenstal: *Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (Onset 1)*. *Diabetes Care*, 2017; pii: dc161771. doi: 10.2337/dc16-1771
- [89] K. Bowering, C. Case, J. Harvey, M. Reeves, M. Sampson, R. Strzinek, D. M. Bretler, R. B. Bang, B. W. Bode: *Faster Aspart Versus Insulin Aspart As Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial*. *Diabetes Care*, 2017; pii: dc161770. doi: 10.2337/dc16-1770
- [90] P. Kurtzhals, L. Schäffer, A. Sørensen, C. Kristensen, I. Jonassen, C. Schmid, T. Trüb: *Correlations of Receptor Binding and Metabolic and Mitogenic Potencies of Insulin Analogs Designed for Clinical Use*. *Diabetes*, 2000; 49(6):999–1005
- [91] Europa.eu (2017). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Fiasp*, [online].
Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170109136674/anx_136674_de.pdf. Zugriff: 11.05.2017
- [92] K. Horvath, K. Jeitler, A. Berghold, S. H. Ebrahim, T. W. Gratzler, J. Plank, T. Kaiser, T. R. Pieber, A. Siebenhofer: *Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus*. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2007; (2):CD005613
- [93] M. G. Jensen, M. Hansen, B. Brock, J. Rungby: *Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes*. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2010; 11(12):2027–35
- [94] P. Raskin, L. Klaff, R. Bergenstal, J. P. Halle, D. Donley, T. Mecca: *A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Care*, 2000; 23(11):1666–71
- [95] M. Lepore, S. Pimpanelli, C. Fanelli, F. Porcellati, L. Bartocci, A. Di Vincenzo, C. Cordoni, E. Costa, P. Brunetti, G. B. Bolli: *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro*. *Diabetes*, 2000; 49(12):2142–48
- [96] M. C. Riddle, J. Rosenstock, J. Gerich: *The Treat-to-Target Trial - Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care*, 2003; 26:3080–86

- [97] ORIGIN Trial Investigators, H.C. Gerstein, J. Bosch, G. R. Dagenais, R. Diaz, H. Jung, A. P. Maggioni, J. Pogue, J. Probstfield, A. Ramachandran, M. C. Riddle, L. E. Ryden, S. Yusuf: *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*. NEJM, 2012; 367(4):319–28
- [98] F. Porcellati, P. Rossetti, N. R. Busciantella, S. Marzotti, P. Lucidi, S. Luzio, D. R. Owens, G. B. Bolli, C. G. Fanelli: *Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study*. Diabetes Care, 2007; 30(10):2447–52
- [99] S. Kurtoglu, M. E. Atabek, C. Dizdarer, O. Pirgon, P. Isguven, S. Emek, PREDICTIVE Turkey Study Group: *Insulin detemir improves glycaemic control and reduces hypoglycemia in children with type 1 diabetes: findings from the Turkish cohort of the PREDICTIVE observational study*. Pediatric Diabetes, 2009; 10(6):401–7
- [100] A. Dornhorst, H. J. Lüddecke, M. Honka, R. W. Ackermann, M. Meriläinen, B. Gallwitz, S. Streenan, PREDICTIVE Study Group: *Safety and efficacy of insulin detemir basal-bolus therapy in type 1 diabetes patients: 14-week data from the European cohort of the PREDICTIVE study*. Current medical research and opinion, 2008; 24(2):369–76
- [101] L. F. Meneghini, A. Dornhorst, S. Streenan, PREDICTIVE Study Group: *Once-daily insulin detemir in a cohort of insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a sub-analysis from the PREDICTIVE study*. Current medical research and opinion, 2009; 25(4):1029–35
- [102] P. Home, P. Kurtzhals: *Insulin detemir: from concept to clinical experience*. Expert opinion on pharmacotherapy, 2006; 7(3):325–43
- [103] L. F. Meneghini, K. H. Rosenberg, C. Koenen, M. J. Meriläinen, H. J. Lüddecke: *Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naïve or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study*. Diabetes, obesity & metabolism, 2007; 9(3):418–27
- [104] Europa.eu (2017). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Levemir*, [online]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf. Zugriff: 12.05.2017
- [105] D. R. Owens, G. Matfin, L. Monnier: *Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made?* Diabetes/metabolism research and reviews, 2014; 30(2):104–19
- [106] M. Shiramoto, T. Eto, S. Irie, A. Fukuzaki, L. Teichert, J. Tillner, Y. Takahashi, M. Koyama, R. Dahmen, T. Heise, R. H. Becker: *Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes*. Diabetes, obesity & metabolism, 2015; 17(3):254–60

- [107] R. H. Becker, R. Dahmen, K. Bergmann, A. Lehmann, T. Jax, T. Heise: *New insulin glargine 300 Units · mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL-1*. *Diabetes Care*, 2015; 38(4):637–43
- [108] R. H. Becker, I. Nowotny, L. Teichert, K. Bergmann, C. Kapitza: *Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml*. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2015; 17(3):261–67
- [109] M. C. Riddle, G. B. Bolli, M. Ziemer, I. Muehlen-Bartmer, F. Bizet, P. D. Home, EDITION 1 Study Investigators: *New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1)*. *Diabetes Care*, 2014; 37(10):2755–62
- [110] H. Yki-Järvinen, R. Bergenstal, M. Ziemer, M. Wardecki, I. Muehlen-Bartmer, E. Boelle, M. C. Riddle, EDITION 2 Study Investigators: *New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2)*. *Diabetes Care*, 2014; 37(12):3235–43
- [111] G. B. Bolli, M. C. Riddle, R. M. Bergenstal, M. Ziemer, K. Sestakauskas, H. Goyeau, P. D. Home, on behalf of the EDITION 3 study investigators: *New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3)*. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2015; 17(4):386–94
- [112] R. M. Bergenstal, T. S. Bailey, D. Rodbard, M. Ziemer, H. Guo, I. Muehlen-Bartmer, A. J. Ahmann: *Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections*. *Diabetes Care*, 2017; 40(4):554–60
- [113] Europa.eu (2017). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lantus*, [online]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf. Zugriff: 12.05.2017
- [114] Europa.eu (2017). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Toujeo*, [online]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf. Zugriff: 12.05.2017
- [115] T. Heise, L. Nosek, B. B. Ronn, L. Endahl, L. Heinemann, C. Kapitza, E. Draeger: *Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes*. *Diabetes*, 2004; 53(6):1614–20
- [116] J. Vora, B. Cariou, M. Evans, J. L. Gross, S. Harris, L. Landstedt-Hallin, A. Mithal, M. R. Rodriguez, L. Meneghini: *Clinical use of insulin degludec*. *Diabetes research and clinical practice*, 2015; 109(1):19–31

- [117] I. Jonassen, S. Havelund, T. Hoeg-Jensen, D. B. Steensgaard, P. O. Wahlund, U. Ribel: *Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin*. *Pharmaceutical research*, 2012; 29(8):2104–2114
- [118] L. Meneghini, S. L. Atkin, S. C. Gough, I. Raz, L. Blonde, M. Shestakova, S. Bain, T. Johansen, K. Begtrup, K. I. Birkeland, NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators: *The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2013; 36(4):858–64
- [119] C. Mathieu, P. Hollander, B. Miranda-Palma, J. Cooper, E. Franek, D. Russell-Jones, J. Larsen, S. C. Tamer, S. C. Bain, NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators: *Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2013; 98(3):1154–62
- [120] H. Haahr, T. Heise: *A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance*. *Clinical pharmacokinetics*, 2014; 53(9):787–800
- [121] S. Heller, J. Buse, M. Fisher, S. Garg, M. Marre, L. Merker, E. Renard, D. Russell-Jones, A. Philotheou, A. M. Francisco, H. Pei, B. Bode, BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators: *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. *Lancet*, 2012; 379(9825):1489–97
- [122] B. Zinman, A. Philis-Tsimikas, B. Cariou, Y. Handelsman, H. W. Rodbard, T. Johansen, L. Endahl, C. Mathieu, NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators: *Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long)*. *Diabetes Care*, 2012; 35(12):2464–71
- [123] T. Heise, L. Hermanski, L. Nosek, A. Feldman, S. Rasmussen, H. Haahr: *Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes*. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2012; 14(9):859–64
- [124] M. Evans, P. McEwan, V. Foos: *Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice--a case-based evaluation*. *Journal of medical economics*, 2015; 18(2):96–105
- [125] L. Landstedt-Hallin: *Changes in HbA1c, insulin dose and incidence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes after switching to insulin degludec in an outpatient setting: an observational study*. *Current medical research and opinion*, 2015; 31(8):1487–93

- [126] B. W. Bode, J. B. Buse, M. Fisher, S. K. Garg, M. Marre, L. Merker, E. Renard, D. L. Russell-Jones, C. T. Hansen, A. Rana, S. R. Heller, BEGIN Basal-Bolus Type 1 trial investigators: *Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN(®) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial*. *Diabetic medicine*, 2013; 30(11):1293–97
- [127] T. Heise, M. Nørskov, L. Nosek, K. Kaplan, S. Famulla, H. L. Haahr: *Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes*. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2017; doi: 10.1111/dom.12938
- [128] Europa.eu (2017). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tresiba*, [online]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf. Zugriff: 12.05.2017
- [129] Diapedia (2017). *Primärstruktur des humanen Glukagons*, [online]. Verfügbar unter: https://www.diapedia.org/img_cache/markdown_lightbox_bb0a3320ddd20f49ab777d848d289566621d18c6-9fb00.png. Zugriff: 12.05.2017
- [130] Yaoota (2017). *Insulin Actrapid Penfill Verpackung*, [online]. Verfügbar unter: https://images.yaoota.com/Py_1qzft-70PZJ4ZdZvf-j3w2oU=/trim/yaootaweb-production/media/crawledproductimages/aff804a273db33b04d8723e0adc3978b2ecc4609.jpg. Zugriff: 15.05.2017
- [131] P. Rossetti, F. J. Ampudia-Blasco, J. F. Ascaso: *Old and new basal insulin formulations: understanding pharmacodynamics is still relevant in clinical practice*. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2014; 16(8):695–706
- [132] Europa.eu (2017). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Humalog*, [online]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf. Zugriff: 15.05.2017
- [133] Diabetessource (2013). *Insulin glulisin Verpackung*, [online]. Verfügbar unter: <https://diabetessource.ca/wp-content/uploads/2013/07/apidrapens.jpg>. Zugriff: 15.05.2017
- [134] A. Marcus: *Diabetes Care – Insulin Delivery in a Changing World*. *The Medscape Journal of Medicine*, 2008; 10(5):120
- [135] A. Fry: *Insulin Delivery Device Technology 2012: Where Are We after 90 Years?* *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2012; 6(4):947–953
- [136] J. L. Selam: *Evolution of Diabetes Insulin Delivery Devices*. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2010; 4(3):505–513

- [137] J. Schmidt-Evers: *Ein praktisch normales Leben für Menschen mit Diabetes – dank Insulin PENS*. Epubli GmbH, Herrsching, 1. Aufl., 2014
- [138] S-Media-Cache (2013). *Lilly's ever-aseptic Iletin syringe case*, [online]. Verfügbar unter: <https://s-media-cache-ak0.pinning.com/originals/66/fb/7b/66fb7b9eec88dbb6fe65ed766bd74bad.jpg>. Zugriff: 20.05.2017
- [139] Americanhistory (2017). *Lilly's Iletin syringe No. 270*, [online]. Verfügbar unter: <http://ids.si.edu/ids/deliveryService?id=NMAH-AHB2012q06811>. Zugriff: 20.05.2017
- [140] Americanhistory (2017). *Lilly's Iletin syringe No. 280*, [online]. Verfügbar unter: <http://ids.si.edu/ids/deliveryService?id=NMAH-AHB2012q06814>. Zugriff: 20.05.2017
- [141] Americanhistory (2017). *Lilly's Iletin syringe No. 350*, [online]. Verfügbar unter: <http://ids.si.edu/ids/deliveryService?id=NMAH-AHB2012q06809>. Zugriff: 20.05.2017
- [142] Americanhistory (2017). *One Lilly aseptic glass Iletin syringe No. 230*, [online]. Verfügbar unter: <http://ids.si.edu/ids/deliveryService?id=NMAH-AHB2012q06805>. Zugriff: 20.05.2017
- [143] Americanhistory (2017). *BD-Yale insulin syringe*, [online]. Verfügbar unter: <http://ids.si.edu/ids/deliveryService?id=NMAH-AHB2013q058378>. Zugriff: 20.05.2017
- [144] Americanhistroy (2017). *BD-Yale insuline syringe short type*, [online]. Verfügbar unter: <http://ids.si.edu/ids/deliveryService?id=NMAH-AHB2013q058391>. Zugriff: 20.05.2017
- [145] Becton, Dickinson and Company (2017). *Hypak*, [online]. Verfügbar unter: <http://www.bd.com/images/showcase/hypak-10020.gif>. Zugriff: 20.05.2017
- [146] Alldaymedical (2011). *Monoject syringe*, [online]. Verfügbar unter: http://www.alldaymedical.com/images/prodimages/monojectuc_PI.jpg. Zugriff: 20.05.2017
- [147] Ärzte Genossenschaft Nord eG (2015). *Plastipak*, [online]. Verfügbar unter: <http://aedg.de/aedg-shop/picture/BD-Plastipak-Tuberkulinspritze-mit-Kanuele.jpg>. Zugriff: 20.05.2017
- [148] Alibaba (2015). *Medical disposable safety auto-disable syringes*, [online]. Verfügbar unter: <https://sc01.alicdn.com/kf/HTB1ignDJpXXXXbPXFXXq6xXFXXXY/200100268/HTB1ignDJpXXXXbPXFXXq6xXFXXXY.jpg>. Zugriff: 20.05.2017
- [149] C. Coscelli, S. Lostia, M. Lunetta, I. Nosari, G. A. Coronel: *Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old*. *Diabetes research and clinical practice*, 1995; 28(3):173–77
- [150] A. N. Lteif, W. F. Schwenk: *Accuracy of pen injectors versus insulin syringes in children with type 1 diabetes*. *Diabetes Care*, 1999; 22(1):137–140

- [151] R. R. Rubin, M. Pevrot: *Quality of life, treatment satisfaction, and treatment preference associated with use of a pen device delivering a premixed 70/30 insulin aspart suspension (aspart protamine suspension/soluble aspart) versus alternative treatment strategies*. Diabetes Care, 2004; 27(10):2495–97
- [152] I. G. Jefferson, T. M. Marteau, M. A. Smith, J. D. Baum: *A multiple injection regimen using an insulin injection pen and pre-filled cartridged soluble human insulin in adolescents with diabetes*. Diabetic medicine, 1985; 2(6):493–95
- [153] M. Korytowski, D. Bell, C. Jacobsen, R. Suwannasari, FlexPen Study Team: *A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus*. Clinical Therapeutics, 2003; 25(11):2836–48
- [154] W. C. Lee, S. Balu, D. Cobden, A. V. Joshi, C. L. Pashos: *Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: an analysis of third-party managed care claims data*. Clinical Therapeutics, 2006; 28(10):1712–25
- [155] J. Rex, K. H. Jensen, S. A. Lawton: *A review of 20 years' experience with the NovoPen family of insulin injection devices*. Clinical drug investigation, 2006; 26(7):367–401
- [156] M. D. Pawaskar, F. T. Camacho, R. T. Anderson, D. Cobden, A. V. Joshi, R. Balkrishnan: *Health care costs and medication adherence associated with initiation of insulin pen therapy in medicaid-enrolled patients with type 2 diabetes: a retrospective database analysis*. Clinical Therapeutics, 2007; 29 Spec No:1294–305
- [157] D. Klonoff, I. Nayberg, M. Thonius, F. See, M. Abdel-Tawab, F. Erbstein, T. Haak: *Accuracy and Injection Force of the Gla-300 Injection Device Compared With Other Commercialized Disposable Insulin Pens*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2016; 10(1):125–130
- [158] L. Niskanen, L. E. Jensen, J. Rastam, L. Nygaard-Pedersen, K. Erichsen, J. P. Vora: *Randomized, multinational, open-label, 2-period, crossover comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic insulin lispro 25 and pen devices in adult patients with type 2 diabetes mellitus*. Clinical therapeutics, 2004; 26(4):531–40
- [159] A. Pfützner, T. Reimer, C. Hohberg, L. P. F. Frokjaer, C. Jorgensen: *Prefilled insulin device with reduced injection force: patient perception and accuracy*. Current medical research and opinion, 2008; 24:2545–49
- [160] J. O. Wielandt, M. Niemeyer, M. R. Hansen, D. Bucher, N. B. Thomsen: *FlexTouch: A Prefilled Insulin Pen with a Novel Injection Mechanism with Consistent High Accuracy at Low- (1 U), Medium- (40 U), and High- (80 U) Dose Settings*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2011; 5(5):1195–1199

- [161] C. Coscelli, G. Calabrese, D. Fedele, E. Pisu, C. Calderini, S. Bistoni, A. Lapolla, M. G. Mauri, A. Rossi, A. Zappella: *Use of premixed insulin among the elderly. Reduction of errors in patient preparation of mixtures*. *Diabetes Care*, 1992; 15(11):1628–30
- [162] R. A. Hingson: *The development of the hypospray for parenteral therapy by jet injection*. *Anesthesiology*, 1949; 10(1):66–75
- [163] Pharmaco (2015). *Needle-free insulin injection specifically designed for people with diabetes*, [online]. Verfügbar unter: <http://www.pharmaco.com.au/Data/PharmacoAU/Images/PressReleases/PressRelease-Figure1.jpg>. Zugriff: 24.05.2017
- [164] E. E. Engwerda, C. J. Tack, B. E. de Galan: *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability of Insulin When Administered by Jet Injection*. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2017; 1:1932296817699638. doi: 10.1177/1932296817699638
- [165] H. M. de Wit, E. E. Engwerda, C. J. Tack, B. E. de Galan: *Insulin administered by needle-free jet injection corrects marked hyperglycaemia faster in overweight or obese patients with diabetes*. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2015; 17(11):1093–99
- [166] E. E. Engwerda, C. J. Tack, B. E. de Galan: *Needle-free jet injection of rapid-acting insulin improves early postprandial glucose control in patients with diabetes*. *Diabetes Care*, 2013; 36(11):3436–41
- [167] E. E. Engwerda, E. J. Abbink, C. J. Tack, B. E. de Galan: *Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology*. *Diabetes Care*, 2011; 34(8):1804–8
- [168] L. Guo, X. Xiao, X. Sun, C. Qi: *Comparison of jet injector and insulin pen in controlling plasma glucose and insulin concentrations in type 2 diabetic patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96(1):e5482
- [169] Gesundheit (2015). *Insulinpen-Nadeln – Mehrfachverwendung?*, [online]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.de/ckfinder/userfiles/images/insulin-nadel.png>. Zugriff: 25.05.2017
- [170] M. A. Gibney, C. H. Arce, K. J. Byron, L. J. Hirsch: *Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations*. *Current medical research and opinion*, 2010; 26(6):1519–30
- [171] Becton Dickinson (2017). *Korrekte Auswahl der Nadellänge*, [online]. Verfügbar unter: <http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=29708>. Zugriff: 25.05.2017
- [172] Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland E.V.: *VDBD-Leitfaden Die Injektion bei Diabetes mellitus*. VDBD, Bad Heilbrunn, 1. Aufl., 2011
- [173] M. Berger, H. J. Cüppers, H. Hegner, V. Jörgens, P. Berchthold: *Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations*. *Diabetes Care*, 1982; 5(2):77–91

- [174] B. Linde, A. Philip: *Massage-enhanced insulin absorption--increased distribution or dissociation of insulin?* Diabetes research, 1989; 11(4):191–94
- [175] Diabetes-News (2014). *Insulin einsparen mit neuer einfacher Technik*, [online]. Verfügbar unter: <https://www.diabetes-news.de/wp-content/uploads/2014/02/insupad.png>. Zugriff 25.05.2017
- [176] N. Hermanns, G. Bitton, A. Reimer, M. Krichbaum, B. Kulzer, T. Haak: *Effect of local heating on postprandial blood glucose excursions using the InsuPad device: results of an outpatient crossover study*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2014; 8(6):1126–32
- [177] I. Raz, G. Bitton, D. Feldmann, T. Alon, A. Pfutzner, W. V. Tamborlane: *Improved Postprandial Glucose Control Using the InsuPad Device in Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Injection Site Warming to Improve Glycemic Control*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2015; 9(3):639–43
- [178] K. G. Bensch, E. Dominguez, A. A. Liebow: *Absorption of intact protein molecules across the pulmonary air-tissue barrier*. Science, 1967; 157(3793):1204–6
- [179] J. R. White, R. K. Campbell: *Inhaled Insulin: An Overview*. Clinical diabetes 19, 13–16, 2001
- [180] J. S. Skyler, L. Jovanovic, S. Klioze, J. Reis, W. Duggan, Inhaled Human Insulin Type 1 Diabetes Study Group: *Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2007; 30(3):579–85
- [181] J. Rosenstock, W. T. Cefalu, P. A. Hollander, S. S. Klioze, J. Reis, W. T. Duggan: *Safety and efficacy of inhaled human insulin (exubera) during discontinuation and readministration of therapy in adults with type 2 diabetes: a 3-year randomized controlled trial*. Diabetes technology & therapeutics, 2009; 11(11):697–705
- [182] J. S. Skyler, R. S. Weinstock, P. Raskin, J. F. Yale, E. Barrett, J. E. Gerich, H. C. Gerstein, Inhaled Insulin Phase III Type 1 Diabetes Study Group: *Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial*. Diabetes Care, 2005; 28(7):1630–35
- [183] A. H. Barnett, M. Dreyer, P. Lange, M. Serdarevic-Pehar: *An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with glibenclamide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on metformin*. Diabetes Care, 2006; 29(8):1818–25
- [184] K. Rave, S. Bott, L. Heinemann, S. Sha, R. H. Becker, S. A. Willavize, T. Heise: *Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin*. Diabetes Care, 2005; 28(5):1077–82
- [185] Sciencemuseum (2017). *Exubera Insulin Inhaler*, [online]. Verfügbar unter: http://smgco-images.s3.amazonaws.com/media/S/O/O/medium_2007_0058__0001_.jpg. Zugriff: 26.05.2017

- [186] R. Salzman, J. E. Manson, G. T. Griffing, R. Kimmerle, N. Rudermann, A. McCall, E. I. Stoltz, C. Mullin, D. Small, J. Armstrong: *Intranasal aerosolized insulin. Mixed-meal studies and long-term use in type I diabetes*. NEJM, 1985; 312(17):1078–84
- [187] A. G. Frauman, M. E. Cooper, B. J. Parsons, G. Jerums, W. J. Louis: *Long-term use of intranasal insulin in insulin-dependent diabetic patients*. Diabetes Care, 1987; 10(5):573–78
- [188] A. C. Leary, M. Dowling, K. Cussen, J. O'Brien, R. M. Stote: *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal insulin spray (Nasulin) administered to healthy male volunteers: influence of the nasal cycle*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2008; 2(6):1054–60
- [189] R. Stote, T. Marbury, L. Shi, M. Miller, P. Strange: *Comparison Pharmacokinetics of two concentrations (0,7% and 1,0%) of Nasulin, an Ultra-Rapid-Acting Intranasal Insulin Formulation*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2010; Volume 4, Issue 3
- [190] S. D. Luzio, G. Dunseath, A. Lockett, T. P. Broke-Smith, R. R. New, D. R. Owens: *The glucose lowering effect of an oral insulin (Capsulin) during an isoglycaemic clamp study in persons with type 2 diabetes*. Diabetes, obesity & metabolism, 2010; 12(1):82–87
- [191] L. Heinemann, Y. Jacques: *Oral Insulin and Buccal Insulin: A Critical Reappraisal*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2009; 3(3):568–84
- [192] P. Fonte, F. Araújo, S. Reis, B. Sarmiento: *Oral insulin delivery: how far are we?* Journal of Diabetes Science and Technology, 2013; 7(2):520–31
- [193] N. Kanikkannan: *Iontophoresis-based transdermal delivery systems*. BioDrugs, 2002; 16(5):339–47
- [194] R. Rao, S. Nanda: *Sonophoresis: recent advancements and future trends*. The Journal of pharmacy and pharmacology, 2009; 61(6):689–705
- [195] S. N. Andrews, E. Jeong, M. R. Prausnitz: *Transdermal Delivery of Molecules is Limited by Full Epidermis, Not Just Stratum Corneum*. Pharmaceutical Research, 2013; 30(4):1099–1109
- [196] N. A. Charoo, Z. Rahman, M. A. Repka, S. N. Murthy: *Electroporation: an avenue for transdermal drug delivery*. Current drug delivery, 2010; 7(2):125–36
- [197] J. Malakar, S. O. Sen, A. K. Nayak, K. K. Sen: *Formulation, optimization and evaluation of transferosomal gel for transdermal insulin delivery*. Saudi pharmaceutical journal, 2012; 20(4):355–63
- [198] S. H. Bariya, M. C. Gohel, T. A. Mehta, O. P. Sharma: *Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system*. The Journal of pharmacy and pharmacology, 2012; 64(1):11–29

- [199] Roche (2015). *DiaPort von Accu-Chek*, [online]. Verfügbar unter: http://diabetes-leben.com/wordpress/wp-content/uploads/2012/02/MG_9548_Pumpe_2_.jpg. Zugriff: 26.05.2017
- [200] E. Renard: *Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2008; 2(4):735–8
- [201] H. Gin, E. Renard, V. Melki, S. Boivin, P. Schaepelynck-Belicar, B. Guerci, J. L. Selam, J. M. Brun, J. P. Riveline, B. Estour, B. Catargi And The EVEDIAC Study Group: *Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience*. Diabetes & Metabolism, 2003; Vol 29, N° 6, pp. 602–607
- [202] C. L. Olsen, D. S. Turner, M. Irvani, K. Waxman, J. L. Selam, M. A. Charles: *Diagnostic procedures for catheter malfunction in programmable implantable intraperitoneal insulin infusion devices*. Diabetes Care, 1995; 18(1):70–76
- [203] K. Kumareswaran, M. L. Evans, R. Howorka: *Closed-loop Insulin Delivery: Towards Improved Diabetes Care*. Discovery medicine, 2012; 13(69):159–70
- [204] R. Bala, P. Pawar, S. Khanna, S. Arora: *Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system*. Pharmaceutical investigation, 2013; Volume 3, Issue 2, pp. 67–76
- [205] R. V. Morgan: *Delivery of Systemic Regular Insulin Via the Ocular Route in Cats*. Journal of ocular pharmacology and therapeutics, 2009; 11(4):565–573
- [206] Y. Yamasaki, M. Shichiri, R. Kawamori, M. Kikuchi, T. Yagi, S. Arai, R. Tohdo, N. Hakui, N. Oji, H. Abe: *The effectiveness of rectal administration of insulin suppository on normal and diabetic subjects*. Diabetes Care, 1981; 4(4):454–58
- [207] W. A. Ritschel, G. B. Ritschel, B. E. Ritschel, P. W. Lücker: *Rectal delivery system for insulin*. Methods and findings in experimental and clinical pharmacology, 1998; 10(10):645–56
- [208] ADW Diabetes (2017). *Introducing the new i-port Advance*, [online]. Verfügbar unter: <https://www.adwdiabetes.com/images/i-port-advance-graphic.gif>. Zugriff: 29.05.2017
- [209] D. F. Steiner: *Adventures with Insulin in the Islets of Langerhans*. Journal of biological chemistry, 2011; 286(20):17399–421
- [210] Mediq Direct (2016). *HumaPen Savvio Insulinpen*, [online]. Verfügbar unter: https://www.mediqdirekt.de/~media/images/websites/mediqdirekt/e-commerce/insulintherapie/in-sulinpens/web_savvio_rot.ashx. Zugriff: 31.05.2017
- [211] Mediq Direct (2016). *Autopen24 Insulinpen, Owen Mumford*, [online]. Verfügbar unter: https://www.mediqdirekt.de/~media/images/websites/mediqdirekt/e-commerce/insulintherapie/in-sulinpens/web_autopen24-1unit.ashx. Zugriff: 31.05.2017

- [212] Diabetes-Forum (2017). *Diapen 3.1*, [online]. Verfügbar unter: <https://www.diabetes-forum.de/media/MediaFull/683/635053371952870000/image.jpg>. Zugriff: 31.05.2017
- [213] LillyPro (2017). *KwikPen*, [online]. Verfügbar unter: <https://www.lillypro.ca/en/img/humalog-200/200-pen.jpg>. Zugriff: 31.05.2017
- [214] ASTS-Enterprises (2017). *Injex needlefree injections*, [online]. Verfügbar unter: <https://www.ast.com.au/wp-content/uploads/2014/11/injex-injector.jpg>. Zugriff: 31.05.2017
- [215] CareSens (2017). *InsuJet needlefree insulin device*, [online]. Verfügbar unter: http://www.caresens.co.nz/images/_db/MQA2ADIAOQA=/600x600/q80/InsuJet%20Grey.jpg. Zugriff: 31.05.2017
- [216] Injectneedlefree (2017). *Medi-Jector Vision*, [online]. Verfügbar unter: <https://www.injectneedlefree.com/wp-content/uploads/medi-ject-injector-needle-free-comfort-in-alternative.jpg>. Zugriff: 31.05.2017
- [217] U. Thurm, B. Gehr: *CGM- und Insulinpumpenfibel*. Verlag Kirchheim & Co GmbH, Mainz, 1. Aufl., 2011
- [218] T. Klupa, T. Benbenek-Klupa, M. Malecki, M. Szalecki, J. Sieradzki: *Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion*. The Journal of international medical research, 2008; 36(5):1112–16
- [219] S. M. Jones, J. L. Quarry, M. Caldwell-McMillan, D. T. Mauger, R. A. Gabbay: *Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system*. Diabetes technology & therapeutics, 2005; 7(2):233–240
- [220] M. A. O’Connell, H. R. Gilbertson, S. M. Donath, F. J. Cameron: *Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type*. Diabetes Care, 2008; 31(8):1491–95
- [221] B. W. Bode, R. D. Steed, P. C. Davidson: *Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes*. Diabetes Care, 1996; 19(4):324–27
- [222] Diabetes-Praxis-Münster (2015). *Accu-Chek Aviva Insight Insulinpumpensystem* [online]. Verfügbar unter: <http://www.diabetes-praxis-muenster.de/wp-content/uploads/accu-chek-insight.png>. Zugriff: 13.06.2017
- [223] Eversense (2017). *Eversense System*, [online]. Verfügbar unter: <https://www.eversense.de/assets/img/system.jpg>. Zugriff: 16.06.2017
- [224] Diabetiker-Info (2014). *Insulinkatheter: Stahl oder Teflon?*, [online]. Verfügbar unter: <http://www.diabetiker.info/wp-content/uploads/2014/01/Kan%C3%BClen-Teflon-Stahl.jpg>. Zugriff: 08.06.2017

- [225] Pumpencafe (2017). *Animas Vibe Platinum erweitert zum CGM*, [online]. Verfügbar unter: https://www.pumpencafe.de/tl_files/bilder/CGM%20Modelle/ANM-Vibe_Angled-System_24HrTrendScrn.jpg. Zugriff: 08.06.2017
- [226] G. Freckmann, S. Pleus, C. Haug, G. Bitton, R. Nagar: *Increasing Local Blood Flow by Warming the Application Site: Beneficial Effects on Postprandial Glycemic Excursions*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2012; 6(4):780–785
- [227] G. Freckmann, S. Pleus, A. Westhoff, L. G. Krinelke, A. Buhr, N. Jendrike, C. Haug: *Clinical Performance of a Device That Applies Local Heat to the Insulin Infusion Site: A Crossover Study*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2012; Volume 6, Issue 2
- [228] ResearchGate (2017). *Diagram of the InsuPatch device showing the heating pad attached to the insulin pump's infusion set*, [online]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/figure/281518731_fig2_Figure-1-Diagram-of-the-InsuPatch-device-showing-the-heating-pad-attached-to-the-insulin. Zugriff: 09.06.2017
- [229] Z. Landau, D. Klonoff, I. Navberg, D. Feldmann, S. B. Levit, D. Lender, O. Mosenzon, I. Raz, J. Wainstein: *Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin analogues using InsuPatch, a local heating device*. Diabetes/ metabolism research and reviews, 2014; 30(8):686–92
- [230] P. H. Sönksen, S. L. Judd, C. Lowy: *Home monitoring of blood-glucose. Method for improving diabetic control*. Lancet, 1978; 1(8067):729–32
- [231] A. Pfützner, J. Weissmann, S. Mougiakakou, E. Daskalaki, N. Weis, R. Ziegler: *Glycemic Variability Is Associated with Frequency of Blood Glucose Testing and Bolus: Post Hoc Analysis Results from the ProAct Study*. Diabetes technology & therapeutics, 2015; 17(6):392–397
- [232] K. M. Miller, R. W. Beck, R. M. Bergenstal, R. S. Golland, M. J. Haller, J. B. McGill, H. Rodriguez, J. H. Simmons, I. B. Hirsch, T1D Exchange Clinic Network: *Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants*. Diabetes Care, 2013; 36(7):2009–14
- [233] J. Houle, M. D. Beaulieu, J. L. Chiasson, F. Lespérance, J. Côté, I. Strychar, L. Bherer, S. Meunier, J. Lambert: *Glycaemic control and self-management behaviours in Type 2 diabetes: results from a 1-year longitudinal cohort study*. Diabetic medicine, 2015; 32(9):1247–54
- [234] M. Schütt, W. Kern, U. Krause, P. Busch, A. Dapp, R. Grziwotz, I. Mayer, J. Rosenbauer, C. Wagner, A. Zimmermann, W. Kerner, R. W. Holl, DPV Initiative: *Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria*. Experimental and clinical endocrinology & diabetes, 2006; 114(7):384–88
- [235] A. Thomas, R. Kolassa, S. von Sengbusch, T. Danne: *CGM interpretieren*. Kirchheim-Verlag + Co GmbH, Mainz, 1. Aufl., 2017

- [236] G. Y. Gandhi, M. Kovalaske, Y. Kudva, K. Walsh, M. B. Elamin, M. Beers, C. Coyle, M. Goalen, M. S. Murad, P. J. Erwin, J. Corpus, V. M. Montori, M. H. Murad: *Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Journal of diabetes science and technology, 2011; 5(4):952–65
- [237] J. Hermanides, K. Nørgaard, D. Bruttomesso, C. Mathieu, A. Frid, C. M. Dayan, P. Diem, C. Fermon, I. M. E. Wentholt, J. B. L. Hoekstra, J. H. DeVries: *Sensor-augmented pump therapy lowers HbA_{1c} in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial*. Diabetic medicine, 2011; Volume 28, Issue 10, 1158–67
- [238] R. M. Bergenstal, W. V. Tamborlane, A. Ahmann, J. B. Buse, G. Dailey, S. N. Davis, C. Joyce, T. Peoples, B. A. Perkins, J. B. Welsh, S. M. Willi, M. A. Wood: *Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes*. NEJM, 2010; 363:311–20
- [239] D. Deiss, J. Bolinder, J. P. Riveline, T. Battelino, E. Bosi, N. Tubiana-Rufi, D. Kerr, M. Phillip: *Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring*. Diabetes Care, 2006; 29(12):2730–32
- [240] The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: *The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2009; 32(8):1378–83
- [241] T. T. Ly, J. A. Nicholas, A. Retterath, E. M. Lim, E. A. Davis, T. W. Jones: *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, 2013; 310(12):1240–47
- [242] The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: *Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes*. NEJM, 2008; 359:1464–76
- [243] C. A. van Beers, J. H. DeVries, S. J. Kleijer, M. M. Smits, P. H. Geelhoed-Duijvestijn, M. H. Kramer, M. Diamant, F. J. Snoek, E. H. Serné: *Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial*. Lancet, 2016; 4(11):893–902
- [244] J. C. Pickup, S. C. Freeman, A. J. Sutton: *Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data*. BMJ, 2011; 343:d3805
- [245] S. Roze, J. Smith-Palmer, W. J. Valentine, M. Cook, M. Jethwa, S. de Portu, J. C. Pickup: *Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a U.K. perspective*. Journal of medical economics, 2016; 19(3):236–42

- [246] L. Heinemann, S. Franc, M. Phillip, T. Battelino, F. J. Ampudia-Blasco, J. Bolinder, P. Diem, J. Pickup, J. H. DeVries: *Reimbursement for Continuous Glucose Monitoring: A European View*. Journal of diabetes science and technology, 2012; 6(6):1498–1502
- [247] J. Bolinder, R. Antuna, P. Geelhoed-Duijvestijn, J. Kröger, R. Weitgasser: *Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial*. Lancet, 2016; Volume 338, No. 10057, pp. 2254–2263
- [248] T. Haak, H. Hanaire, R. Aijan, N. Hermanns, J. P. Riveline, G. Rayman: *Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes*. Diabetes therapy, 2017; 8(3):573–86
- [249] DiaShop (2017). *Guardian Connect Transmitter-Set*, [online]. Verfügbar unter: <https://www.diashop.de/media/catalog/product/cache/1/image/9df78eab33525d08d6e5fb8d27136e95/9/8/98337679.jpg>. Zugriff: 15.06.2017
- [250] Mpo-Mag (2017). *Medtronics Enlite Sensor For Continuous Glucose Monitoring*, [online]. Verfügbar unter: http://dev.rodpub.com/images/134/776_main.jpg. Zugriff: 15.06.2017
- [251] Medcitynews (2017). *Medtronic Archives*, [online]. Verfügbar unter: http://medcitynews.com/wp-content/uploads/2016/07/GuardianCGM_Medtronic.jpg. Zugriff: 15.06.2017
- [252] J. Kropff, P. Choudhary, S. Neupane, K. Barnard, S. C. Bain, C. Kapitza, T. Forst, M. Link, A. Dehennis, J. H. DeVries: *Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial*. Diabetes Care, 2017; 40(1):63–68

„Ich habe mich bemüht, sämtliche verwendeten Quellen ordnungsgemäß zu zitieren, die Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.“

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	Struktur des humanen Insulinmoleküls	15
Abb. 2:	Biosynthese des Insulins	16
Abb. 3:	Schema der semisynthetischen Gewinnung von Humaninsulin	19
Abb. 4:	Biosynthese von Humaninsulin in zwei Bakterienstämmen	20
Abb. 5:	Biosynthese von Einketten-Insulin	21
Abb. 6:	Insulingewinnung via Mini-Proinsulin	22
Abb. 7:	Reinigungsschema für verschiedene Proteine	24
Abb. 8:	Prinzip unterschiedlicher Rotorsysteme bei der Zentrifugation.....	26
Abb. 9:	Schema der konventionellen Insulintherapie	31
Abb. 10:	Schema der intensivierten konventionellen Insulintherapie	32
Abb. 11:	Hyperglykämie-Management beim Typ-2-Diabetes.....	36
Abb. 12:	Start und Adaptation der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes	38
Abb. 13:	Schema der Insulinabsorption aus dem subkutanen Fettgewebe	42
Abb. 14:	Packung und Penfill-Patronen eines Normalinsulins	42
Abb. 15:	NPH-Insuline.....	45
Abb. 16:	Wirkprofil von Insulin lispro vs. Normalinsulin.....	50
Abb. 17:	Verpackung inklusive KwikPen von Insulin lispro	50
Abb. 18:	Darreichungsformen von Insulin aspart	52
Abb. 19:	Wirkprofil von fast-acting Insulin aspart vs. Insulin aspart.....	52
Abb. 20:	Verpackung der neuen Insulin aspart Formulierung.....	53
Abb. 21:	Verpackung von Insulin glulisin mit Fertigpen	54
Abb. 22:	Wirkprofil von Insulin glargin vs. NPH-Insulin	56

Abb. 23:	Verpackung von Insulin glargin als Fertigpen	57
Abb. 24:	Wirkprofil von Insulin detemir bei variablen Insulinmengen.....	59
Abb. 25:	Verpackung der Penfill-Patronen von Insulin detemir.....	60
Abb. 26:	Wirkprofil von Insulin glargin U300 vs. Insulin glargin U100	61
Abb. 27:	Verpackung von Insulin glargin U300 mit Fertigpen	62
Abb. 28:	Wirkprofil von Insulin degludec	63
Abb. 29:	Verpackung von Insulin degludec mit Fertigpen FlexTouch.....	65
Abb. 30:	Struktur des humanen Glukagon-Moleküls	66
Abb. 31:	GlucaGen Hypokit	67
Abb. 32:	Reichardt-Spritze.....	70
Abb. 33:	Laurent 1-Spritze.....	71
Abb. 34:	Marcy-Spritze.....	72
Abb. 35:	Brown-Spritze	73
Abb. 36:	Glasspritze für Insulin	74
Abb. 37:	Aufbewahrungsbox aus Metall für eine Insulinspritze	75
Abb. 38:	Verschiedene historische Insulinspritzen	76
Abb. 39:	Hypak-Spritze von Becton Dickinson.....	77
Abb. 40:	Fertigspritzen aus Plastik	78
Abb. 41:	AD-Spritze zum Einmalgebrauch	79
Abb. 42:	Moderne Einwegspritze für Insulin.....	79
Abb. 43:	NovoPen 1	83
Abb. 44:	NovoPen II	84
Abb. 45:	NovoPen 3	84
Abb. 46:	NovoPen 4 in unterschiedlichen Farben	85

Abb. 47:	NovoPen 5	86
Abb. 48:	NovoPen Echo mit eingestellter halber Einheit im Dosisfenster	87
Abb. 49:	Savvio-Pen von Eli Lilly	87
Abb. 50:	AutoPen von Owen Mumford	88
Abb. 51:	DiaPen von Haselmeier	89
Abb. 52:	NovoLet Fertigpen, der erste seiner Art.....	90
Abb. 53:	SoloStar Fertigpen.....	91
Abb. 54:	InnoLet Fertigpen	92
Abb. 55:	OptiSet Insulinpen.....	93
Abb. 56:	KwikPen	93
Abb. 57:	FlexPen befüllt mit einer 3ml Insulatard-Patrone	94
Abb. 58:	FlexTouch befüllt mit Insulin degludec	95
Abb. 59:	FlexTouch vs. SoloStar	95
Abb. 60:	Hypospray-Jet	97
Abb. 61:	Insulinverteilung bei Nadel- vs. Jet-Injektion	99
Abb. 62:	Plasmainsulin- und Plasmaglukosespiegel bei Pen vs. Jet-Injektor.....	100
Abb. 63:	Injex-Injektor.....	102
Abb. 64:	InsuJet-Injektor	102
Abb. 65:	Medi-Jector Vision.....	102
Abb. 66:	Handelsübliche Insulinampulle	104
Abb. 67:	Handelsübliche Durchstechflasche für Insulin.....	105
Abb. 68:	Pen-Kanülenlänge	106
Abb. 69:	Pen-Kanüle	107
Abb. 70:	Neue und wiederverwendete Pen-Kanülen im Vergleich	108

Abb. 71:	Korrekte Auswahl der Nadellänge	109
Abb. 72:	Bevorzugte und erprobte Injektionsbereiche	110
Abb. 73:	InsuPad mit sichtbarem Wärmeelement, Halterung und Pflaster	112
Abb. 74:	Insulinapplikation mit einem Pen.....	114–116
Abb. 75:	Korrektes Durchmischen von NPH-Insulin	116
Abb. 76:	Exubera Inhaler	118
Abb. 77:	DiaPort-System	122
Abb. 78:	Das i-port-advance-System	126
Abb. 79:	Accu-Chek Insight Insulinpumpe	132
Abb. 80:	Explosionsdarstellung der Accu-Chek Insight Insulinpumpe.....	133
Abb. 81:	Minimed 640G Insulinpumpe	134
Abb. 82:	Minimed 640G und Enlite Glukosesensor mit Transmitter	135
Abb. 83:	Animas Vibe mit G4 Platinum Sensor plus Transmitter.....	136
Abb. 84:	Animas Vibe Insulinpumpe.....	137
Abb. 85:	Handelsüblicher Insulinpumpenkatheter.....	139
Abb. 86:	Stahlkanüle und Teflonkanüle.....	139
Abb. 87:	InsuPatch	141
Abb. 88:	PDM mit rechts daneben liegenden Pod	143
Abb. 89:	myLife Omnipod	144
Abb. 90:	Transparenter Folienverband Hydrofilm der Größe 6 x 7cm.....	146
Abb. 91:	Anlegen einer Katheter Pumpe	148–150
Abb. 92:	Anlegen einer Patch Pumpe	152–154
Abb. 93:	Moderner Harnzuckerteststreifen mit Aufbewahrungsdose.....	159
Abb. 94:	Elektrochemisch arbeitende Blutzuckermessgeräte	164–165

Abb. 95:	Reflexionsphotometrisch arbeitende Blutzuckermessgeräte.....	166
Abb. 96:	Korrekte Blutzuckermessung	169–170
Abb. 97:	Freestyle Libre im direkten Vergleich mit einer 2€ Münze	176
Abb. 98:	Setzen des Freestyle Libre	178–179
Abb. 99:	Guardian Connect.....	180
Abb. 100:	Setzen des Guardian Connect.....	182–183
Abb. 101:	G4/G5 Platinum Applikationshilfe	184
Abb. 102:	Setzen des G4/G5 Platinum	186–188
Abb. 103:	Eversense Komponenten	190

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Unterschiede in der Aminosäureabfolge verschiedener Spezies	17
Tab. 2:	Klinische Merkmale der MODY-Form.....	40
Tab. 3:	Ausmaß der Rezeptorbindung und mitogenen Potenz kurzwirksamer Insulinanaloga	49
Tab. 4:	Ausmaß der Rezeptorbindung und mitogenen Potenz langwirksamer Insulinanaloga	55
Tab. 5:	Technische Spezifikationen der neuesten in Österreich erhältlichen Katheter Insulinpumpen	131
Tab. 6:	Technische Spezifikationen der in Österreich erhältlichen Patch Pumpe myLife Omnipod	142
Tab. 7:	Technische Spezifikationen der in Österreich verfügbaren CGM-Systeme	175
Tab. 8:	Erstattungsfähige Insulinpräparate in Österreich	193