

**Effekt von Basalinsulin-Inkretinmimetischer Therapie bei Typ-2-Diabetikern nach Myokardrevaskularisation auf die Hypoglykämierate**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Linda Golle  
geboren am 29.04.1994 in Apolda

Betreuer: Prof. Dr. med. R. U. Pliquett

Datum der Verteidigung: 27.03.2023

Gutachter: Prof. Dr. Jörg Bojunga, Frankfurt  
Prof. Dr. Frank Pistrosch, Dresden

Widmung

## Referat

Diabetes mellitus Typ 2 ist ein direkter Risikofaktor für Myokardinfarkte als auch für Atherosklerose generell. Ziel des Studienvorhabens ist es, die Auswirkung Basalinsulin-Inkretinmimetischer Therapie im Vergleich zu insulingeführter Therapie bzw. im Vergleich zu oral antidiabetischer Therapie auf das Auftreten von Hypoglykämien, das Überleben, Rehospitalisierungsraten, den HbA1c sowie den Body Mass Index bei operativ oder interventionell myokardrevaskularisierten Patienten mit kardiovaskulärem Höchstisiko, retro- und prospektiv in einem „real-world“ Patientenkollektiv zu untersuchen. Dabei wurde angenommen, dass bei Diabetes-Patienten mit kardiovaskulärem Höchstisiko eine inkretinmimetische Therapie – außer bei Kontraindikationen – immer zur Anwendung kommt. Wie sich im LEADER Trial mit einem differierenden Patientenkollektiv bereits abzeichnete, konnte der Einsatz inkretinmimetischer Therapie mit reduzierter Insulinzufuhr zu weniger Hypoglykämien sowie einer Abnahme des Body Mass Index führen. Die Daten der vorliegenden Studie weisen auf einen überraschend niedrigen Gebrauch von inkretinmimetischer Therapie im Krankenhaus und im Verlauf nach Entlassung hin, welcher durch die aktuelle Studienlage nicht erklärbar ist, zumal Inkretinmimetika eine zusätzlich insulinsparende und kardioprotektive Wirkung haben. Ferner bestätigte sich als Resultat dieser Studie im Nachbeobachtungszeitraum eine erhöhte Inzidenz von symptomatischen Hypoglykämien bei insulingeführten versus nicht-insulinbehandelten, OAD-geführten Typ-2-Diabetikern dieses kardiovaskulären Höchstisikokollektivs. Weiter implizieren die Daten, dass zum Teil Anstrengungen zur Insulin-Reduktion mit konsekutiver Hypoglykämie-Risiko-Verminderung nach erfolgter Myokardrevaskularisation erfolgten.

Es besteht die Notwendigkeit zur Vermeidung von Hypoglykämien bei kardiovaskulärem Höchst-Risiko-Kollektiv. Maßnahmen zur Translation von Studienergebnissen in die „real-world“ – Praxis sind nötig, um das Patienten-Outcome weiter zu verbessern. Hierzu empfiehlt sich eine randomisierte kontrollierte Studie mit kardiovaskulären Höchstisikopatienten zur stationären Myokardrevaskularisation mit dem Endpunkt „leitliniengerechte medikamentöse Typ-2-Diabetes-Therapie inklusive Inkretinmimetika“.

Golle, Linda: Effekt von Basalinsulin-Inkretinmimetischer Therapie bei Typ-2-Diabetikern nach Myokardrevaskularisation auf die Hypoglykämierate. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 51 Seiten, 2022

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Inhaltsverzeichnis.....                                 | I  |
| 1 Einleitung.....                                       | 1  |
| 2 Zielstellung .....                                    | 6  |
| 3 Material und Methoden.....                            | 7  |
| 3.1 Studienplanung.....                                 | 7  |
| 3.2 Studiendesign.....                                  | 9  |
| 3.2.1 Kohorten .....                                    | 9  |
| 3.2.2 Datenbank .....                                   | 10 |
| 3.2.3 Datenquelle .....                                 | 11 |
| 3.2.4 Medikation .....                                  | 11 |
| 3.2.5 Intervention.....                                 | 12 |
| 3.2.6 Prospektive Beobachtungsstudie.....               | 12 |
| 3.2.7 BMI .....   | 13 |
| 3.2.8 HbA1c und Hypoglykämie .....                      | 14 |
| 3.2.9 Follow-up-Kontrolle mittels Patientenbriefen..... | 14 |
| 3.3 Statistik .....                                     | 15 |
| 3.4 Switch-Analyse .....                                | 16 |
| 4 Ergebnisse.....                                       | 17 |
| 4.1 Gruppen-Charakteristika .....                       | 17 |
| 4.1.1 Kohortenverteilung .....                          | 24 |
| 4.1.2 Geschlecht .....                                  | 24 |
| 4.1.3 Alter .....                                       | 25 |
| 4.1.4 Hospitalisierungsdauer .....                      | 26 |
| 4.2 Hypoglykämien .....                                 | 27 |
| 4.3 Rehospitalisierungen.....                           | 28 |
| 4.4 Überleben .....                                     | 29 |
| 4.5 HbA1c .....   | 31 |
| 4.6 BMI.....  | 33 |
| 4.7 Medikamente .....                                   | 35 |
| 4.8 Kohorten-Switch.....                                | 38 |
| 4.9 Resultate.....                                      | 39 |
| 5 Diskussion .....                                      | 42 |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 5.1 | Stärken der Studie .....                       | 44 |
| 5.2 | Mögliche Fehlerquellen und Problematiken ..... | 44 |
| 6   | Zusammenfassung .....                          | 46 |
| 7   | Literaturverzeichnis.....                      | 47 |
| 8   | Thesen.....                                    | 51 |

## Abkürzungsverzeichnis

- I PCI = Percutaneous Coronary Intervention (Perkutane Katheterintervention)
- II CABG = Coronary-Artery Bypass Graft (Koronare Bypass-Operation)
- III BMI = Body Mass Index
- IV AGES (Advanced Glycation End Products)
- V GLP-1 = Glucagon-Like Peptid 1
- VI BOT = Basal unterstützte Orale Therapie
- VII HbA1c = Glykiertes Hämoglobin des Adulten 1
- VIII DPP4-i = Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitor
- IX SGLT2-i = Sodium Glucose Transporter-2-Inhibitor (Natrium-Glucose-Transporter-2-Inhibitoren)
- X OAD = Orale Antidiabetische Therapie
- XI ICT = Intensivierte konventionelle Insulintherapie
- XII IE = Internationale Einheit(en)

# 1 Einleitung

Revaskularisierungsstrategien bei Diabetes mellitus-Patienten mit einer relevanten koronaren Herzerkrankung sind durch eine verringerte Durchgängigkeitsrate nach perkutanen Koronarinterventionen (PCI) (1) und bei Entscheidung für eine koronar-arterielle Bypass-Operation (CABG) durch eine höhere Mortalität gekennzeichnet (2, 3), insbesondere bei mit Insulin behandelten Diabetes-Patienten (4). Die zugrundeliegenden Mechanismen für diese erhöhte Morbidität und Mortalität sind bislang weitestgehend unklar, Mausmodelle liefern hier jedoch erste pathophysiologische Erklärungsansätze. Hyperglykämien können das Auftreten von postoperativen Infektionen fördern (5). Darüber hinaus erklären hypoglykämische Episoden mit konsekutiver neuroendokriner Aktivierung die erhöhte Mortalität bei Diabetes-Patienten (6, 7, 8, 9).

Atherosklerose definiert eine multifaktorielle Erkrankung mit Ausbildung zumeist lipidhaltiger Plaques an der Intima von Gefäßen. Sie ist die häufigste Unterform der Arteriosklerose (10). Diabetes mellitus ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Atherosklerose (11). Des Weiteren zählt Adipositas zu den Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose (12), wobei Adipositas oft mit Diabetes mellitus bzw. umgekehrt vergesellschaftet ist und dann auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms („Wohlstandssyndrom“) hindeuten kann (13, 14).

Des Weiteren sind einige Antidiabetika wie z.B. Insulin nachgewiesenermaßen mit einem erhöhten Risiko für Gewichtszunahme oder Hypoglykämien verbunden (15).

Die meist verbreiteten und in der Studie untersuchten Parameter zur Objektivierung einer Adipositas bzw. eines Diabetes mellitus stellen der Body Mass Index (BMI) und der HbA1c (Hämoglobin 1 c) dar. Der Body Mass Index errechnet sich aus dem Quotienten aus Körpergewicht und Körpergröße, detailliertere Berechnungen zur Reduktion des Bias bei z.B. hoher Muskelmasse oder viszeralem Fett inkludieren zunehmend z.B. Patientenalter sowie Fettverteilung Taillenumfang (waist-to-hip-ratio) (16, 17).

Unter HbA1c versteht man glykiertes Hämoglobin des Adulten, wobei Typ A 1 das am häufigsten vorkommende Hämoglobin beim Erwachsenen darstellt. Es zählt zu den Advanced Glycation End Products (AGEs), einer heterogenen Gruppe von Molekülen, welche Endprodukte einer nicht-enzymatischen Glykierung von Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren sind. Pathophysiologisch liegt eine bei zu hohen Blutzuckerwerten in der Vergangenheit erfolgte und laborchemisch messbare, irreversible Glykierung an das N-terminale Ende der beta-Kette des Hämoglobins vor. Der HbA1c korreliert mit dem mittleren

Blutglukosegehalt für ca. 8-12 Wochen. Der Wert wird diagnostisch zur Verlaufskontrolle und Messung eines Therapieerfolgs bei Diabetes mellitus ebenso wie zur Primärdiagnostik bestimmt und in Prozent oder in mmol/mol Hb angegeben (18). Wie die GRADE-Studie verdeutlicht, geht ein erhöhter HbA1c als diagnostischer Parameter einer längerfristigen Blutzuckererhöhung mit erhöhten Komplikationen bei Diabetes mellitus wie z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall einher (19). Auch in der vorliegenden Studie wurde der HbA1c zur Verlaufsbeobachtung bzw. Therapieerfolgskontrolle bei unterschiedlichen Therapien im follow-up-Zeitraum untersucht.

Eine Atherosklerose an den Koronararterien führt zur koronaren Herzerkrankung (20). Gängige Scores zur kardiovaskulären Risikoabschätzung bei Atherosklerose wie z.B. der PROCAM-Score, der ASCVD Risk Estimator, der Arriba-Rechner oder Heart-Score bzw. Systemic Coronary Risk Estimation 2 Score kommen im klinischen Alltag regelmäßig zur Anwendung und beziehen unter anderem die für diese Studie relevanten Risikofaktoren wie das Bestehen eines Diabetes mellitus oder, stellvertretend für den Diabetes mellitus, den HbA1c in die Erstellung des Risikoprofils mit ein, was die kausale Relevanz von elevierten Blutglukosewerten zur Ausbildung der Atherosklerose unterstreicht. (21, 22).

Im Falle eines Versagens oder Therapierefraktärität konservativer medikamentöser, nichtmedikamentöser oder präventiver Maßnahmen inklusive Lifestyle-Änderung bei bestehender koronarer Herzerkrankung besteht die Indikation zur Revaskularisierungstherapie. Diese kann je nach individuellem Risikoprofil und Morbidität interventionell mittels Perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA) bzw. perkutane Koronarintervention (PCI) oder operativ mittels Aorto-Koronarer Bypass-Operation (im Folgenden CABG – Coronary-Artery-Bypass-Graft) erfolgen. Bei der Auswahl des Verfahrens zur Abschätzung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles im Einzelfall kommen Score-Systeme wie der SYNTAX- oder Euroscore II zur Anwendung (23).

Mehrere Studien wie zum Beispiel die DIGAMI 2, ADVANCE und ORIGIN-Studie weisen darauf hin, dass schwere Hypoglykämien bei Diabetes mellitus mit einem erhöhten Sterberisiko sowie einem schlechteren kardiovaskulären Outcome einhergehen (6, 8, 9).

Inkretinmimetika simulieren das Wirkprinzip von Inkretinen, welche infolge einer Kohlenhydrataufnahme aus endokrinen Zellen des Dünndarms ausgeschüttet werden.



Durch Inkretine wird die Sekretion von Insulin in Abhängigkeit des aktuellen Plasma-Glukosespiegels stimuliert. Außerdem wird die Ausschüttung von Glukagon gehemmt, die Magenentleerung verlangsamt sowie im ZNS ein Sättigungsgefühl generiert. In Zusammenschau wird somit die Antwort des Pankreas auf einen Anstieg der Blutglukose verstärkt (15).

Darüber hinaus haben GLP-1RA neuroprotektive, antiinfektiöse und kardiovaskulär protektive Wirkungen (24). Die bisher am weitesten untersuchten Inkretine sind das Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1), welches aus den L-Zellen des Dünndarms stammt, und das Glukoseabhängige insulinotrope Peptid (früher: Gastroinhibitorisches Peptid (GIP)), welches von den K-Zellen sezerniert wird. Für den Abbau der beiden Hormone ist das Enzym Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) zuständig. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist die postprandiale Inkretinsekretion vermindert.

Bezüglich des Kardiovaskulären Outcomes von Typ-2-Diabetikern unter Inkretinmimetischer Therapie implizieren klinische Studien zu den unterschiedlichen Präparaten mit differierenden Studiendesigns und Teilnehmerzahl positive Effekte: ELIXA (Lixisenatid), EXSCEL (Exenatid), Harmony Outcome (Albiglutid), LEADER (Liraglutid), PIONEER (Semaglutid), REWIND (Dulaglutid), SUSTAIN-6 (Semaglutid) (25-30). Für Liraglutid konnte in randomisierten Studien eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Letalität im LEADER trial (25) gezeigt werden. PIONEER 6 zeigte für Semaglutid eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität sowie der Gesamtsterblichkeit (28). In den REWIND- und SUSTAIN-6-Studien sank der gewählte kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt unter inkretinmimetischer Therapie signifikant, jedoch nicht die Gesamtmortalität. (29, 30). Ursachen für nicht-signifikant positive kardiovaskuläre Effekte in den ELIXA- und EXSCEL-Studien könnten nicht ausreichende Substanzwirkspiegel sowie diskontinuierliche Einnahme der Studienmedikation sein (25, 26).

Interessanterweise zeigen sich bei inkretinmimetischer Therapie auch Effekte auf die Reduktion des Blutdruckes als weiteren atherosklerotischen Risikofaktor, was möglicherweise Folge der verbesserten Insulinsensitivität durch Inkretinmimetika ist (31, 32). In Mausmodellen konnte eine erhöhte Expression von GLP-1-Rezeptoren in Makrophagen in atherosklerotischen Plaques detektiert werden. Durch inkretinmimetische Therapie wird möglicherweise die Aktivierung und Rekrutierung von Makrophagen in das Endothel sowie die Hyperglykämie-induzierte Proliferation, Migration und Apoptose glatter

Gefäßmuskelzellen gedämpft, was somit atherosklerotische Plaques stabilisieren kann und einen weiteren Erklärungsansatz für kardioprotektive Effekte inkretinmimetischer Therapie darstellen kann (15, 33-35). Weiterhin stimulieren GLP1-Rezeptoragonisten die Stickstoffmonoxid-Produktion im Endothel mit konsekutiver Vasorelaxation, was als eine durch inkretinmimetische Therapie verbesserte Endothelfunktion gewertet wird (36).

Die in Deutschland zugelassenen Inkretinmimetika werden je nach Präparat täglich oder wöchentlich subkutan appliziert und werden aktuell gemäß dem Stufenschema für Typ II-Diabetiker vorwiegend zur Therapieintensivierung als Kombinationspartner (hierfür zugelassen: Exenatid, Liraglutid, Albiglutid, Dulaglutid) zusätzlich zu oraler antidiabetischer Therapie oder zu einer bestehenden Insulintherapie (wie z.B. BOT) mit einem insulinsparenden Effekt empfohlen. Für Patienten mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko oder bereits bestehender koronarer Herzkrankheit und therapeutischer Neueinstellung eines Diabetes mellitus Typ 2, besteht eine abweichende ESC-Empfehlung zur Monotherapie (hierfür zugelassen: Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid) oder zur Kombinationstherapie mit GLP-1 Analoga aufgrund der erwiesenen kardioprotektiven Wirkung (37).

Die Inkretin-Mimetika-Therapie mit oder ohne begleitende Insulintherapie bietet zusammenfassend eine ausreichende Blutzuckerkontrolle, weniger hypoglykämische Ereignisse, eine nachweisliche Reduktion des HbA1c um ca. 0,5-1,5% in 3 Monaten und einen Gewichtsverlust im Vergleich zur Insulintherapie ohne Inkretin-Mimetika (15, 38, 39). Darüber hinaus hatten Typ-2-Patienten im Liraglutid-Arm der LEADER-Studie verglichen mit „on-top“ Plazebo behandelten Patienten eine verringerte Gesamtmortalität (39). Ebenso wurde in der Empareg-Outcome-Studie gezeigt, dass Typ-2-Diabetes-Patienten mit dem Natrium-Glucose-Transporter-2-Inhibitor (SGLT-2i) Empagliflozin einen prognostischen Nutzen haben (40). Die Verschreibungsrate von evidenzbasierten Diabetes-Medikamenten für Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen ist jedoch immer noch sehr niedrig (41).

In die vorliegende Beobachtungsstudie (retrospektiv und prospektiv) wurden Typ-2-Diabetes-Patienten eingeschlossen, bei denen ein Myokard-Revaskularisierungsverfahren (PCI oder CABG) im Krankenhaus durchgeführt wurde. Diese Patienten stellen somit eine kardiovaskuläre Höchst-Risikogruppe dar. Sofern keine Kontraindikation vorlag, wurde die

Einleitung einer SGLT-2i-Therapie und einer Inkretin-Mimetika-Therapie durch in der Literatur vor oder während der Durchführung dieser Studie veröffentlichte Evidenz empfohlen (40, 42). Darüber hinaus wurde während des Krankenhausaufenthaltes aufgrund der Myokardrevaskularisation eine neue Inkretin-Mimetika-Therapie mit oder ohne begleitende Insulintherapie bzw. eine SGLT-2i-Therapie routinemäßig von konsultierten klinischen Diabetologen empfohlen. Da die Patienten jedoch in der Abteilung für Herz-Thorax-Chirurgie oder in der Abteilung für Kardiologie im Krankenhaus behandelt wurden, wurden alle therapeutischen Entscheidungen von Ärzten dieser Abteilungen getroffen. Darüber hinaus ist unklar, ob bei diesen Hochrisikopatienten die Empfehlungen zur Änderung der Diabetes-Therapie an den ambulant weiterbehandelnden Arzt (m/w/d) entsprechend weitergeleitet und durch die Patienten nach Entlassung befolgt wurden oder nicht. Interessanterweise wurde im nationalen Vergleich festgestellt, dass das kardiovaskuläre Risikoprofil und die kardiovaskuläre Mortalität in der Bevölkerung des Bundeslandes, in dem die aktuelle Studie durchgeführt wurde, am höchsten waren (43). Da bei Typ-2-Diabetikern dieser Beobachtungsstudie eine PCI oder eine CABG-Operation erforderlich war, war davon auszugehen, dass eine Diabetes-Therapie mit kardiovaskulärem Nutzen, einschließlich Inkretin-Mimetika-Therapie und / oder SGLT-2i-Therapie, während des Index-Krankenhausaufenthaltes und/ oder spätestens zum Zeitpunkt eines Folgefragebogens verschrieben wurde, sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Die Substanzgruppe „Inkretinmimetika“ allein betrachtet verbessert nachgewiesenermaßen das Gesamtüberleben und die 1-Jahres-Mortalität, reduziert Rehospitalisierungen und verringert hypoglykämische Episoden (39).

In der vorliegenden Studie werden die Hypoglykämiebelastung sowie die Mortalität, Rehospitalisierungen, Veränderungen von BMI und HbA1c sowie kumulative Insulindosen bei Patienten mit unterschiedlichen Diabetes-Therapiestrategien retrospektiv und prospektiv untersucht.

## 2 Zielstellung

### Hypothesen

Wir stellten zum einen die Hypothese auf, dass eine Inkretin-Mimetika-Therapie mit oder ohne begleitende Insulintherapie einerseits mit weniger symptomatischen, dokumentierten hypoglykämischen Episoden mit einem Blutzucker  $<3,9$  mmol / l (14), zum anderen mit einem verbesserten Gesamtüberleben, einer geringeren 1-Jahres-Mortalität, sowie mit weniger Rehospitalisierungen innerhalb von 12 Monaten nach Entlassung aus dem Indexaufenthalt verbunden ist als eine Therapie ohne Inkretinmimetika. An der Analyse dieser Studie beteiligte Ärzte und Wissenschaftler waren nicht für Therapieentscheidungen verantwortlich.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Studienplanung

Alle 2016 mit operativer oder interventioneller Myokardrevaskularisation im Universitätsklinikum Halle (Saale) behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden gemäß nachfolgender Ein- und Ausschlusskriterien für die retrospektive Studie sowie die prospektive Befragung mittels Fragebogen eingeschlossen.

#### Einschlusskriterien

|  |
|--|
| Mindestens eine erfolgte Myokardrevaskularisation im Zeitraum von 01.01.2016 bis 31.12.2016 in der Kardiologie oder Herzchirurgie des Universitätsklinikums Halle (Saale)  |
| Typ-2-Diabetes mit neuer oder bestehender Basalinsulin-Inkretinmimetischer Therapie (Kohorte 1) oder mit neuer oder bestehender Insulintherapie (Kohorte 2) oder mit oraler antidiabetischer Therapie oder diätetisch geführter Erkrankung (Kohorte 3) im Beobachtungszeitraum |
| Alter: >18 Jahre, < 99 Jahre   |
| Männliche und weibliche Patienten  |

#### Ausschlusskriterien

|                             |
|-----------------------------|
| Typ 1- oder Typ-3c-Diabetes |
| Gestationsdiabetes          |
| Alter < 18 Jahre            |
| Alter > 99 Jahre            |

## Studienplan

|  |
|--|
| Erfassung der Intervention (CABG, PCI)                                   |
| Erfassung der Medikation (Inkretinmimetikum ja/nein, ggf. Dosis und Art) |
| Insulin-Tagesdosis (bei laufender Insulin-Behandlung)                    |
| Erfassung von Hypoglykämien im Indexaufenthalt: ja/nein                  |
| Erfassung von HbA1c  |
| Erfassung von Rehospitalisierungsraten                                   |
| Erfassung der Überlebensdaten  |
| Erfassung des BMI  |

## Analyse

Es wurden die o.g. Kohorten gebildet:

|    |  |
|----|--|
| 1) | Inkretinmimetische Therapie mit und ohne Insulin bzw. orale Antidiabetika/Diät |
| 2) | Insulingeführte Therapie mit und ohne orale Antidiabetika/Diät                 |
| 3) | rein mit oralen Antidiabetika oder diätetisch geführte Therapie.               |

## Studienziele

Primär:

|  |
|--|
| Hypoglykämie-Last im Kohortenvergleich |
|--|

Sekundär:

|     |   |
|-----|---|
| 1.) | 12- Monats-Rehospitalisierungsrate im Kohortenvergleich,          |
| 2.) | 12- Monats- sowie Gesamtüberleben im Kohortenvergleich,           |
| 3.) | Änderung des HbA1c im Untersuchungszeitraum im Kohortenvergleich, |
| 4.) | Änderung des BMI im Untersuchungszeitraum im Kohortenvergleich,   |
| 5.) | Tägliche Kumulativ-Insulindosis in IE                             |

## Zielgrößen/Statistik

|  |
|--|
| Letzte dokumentierte kumulative Dosis von Insulin/Tag (bei ICT: bei BZ 4-6 mmol/l präprandial) pro Kohorte bzw. im Kohortenvergleich |
| Hypoglykämie-Auftreten (im Studienzeitraum: ja/nein, Anzahl, wenn erfasst)   |
| HbA1c-Werte im Indexaufenthalt und follow-up (Fragebogen nach 12 Monaten)  |
| BMI im Indexaufenthalt und follow-up (Fragebogen nach 12 Monaten)  |

### 3.2 Studiendesign

Für die Datenerhebung zu der Fragestellung, inwiefern eine Basalinsulin-Inkretinmimetische Therapie (BIT) das Outcome von Typ-II-Diabetikern mit Revaskularisierungstherapie nach Myokardinfarkt hinsichtlich des Überlebens, der Rehospitalisierungsrate, des Auftretens von Hypoglykämien, des HbA1c-Wertes und des BMI beeinflusst, erfolgte zunächst eine retrospektiv angelegte Kohortenstudie mit allen Typ-II-Diabetikern, welche im Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum einschließlich 31.12.2016 im Universitätsklinikum Halle (Saale) in den Kliniken für Herzchirurgie und Kardiologie mittels operativer (Koronare Bypass-Operation) oder interventioneller (perkutane Katheterintervention) Revaskularisierungstherapie behandelt worden sind. Dafür wurden zunächst 3 Kohorten erstellt, wobei für jede jeweils eine separate Tabelle in einer Microsoft-Excel-Arbeitsmappe angelegt wurde.

Das Studienvorhaben wurde durch die lokale Ethikkommission des Universitätsklinikums Halle (Saale) geprüft (Bearbeitungsnummer: 2017-88). Dem Projekt wurde am 23.11.2017 mit einem positiven Ethikvotum stattgegeben. Alle Datenerhebungen im Rahmen der Studie geschahen im Einklang mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und im Sinne der „Good Clinical Practice“.

#### 3.2.1 Kohorten

In die erste Kohorte wurden Patienten integriert, die während ihres Krankenhausaufenthaltes mit Inkretinmimetika mit oder ohne begleitende Insulintherapie sowie mit oder ohne orale Antidiabetika geführt oder neu eingestellt wurden, für die zweite Kohorte sind Patienten ohne inkretinmimetische Therapie einbezogen worden, welche

allerdings mit Insulin mit oder ohne orale antidiabetische Therapie geführt oder neu eingestellt wurden und die dritte Kohorte bestand aus denjenigen Patienten, welche weder Inkretinmimetika noch Insulin, dafür aber orale Antidiabetika bekamen oder ihren Diabetes rein diätetisch führten.

### 3.2.2 Datenbank

Zunächst wurden alle aufgeführten Patienten in ihren Kohorten durchnummeriert und somit eine spezielle Kennnummer generiert, um die Identität der Patienten zu verschlüsseln.

Dann wurden mittels Microsoft Excel Tabellen erstellt mit den Spalten: Kohortenummer (für die jeweilige Kohorte fortlaufend von 1-x), Patientenkennummer gesamt (vom gesamten Patientenkollektiv bereits zuvor durchnummeriert und nun auf die jeweiligen Kohorten verteilt), Name (zunächst während der Recherche notwendig für die Erfassung der Daten im ORBIS, stets vertraulich behandelt und im Anschluss der Datenerfassung mittels Kennnummer pseudonymisiert), Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Aufnahmedatum, Entlassungsdatum, Aufenthaltsdauer, Art der Intervention (CABG oder PCI), Inkretinmimetikum (Ja/nein, wenn ja: welches), Kumulativdosis des Inkretinmimetikums pro Tag, Insulin (Ja/ nein, wenn ja: welche), Mindest-Kumulativdosis Insulin pro Tag (hierfür ist die Mindestdosis Basal- und kurzwirksamer Insuline aufaddiert worden), Orale Antidiabetika (Ja/ nein, wenn ja: welche), Kumulativdosis der oralen Antidiabetika pro Tag (Anmerkung: für jede Substanzklasse von oralen Antidiabetika wurde eine separate Spalte eröffnet, in welche die entsprechenden Dosen der eingenommenen Medikamente abgetragen wurden), 6- und 12-Monats-Rehospitalisierungsrate, 6- und 12-Monats-Überleben, BMI, HbA1c, Anzahl der Hypoglykämien.

Das Patientenalter in Jahren wurde ermittelt, indem die Zeit vom Geburtsdatum eines jeden Patienten zum individuellen Aufnahmedatum berechnet wurde.

Für die Dauer des Aufenthaltes wurde der Zeitraum des Aufnahmedatums zum Entlassungsdatum errechnet und so die Liegedauer in Tagen ermittelt. Diese Zeit wurde für die kommende Datenerhebung als „Indexaufenthalt“ definiert.

Unstimmigkeiten in der Dokumentation, z.B. widersprüchliche Angabe zu Medikamenten, Rehospitalisierungen oder diskrepante Angaben zu Hypoglykämien in Akten wurden im Konsens mit Supervisor der Doktorarbeit durch weitere Recherchen vor Dateneingabe so weit wie möglich geklärt oder als „missing data“ in der weiteren Auswertung berücksichtigt.



### 3.2.3 Datenquelle

Die folgenden Daten der Tabellen wurden dem Patientendatenverwaltungsprogramm „ORBIS“ entnommen. Hierfür wurde mit einem Account für die Stationen der Kliniken für Kardiologie (Klinik für Innere Medizin III), Nephrologie (Klinik für Innere Medizin II) und Herzchirurgie auf alle für die Studie relevanten Patientendaten zugegriffen. Anschließend wurden die Patienten ihrer Reihenfolge nach in dem Reiter „Patientensuche“ aufgerufen, die Geburtsdaten abgeglichen um Verwechslungen auszuschließen, das Patientengeschlecht sowie Geburtsdatum, Aufnahme- und Entlassungsdatum in die Kohortenlisten eingetragen, daraus Alter und Aufenthaltsdauer berechnet und dann die Datenbank des Indexaufenthaltes aufgerufen.

### 3.2.4 Medikation

Dort wurde zunächst in dem Reiter „Verordnungsübersicht“ die komplette Medikation des Indexaufenthaltes auf die für die Studie relevanten Medikamente wie zum Beispiel Inkretinmimetika, Insuline und Orale Antidiabetika gescannt. Wenn abrufbar, wurde das Datum des Ansetzens der Medikation erneut auf den Indexaufenthalt abgeglichen, um nicht fälschlicherweise nachträgliche Änderungen zu erfassen. Wenn die Medikation nicht aus der Verordnungsübersicht entnommen werden konnte oder es Widersprüche mit der Entlassungsmedikation im Arztbrief gab, wurde sich im Zweifelsfall immer auf die festgesetzte Medikation des Arztbriefes bei Entlassung bezogen. Über die Medikamentenanalyse konnten die Patienten zunächst ihren Kohorten I (Inkretinmimetika +/- Insulin +/- OAD + Diät), II (Insulin +/- OAD + Diät) und III (Diät +/-OAD) zugeordnet sowie die Spalten mit den Medikationsarten und den jeweiligen Kumulativdosen umgehend bedient werden.

In Fällen, in denen eine Spanne mehrerer möglicher Tagesdosen in Abhängigkeit von den Blutzuckerwerten angegeben war, wie z.B. bei Insulinen, wurde als Mindest-Kumulativdosis immer die niedrigste mögliche Dosis gewählt. Dort, wo als Angabe nur „Insulin nach Schema“ zu finden war, wurde sich auf das teils in den Arztbriefen angefügte Schema zur Einnahme kurzwirksamer Insuline bezogen:

morgens, mittags, abends jeweils:

BZ: 4,0-6,0 mmol/l, Dosis: 6 IE

BZ: 6,1-8,0 mmol/l, Dosis: 8 IE  
BZ: 8,1-10,0 mmol/l, Dosis: 10 IE  
BZ: 10,1-12,0 mmol/l, Dosis: 12 IE  
BZ: 12,1-14,0 mmol/l, Dosis: 14 IE  
BZ: 14,1-16,0 mmol/l, Dosis: 16 IE  
BZ: 16,1-18,0 mmol/l, Dosis: 18 IE

In der Annahme, dass sich die Patienten während des Indexaufenthaltes größtenteils in einer eu- bis hyperglykämischen Stoffwechselsituation befanden, wurde sich, falls nicht explizit anderweitig dokumentiert, bei diesen Patienten auf die am niedrigsten mögliche Einnahmedosis kurzwirksamer Insuline von 18 IE/ Tag festgelegt.

### 3.2.5 Intervention

Es wurde über den Reiter „Vorgänge/Operationen“ bzw. über den Arztbrief die Art der Intervention im Indexaufenthalt erfasst. Hier sind in den Tabellen Bypass-Operationen als CABG und perkutane transluminale Koronarangioplastien als PCI geführt worden.

### 3.2.6 Prospektive Beobachtungsstudie

Neben der retrospektiven Analyse im Index-Krankenhausaufenthalt wurden Rehospitalisierung sowie Patientenüberleben prospektiv untersucht. Dazu wurden im Krankenhaus-Informationssystem (Rubrik „Falldaten“) Wiederaufnahme-Daten erfasst, ob und wie oft die Patienten innerhalb eines halben Jahres nach Entlassungsdatum bereits im UKH rehospitalisiert wurden bzw. ob es ein halbes Jahr nach Entlassungsdatum aktuelle Aufenthalte mit Arztbriefen als Belege gab. Wenn Letzteres der Fall war, gab es bereits erste Anhalte dafür, ob ein 6-Monats-Überleben des Patienten nach Therapie bestand oder nicht.

Als Limitation wurden Patientenrehospitalisierungen außerhalb des UKH nicht erfasst. Weiter konnte mit dieser Methodik keine Aussage zum Überleben der Patienten gemacht werden. Um den Sachverhalt von Rehospitalisierungen und Überleben jedoch genauer abzuklären, wurde die Erstellung eines Fragebogens für alle Patienten geplant, siehe 7.2. Wenn allerdings in den Arztbriefen bereits Todesfälle während oder 6 Monate nach Indexaufenthalt ersichtlich waren, wurden diese bereits binär (1= Überleben, 0= verstorben

im Zeitraum, exaktes Todesdatum wurde in Spalte „Bemerkungen“ vermerkt) in die jeweilige Spalte eingetragen, und es erfolgte kein Briefversand. Verstorbene Patienten, auch solche, die bereits während des Indexaufenthaltes verstorben waren, wurden im weiteren Vorgehen hinsichtlich der Kaplan-Meyer-Kurve behandelt wie Responder, da hier Endpunkte bezüglich des Überlebens zur Auswertung vorlagen. Im Verlauf wurden Rehospitalisierungen numerisch erfasst. Wenn es innerhalb von 6 Monaten beispielsweise zu 2 Rehospitalisierungen gekommen war, und dann in den folgenden 6 Monaten, also 12 Monaten nach Indexaufenthalt nicht mehr, so wurden für die 6-Monats-Spalte und die 12-Monats-Spalte jeweils eine „2“ eingetragen, sodass die 12-Monats-Spalte unmissverständlich die Rehospitalisierungen über den gesamten 12-Monats-Zeitraum nach Entlassung beinhaltet. Letzlich erfolgte bei allen Non-Respondern eine Anfrage an die zuständigen Einwohner-Meldeämter, die – im Falle von Tod – das Todesdatum zurückmeldeten (siehe 3.10). Damit ist eine verlässlich erfasste Anzahl der verstorbenen Patienten aller Kohorten sichergestellt.

### 3.2.7 BMI

Bei der Erhebung des Body Mass Index (BMI) ist auf verschiedene Quellen zurückgegriffen worden. Wenn nicht im Arztbrief vermerkt, so wurden nach gescannten Akten und dort speziell in den Anästhesiebögen nach Angaben zu Größe und Gewicht des Patienten während des Interventionsaufenthaltes gesucht, da dort aufgrund der Narkoseberechnung die am zuverlässigsten dokumentierten Daten zu erwarten waren. Der BMI-Wert wurde errechnet mit der Formel:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht } \in \text{ kg}}{(\text{Körpergröße } \in \text{ m})^2}$$

In den Fällen, in denen weder im Arztbrief noch auf den Dokumentationsbögen der Anästhesie Daten zu finden waren, ist gezielt nach Angaben auf Aufnahmebögen oder Notarztscheinen gesucht worden. Bei sehr gut dokumentierten Patienten mit mehreren BMI-Messungen während des Indexaufenthaltes wurde der arithmetische Mittelwert errechnet.

### 3.2.8 HbA1c und Hypoglykämie

Anschließend ist im Labor-Kumulativbefund im Indexaufenthalt nach dokumentierten HbA1c-Werten gesucht worden. Auch hier wurde, analog zum BMI, bei Mehrfachmessung im gewünschten Aufenthalt das arithmetische Mittel gebildet und die Werte von mmol/mol in % umgerechnet. Wenn im Kumulativbefund nicht erhoben, wurden zusätzlich Arztbriefe und gescannte Akten des Indexaufenthaltes nach den HbA1c-Werten durchsucht. Bei sehr gut dokumentierten Patienten mit mehreren HbA1c-Messungen im Indexaufenthalt wurde der arithmetische Mittelwert gebildet.

Im gleichen Zug ist im Labor-Kumulativbefund nach Angaben zu Hypoglykämien im Indexaufenthalt gesucht worden. Diese wurden als Blutzuckerwerte  $< 3,9$  mmol/l definiert. Außerdem ist bei geringfügiger Dokumentation nach konkreten Nennungen im Arztbrief gesucht worden, welche auf Hypoglykämien im Indexaufenthalt aufmerksam machten, wie z.B. „hypoglykäm entgleist“ oder „rezidivierende Hypoglykämien“. So wurden die Hypoglykämien sowohl qualitativ (ja/nein, wenn möglich: Höhe des BZ) als auch -dort, wo es möglich war- quantitativ (wie oft) erfasst. Mehrere hypoglykämische Messungen an einem Tag ohne normwertige Unterbrechungen wurden als eine prolongierte Hypoglykämie, also eine Hypoglykämiebelastung von 1/d gewertet. Waren keine normwertigen Unterbrechungen über mehrere Tage nachweisbar, so wurde jedem dieser Tage eine Hypoglykämie im Sinne einer Hypoglykämiebelastung von 1/d zugeteilt.

### 3.2.9 Follow-up-Kontrolle mittels Patientenbriefen

Für die Erhebung der Daten zur Evaluation von Langzeiteffekten der verschiedenen pharmakologischen Therapien in Bezug auf BMI, HbA1c, Rehospitalisierungen, Mortalität und dem Auftreten von Hypoglykämien wurden standardisierte Fragebögen (s. Anhang) erstellt. In diesen wurden konkrete Angaben zum Datum der Beantwortung, aktueller Medikation, Rehospitalisierungen (stationäre Aufenthalte nach dem Indexaufenthalt exklusiv alleiniger Aufenthalte in Notaufnahme ohne Konsequenz der stationären Aufnahme), aktueller Größe und Gewicht für die Berechnung des BMI sowie nach wiederholten koronaren Ereignissen - im Patientenbrief vereinfacht als „erneute Herzinfarkte“ dargestellt, aber auch persönliche Daten wie eine Telefonnummer für eventuelle Rückfragen abgefragt. Zusammen mit einer Patienteninformation zur Studie sowie einer Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung wurden die Fragebögen mit

frankierten Rücksendeumschlägen an alle 194 zum Versandzeitpunkt mutmaßlich lebenden Patienten (10 waren bereits als verstorben bekannt durch Todesereignis im Indexaufenthalt oder ORBIS-Recherche) im Februar 2018 versandt, um ein mindestens 12-monatiges follow-up nach dem Indexaufenthalt im Jahre 2016 für alle Patienten zu gewährleisten. 24 dieser Briefe waren nicht zustellbar, bei den restlichen 170 wird von einer erfolgreichen Zustellung ausgegangen. Davon antworteten bis zum Mai 2018 71 Patienten bzw. deren Angehörige per Sterbeurkunde im Falle des Ablebens, also 36,59% der kontaktierten Patienten.

Um die Aussagekraft der Arbeit zu verbessern, wurden im Oktober 2018 nach eingehender Recherche Briefe an die jeweilig zuständigen Einwohnermeldeämter versandt, bei denen die Patienten gemeldet waren. Hierbei wurden aktuelle Adressdaten bzw. Sterbedaten der Patienten ermittelt. Mithilfe der aktualisierten Adressdaten wurden dann erneut die Patientenbriefe mit aktualisiertem Inhalt im Anschreiben, aber gleichen Fragebögen an verzogene oder aufgrund von Adressfehlern falsch im System registrierte Patienten (39) sowie anderweitige Non-Responder versendet. Bei Non-Respondern wurde der Vitalstatus im Durchschnitt  $2,39 \pm 0,3$  Jahre nach der Entlassung von den örtlichen Registrierungsstellen erfragt. Verstorbene Patienten wurden entsprechend nach 6- und 12-Monats-Überleben binär in den Tabellen erfasst.

Weiter wurde erfasst, ob im Beobachtungszeitraum die Therapie grundlegend verändert wurde so dass ein „Kohorten-Switch“, das heißt ein Wechsel der hier betrachteten gruppenweisen Behandlung, erfolgte („Switch-Analyse“). Im Einzelnen wurde eine Arbeitsmappe ausschließlich für die „Responder“ angelegt, also für all jene Patienten, von denen es Endpunkte aus dem Brief-follow-up oder bekannte Sterbedaten, ob aus Indexaufenthalt oder telefonisch/postalisch via Angehörige bzw. Meldeämter mitgeteilt, gab. In dieser Arbeitsmappe wurde nun anhand der Medikation genau abgeglichen, ob es durch Änderungen der Hausmedikation zu Kohortenswitches, also Wechseln in andere Kohorten gekommen war.

### 3.3 Statistik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung für metrische Variablen oder als absolute und relative Häufigkeit für kategoriale Variablen aller Patienten angegeben. Vergleiche zwischen Kohorte 1, Kohorte 2, Kohorte 3 (primärer Endpunkt), zwischen Kohorte 2 und Kohorte 3 (sekundärer Endpunkt) umfassten die folgenden Variablen:

Mortalität im Krankenhaus, Überleben nach Entlassung, durchschnittliche Anzahl von symptomatischen oder nachgewiesenen Hypoglykämien ( $<3,9$  mmol / l oder  $<70$  mg / dl) pro Patient während des Index-Krankenhausaufenthaltes oder innerhalb von 6 Monaten vor dem Fragebogen (Nachkontroll-Termin), Vergleich der kumulierten täglichen Insulindosis während des Index-Krankenhausaufenthaltes und 6 Monate vor dem Fragebogen. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde verwendet, um die Normalverteilung der Werte zu überprüfen. Unterschiede zwischen den Mittelwerten zweier Kohorten wurden durch den Student's t-Test (parametrische Daten) oder den Mann-Whitney-Test (nicht parametrische Daten) und von mehr als zwei Kohorten durch den ANOVA-Test (parametrische Daten) oder Kruskal- Wallis-Test (nicht parametrische Daten) mit Post-hoc-Tests (gegebenenfalls Tukey oder Dunn) geprüft. Zur Überlebensanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode mit Log-Rank-Test (Mantel-Cox) durchgeführt. Alle Berechnungen wurden unter Verwendung der SPSS-Software (Version 21; IBM Corp., Armonk, New York, USA) durchgeführt. Die Grafiken wurden mit der Graphpad-Software (Prism 8, La Jolla, Kalifornien, USA) erzeugt.

### 3.4 Switch-Analyse

Die Auswertung bezieht sich, soweit nicht explizit näher bezeichnet auf die Daten der Patienten in der jeweiligen Kohorte zum Entlasszeitpunkt aus dem Index-Krankenhausaufenthalt, nicht auf den teilweise vollzogenen Wechsel in andere Kohorten in der Switch-Analyse im Nachbeobachtungszeitraum.

Durch Therapie-Änderungen nach Entlassung im Nachbeobachtungszeitraum ist formal eine „Switch“-Analyse möglich, die die Änderung der Kohorten gemäß Einschlusskriterien betrachtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gruppen-Charakteristika

Die im Folgenden (s.S. 21-22) angefügten Abbildungen 1-4 veranschaulichen eine Gegenüberstellung der absoluten Anzahl von Respondern, Non-Respondern und bereits verstorbenen Patienten, welche mittels der beiden Briefaktionen ermittelt werden konnten.

Tabelle 1 zeigt Patientencharakteristika in Bezug auf Geschlecht, Intervention (PCI, CABG, Hospitalisierungsdauer (Tage), Alter (Jahre), BMI (kg/m<sup>2</sup>), HbA1c (%) sowie Details der Diabetes Therapie (wenn vorhanden, Angabe der Therapie mit Metformin, DPP4-i, Sulfonylharnstoff, Glinide, SGLT2-i, die kumulative tägliche Insulindosis (IE), hypoglykämische Episoden pro Patient (*n*) und Mortalität während des Index-Krankenhausaufenthaltes (Tabelle 1).

Tabelle 2 stellt dieselben Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (follow-up) bzw. zum Zeitpunkt des letzten Kontakts dar. Von 198 lebend entlassenen Patienten lagen zum follow-up von 25 Patienten aus ORBIS, von einer Rückmeldung bezüglich Angehöriger oder von Einwohnermeldeämtern Daten bezüglich eines Versterbens vor, demnach wurden 173 Patienten in die follow-up-Datenanalyse integriert. Zusätzlich wurde eine ggf. neu initiierte inkretinmimetische Therapie erfasst sowie die Änderung der kumulativen täglichen Insulindosis (IE) und die Mortalität nach 1 sowie nach 2,4 Jahren nach Entlassung aus dem Index-Krankenhausaufenthalt (Tabelle 2).

Zur detaillierten Auswertung der Daten siehe jeweils 4.9.

Wie Abbildung 1 veranschaulicht, wurden von 204 Patienten im Mai 2018 insgesamt 198 Patienten (97%) per follow-up-Fragebogen benachrichtigt (6 der Patienten waren bereits im Indexaufenthalt verstorben). Von diesen 198 Briefen waren 24 Briefe (12%) aus diversen Gründen, wie z.B. Adressfehlern, nicht zustellbar. Bei 170 Briefen (86%) wird von einer erfolgreichen Zustellung ausgegangen.

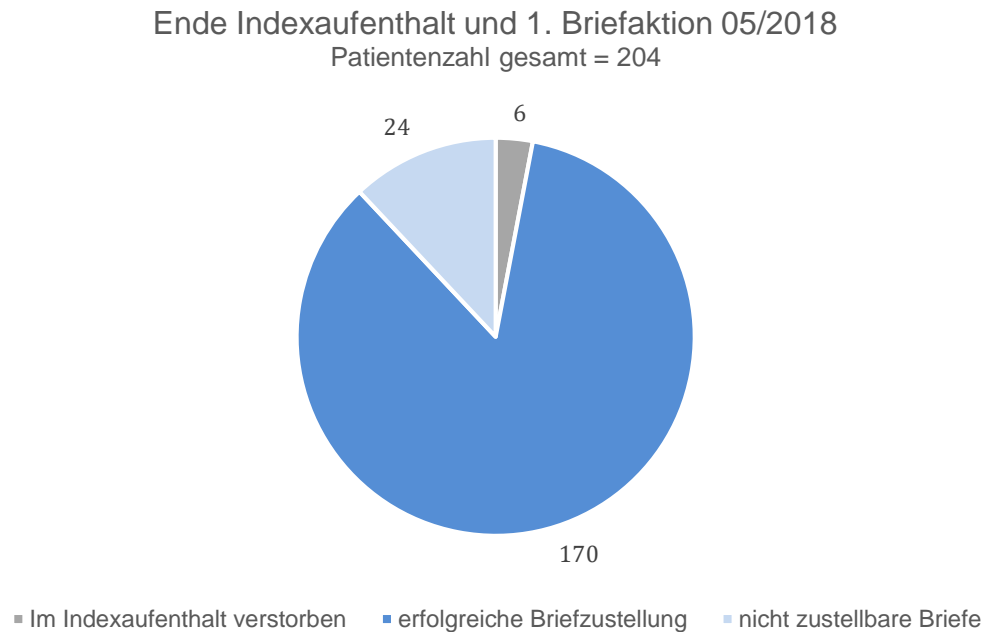


Abb.1: Übersicht erfolgreich zugestellter Follow-up-Fragebögen in Bezug auf die Gesamtpatientenzahl



Abbildung 2 veranschaulicht die Response auf die 170 mutmaßlich korrekt zugestellten Fragebögen: 71 (42%) der Patienten (oder deren Angehörige mit Mitteilung eines Versterbens des Patienten) sendeten den Fragebogen ausgefüllt zurück. 58% der mutmaßlich erfolgreich angeschriebenen Patienten hingegen taten dies nicht.

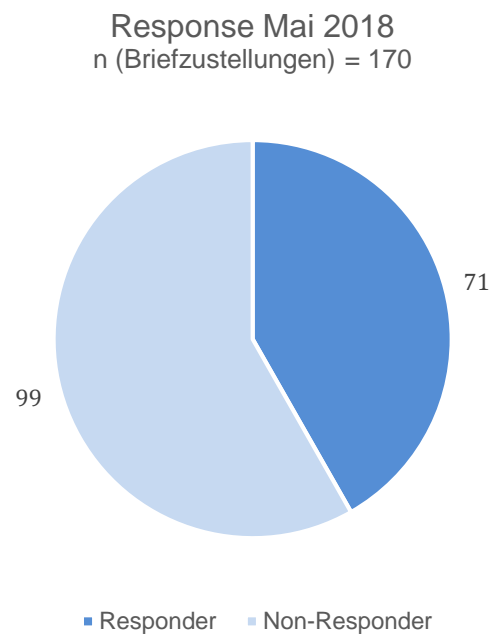


Abb. 2: Response der ersten Briefaktion im Mai 2018

In einer zweiten Briefaktion im Oktober 2018 wurden erneut Non-Responder (99) plus durch Einwohnermeldeämter ausfindig gemachte Patienten (39) via postalisch zugesandtem Fragebogen kontaktiert. Von den 138 erneut kontaktierten Patienten antworteten 19 Patienten (13,7%, s. Abb. 3).

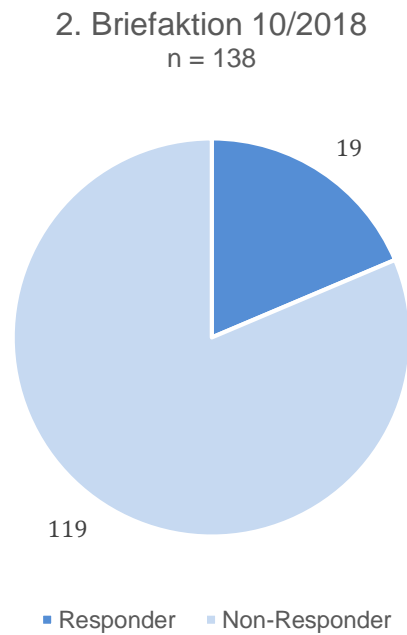


Abb. 3: Response der zweiten Briefaktion im Oktober 2018

Abbildung 4 verdeutlicht die Gesamtresponse, welche ausgefüllte Patientenfragebögen (nach allen Briefaktionen 90 Stück) sowie anderweitige Hinweise auf ein Patientenversterben berücksichtigt. Mithilfe der Index-Falldaten aus dem Krankenhausinternen Informationssystem ORBIS sowie den kumulativ 2 Patienten-Briefaktionen sowie mehrfacher postalischer und telefonischer Korrespondenz mit Einwohnermeldeämtern konnten somit 122 Datensätze erzielt werden, was in Bezug auf das Gesamtpatientenkollektiv einer Overall-Response von 59,8% entspricht.

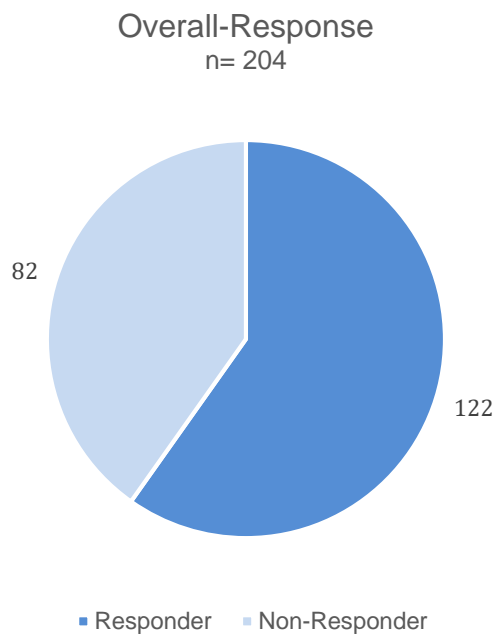


Abb. 4: Overall-Response

Tabelle 1

Baseline-Charakteristiken der 204 Typ-2-Diabetes-Hochrisikopatienten im Kohortenvergleich stratifiziert nach medikamentöser Behandlung

Kohorte 1 (Inkretin-Mimetika mit oder ohne Insulin, mit oder ohne orale Diabetesmedikation); Kohorte 2 (Insulin mit oder ohne orale Diabetesmedikation); Kohorte 3 (Diät ± orale Diabetesmedikation)

|   | Kohorte 1     |                      |          | Kohorte 2  |                |                      | Kohorte 3 |            |            | <i>n</i> <sup>a</sup> | <i>p</i> <sup>b</sup> |
|---|---------------|----------------------|----------|------------|----------------|----------------------|-----------|------------|------------|-----------------------|-----------------------|
|   | %<br><i>n</i> | Mittel-<br>wert ± SD | <i>n</i> | % <i>n</i> | <i>n</i>       | Mittel-<br>wert ± SD | <i>n</i>  | % <i>n</i> | <i>n</i>   |                       |                       |
| Patienten   | 204           |                      |          |            |                |                      |           |            |            |                       |                       |
| Patienten pro Kohorte                             | 4.4           | 9 NA                 | NA       | 39.7       | 81 NA          | NA                   | 55.9      | 11<br>4    | NA         | NA                    | NA                    |
| Männer ( <i>n</i> )                               | 2.0           | 4 NA                 | NA       | 29.4       | 60 NA          | NA                   | 43.6      | 89         | NA         | NA                    | NA                    |
| Frauen ( <i>n</i> )                               | 2.5           | 5 NA                 | NA       | 10.3       | 21 NA          | NA                   | 12.2      | 25         | NA         | NA                    | NA                    |
| PCI   | 2.5           | 5 NA                 | NA       | 12.7       | 26 NA          | NA                   | 14.2      | 29         | NA         | NA                    | 0.423                 |
| CABG  | 2.0           | 4 NA                 | NA       | 26.9       | 55 NA          | NA                   | 41.7      | 85         | NA         | NA                    | 0.335                 |
| Hospitalisierungsdauer (Tage)                     | NA            | 9 9.9 ± 3.6          | 0        | NA         | 81 13.6 ± 12.3 | 0                    | NA        | 11<br>4    | 11.8 ± 7.7 | 0                     | 0.534                 |
| Alter (Jahre)                                     | NA            | 9 62.2 ± 10.3        | 0        | NA         | 81 66.9 ± 7.0  | 0                    | NA        | 11<br>4    | 66.0 ± 7.5 | 0                     | 0.474                 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                          | NA            | 7 34.3 ± 6.6         | 2        | NA         | 64 31.5 ± 6.7  | 17                   | NA        | 82         | 30.7 ± 5.2 | 32                    | 0.572                 |
| HbA1c (%)   | NA            | 6 8.2 ± 1.8          | 3        | NA         | 37 7.7 ± 1.7   | 44                   | NA        | 48         | 6.7 ± 1.5  | 66                    | 0.0003                |
| Metformin   | 2.9           | 6 NA                 | 0        | 16.7       | 34 NA          | 0                    | 26.0      | 53         | NA         | 2                     | 0.468                 |
| DPP4-i  | 1.0           | 2 NA                 | 0        | 8.8        | 18 NA          | 0                    | 11.3      | 23         | NA         | 2                     | 0.859                 |
| Sulfonylharnstoff                                 | 0             | 0 NA                 | 0        | 3.4        | 7 NA           | 0                    | 5.9       | 12         | NA         | 2                     | 0.807                 |
| Glinide   | 0             | 0 NA                 | 0        | 0          | 0 NA           | 0                    | 1.5       | 3          | NA         | 2                     | 0.266                 |
| SGLT2-i   | 1.0           | 2 NA                 | 0        | 3.4        | 7 NA           | 0                    | 2.5       | 5          | NA         | 2                     | 0.366                 |
| Kumulative tägliche Insulindosis (IE)             | NA            | 9 22.2 ± 33.1        | 0        | NA         | 73 44.5 ± 36.6 | 8                    | NA        | 11<br>4    | 0          | 0                     | <0.0001               |
| Hypoglykämische Episoden pro Patient ( <i>n</i> ) | NA            | 9 0                  | 0        | NA         | 81 0.3 ± 1.0   | 0                    | NA        | 88         | 0.1 ± 0.4  | 26                    | 0.131                 |
| Mortalität während Hospitalisierung               | 0             | 0 NA                 | 0        | 0          | 0 NA           | 0                    | 2.9       | 6          | NA         | 0                     | 0.083                 |

%*n* Prozentsatz aller Patienten (bei Studienbeginn: *n* = 204, bei Follow-up: *n* = 198), bei denen der Parameter vorhanden war

<sup>a</sup> Anzahl der Patienten, bei denen der Parameter nicht vorhanden war (fehlende Daten oder keine Follow-up-Daten)

<sup>b</sup> Vergleich von Kohorte 2 und Kohorte 3

PCI= Percutaneous Coronary Intervention, CABG= Coronary-Artery Bypass Graft, BMI= Body Mass Index, HbA1c= Hämoglobin A1c, DPP4-i= Dipeptidyl-Peptidase-4 inhibitor, SGLT2-i= Sodium Glucose Transporter-2-inhibitor

Tabelle 2

Klinische und Laborparameter bis follow-up von 173 Hochrisiko-Typ-2-Diabetes-Patienten im Kohortenvergleich stratifiziert nach medikamentöser Behandlung im Index-Krankenhausaufenthalt

Kohorte 1 (Inkretin-Mimetika mit oder ohne Insulin, mit oder ohne orale Diabetesmedikation); Kohorte 2 (Insulin mit oder ohne orale Diabetesmedikation); Kohorte 3 (Diät ± orale Diabetesmedikation)

|  | Kohorte 1 |   |                 | Kohorte 2      |      |    | Kohorte 3       |                |      | n <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> |    |                 |
|--|-----------|---|-----------------|----------------|------|----|-----------------|----------------|------|----------------|----------------|----|-----------------|
|  | %n        | n | Mittelwert ± SD | n <sup>a</sup> | %n   | n  | Mittelwert ± SD | n <sup>a</sup> | %n   |                |                | n  | Mittelwert ± SD |
| Patienten  | 198*      |   |                 |                |      |    |                 |                |      |                |                |    |                 |
| Patienten pro Kohorte                                | 4.5       | 9 | NA              | NA             | 40.9 | 81 | NA              | NA             | 54.5 | 108            | NA             | NA | NA              |
| Männer (n)   | 2.0       | 4 | NA              | NA             | 30.3 | 60 | NA              | NA             | 43.4 | 86             | NA             | NA | NA              |
| Frauen (n)   | 2.5       | 5 | NA              | NA             | 10.6 | 21 | NA              | NA             | 11.1 | 22             | NA             | NA | NA              |
| Zeit bis follow-up (Jahre)                           | NA        | 6 | 1.8 ± 0.6       | 2              | NA   | 38 | 2.0 ± 0.5       | 32             | NA   | 46             | 1.8 ± 0.4      | 49 | 0.034           |
| Zeit bis letzter Kontakt (Jahre)                     | NA        | 2 | 2.3 ± 0.4       | NA             | NA   | 32 | 2.4 ± 0.2       | NA             | NA   | 49             | 2.4 ± 0.3      | NA | 0.222           |
| Alter (Jahre)  | NA        | 8 | 62.4 ± 9.9      | 0              | NA   | 70 | 68.9 ± 7.1      | 0              | NA   | 95             | 67.4 ± 7.4     | 0  | 0.152           |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                             | NA        | 5 | 33.0 ± 5.3      | 3              | NA   | 37 | 30.9 ± 5.8      | 33             | NA   | 46             | 29.5 ± 4.6     | 49 | 0.120           |
| HbA1c (%)  | NA        | 5 | 8.0 ± 0.6       | 3              | NA   | 35 | 7.3 ± 1.1       | 35             | NA   | 36             | 6.8 ± 1.0      | 59 | 0.040           |
| Metformin  | 1.5       | 3 | NA              | 2              | 9.1  | 18 | NA              | 32             | 14.6 | 29             | NA             | 51 | 0.118           |
| DPP4-i   | 0         | 0 | NA              | 2              | 7.1  | 14 | NA              | 32             | 8.6  | 17             | NA             | 49 | > 0.999         |
| Sulfonylharnstoff                                    | 0         | 0 | NA              | 2              | 0.5  | 1  | NA              | 32             | 1.0  | 2              | NA             | 49 | > 0.999         |
| Glinide  | 0         | 0 | NA              | 2              | 0    | 0  | NA              | 32             | 0    | 0              | NA             | 49 | NA              |
| SGLT2-i  | 1.0       | 2 | NA              | 2              | 2.5  | 5  | NA              | 32             | 3.5  | 7              | NA             | 49 | > 0.999         |
| Inkretinmimetische Therapie                          | 2.0       | 4 | NA              | 2              | 0    | 0  | NA              | 32             | 0.5  | 1              | NA             | 49 | > 0.999         |
| Kumulative tägliche Insulindosis (IE)                | NA        | 6 | 36.0 ± 36.5     | 2              | NA   | 37 | 44.7 ± 34.6     | 33             | NA   | 46             | 5.3 ± 13.6     | 49 | < 0.0001        |
| Änderung der kumulativen täglichen Insulindosis (IE) | NA        | 6 | 15.7 ± 19.1     | 2              | NA   | 33 | 6.4 ± 31.3      | 37             | NA   | 45             | 5.2 ± 13.7     | 50 | 0.172           |
| Hypoglykämische Episoden pro Patient (n)             | NA        | 6 | 0.2 ± 0.4       | 2              | NA   | 37 | 1.5 ± 2.9       | 33             | NA   | 46             | 0.02 ± 0.1     | 49 | 0.0001          |
| Mortalität 1 Jahr nach Aufenthalt                    | 0.5       | 1 | NA              | 0              | 3.5  | 7  | NA              | 0              | 4.0  | 8              | NA             | 0  | 0.321           |
| Mortalität 2.4 Jahre nach Aufenthalt                 | 0.5       | 1 | NA              | 0              | 5.6  | 11 | NA              | 0              | 4.0  | 13             | NA             | 0  | 0.827           |

%n Prozentsatz aller Patienten (bei Studienbeginn: n = 204, bei Follow-up: n = 198), bei denen der Parameter vorhanden war

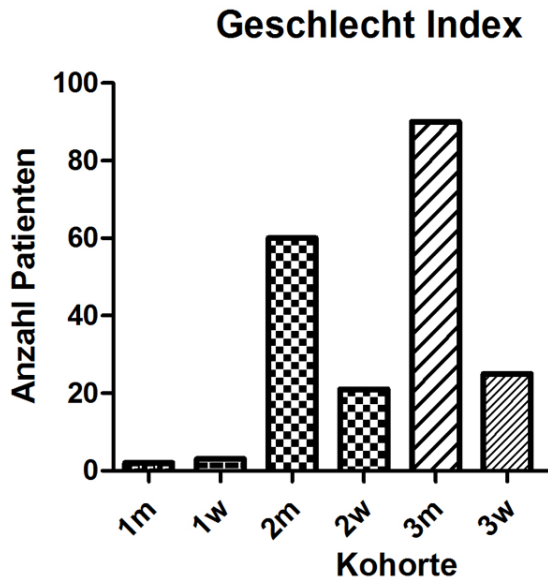
<sup>a</sup> Anzahl der Patienten, bei denen der Parameter nicht vorhanden war (fehlende Daten oder keine Follow-up-Daten)

<sup>b</sup> Vergleich von Kohorte 2 und Kohorte 3

PCI=Percutaneous Coronary Intervention, CABG=Coronary-Artery Bypass Graft, BMI= Body Mass Index, HbA1c= Hämoglobin A1c, DPP4-i= Dipeptidyl-Peptidase-4 inhibitor, SGLT2-i= Sodium Glucose Transporter-2-inhibitor

\*Anzahl der lebend aus Indexaufenthalt entlassenen Patienten

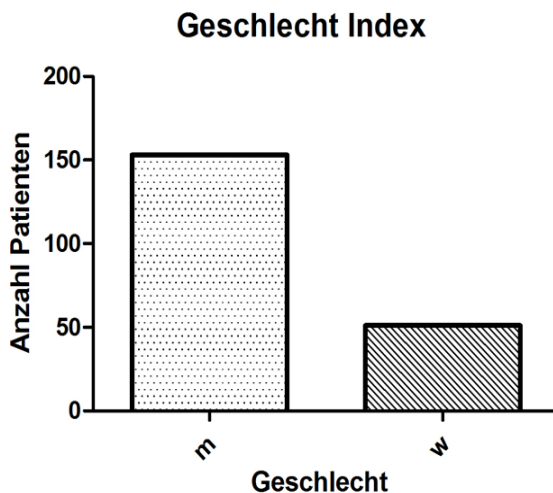
#### 4.1.1 Kohortenverteilung



In den folgenden Abbildungen werden sowohl die Geschlechterverteilung bezogen auf die drei Behandlungspfade (s. Abb.5) sowie die absolute Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs (siehe Abb.6) dargestellt. Kohorte 1 umfasste zum Indexaufenthalt als Ausgangspunkt der Studie 9 Patienten, Kohorte 2 umfasste 81 Patienten und Kohorte 3 114 Patienten.

Abb. 5: Geschlechterverteilung Kohorten

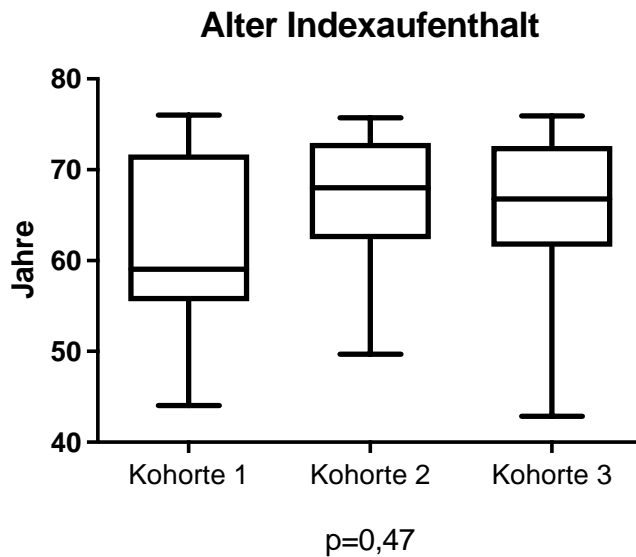
#### 4.1.2 Geschlecht



Absolut überwog der Anteil der männlichen Patienten mit einem Verhältnis von 3:1 (153 männliche zu 51 weiblichen Patienten). Diese deutliche Tendenz spiegelt sich auch in allen drei unterschiedlichen Therapiepfaden wider (s. Abb. 5).

Abb. 6: Geschlechterverteilung absolut

### 4.1.3 Alter



Es zeigte sich weder zum Indexzeitpunkt noch im follow-up ein relevanter Altersunterschied der Patienten in den 3 Kohorten (s. Abb. 7a und 7b). Das Durchschnittsalter insgesamt betrug zum Indexaufenthalt 66,2 Jahre (SD  $\pm 7,5$  Jahre).

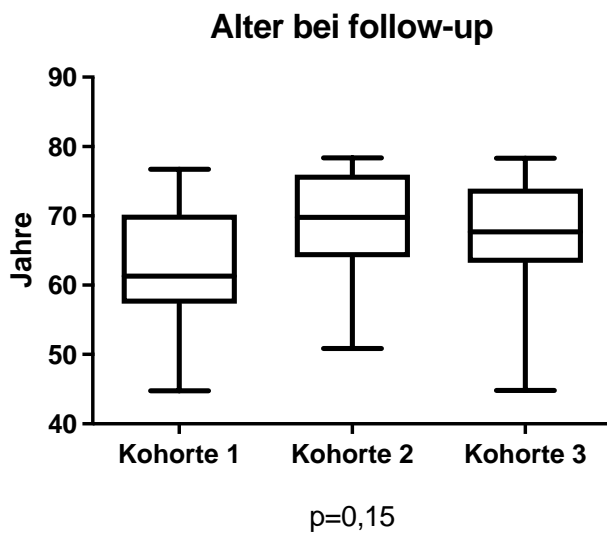


Abb. 7a und 7b: Alter zum Indexaufenthalt und beim follow-up im Kohortenvergleich

#### 4.1.4 Hospitalisierungsdauer

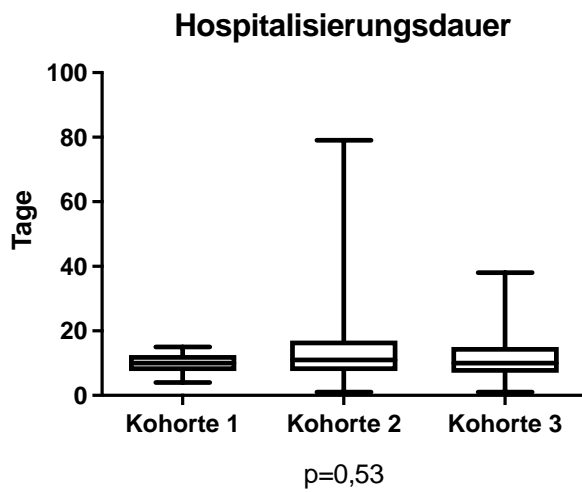
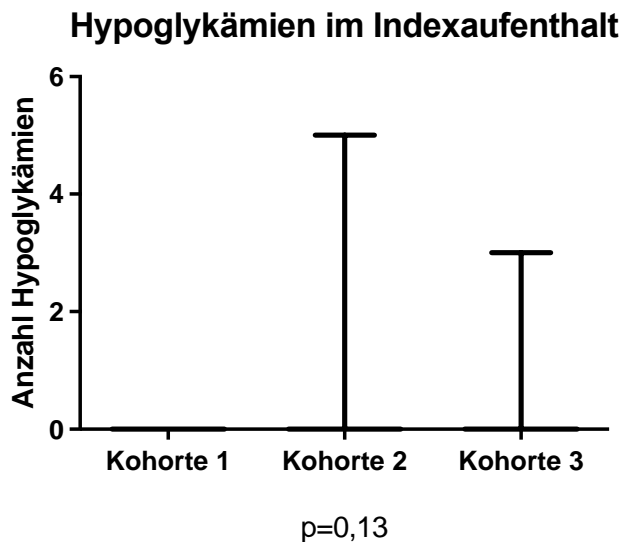


Abbildung 8 stellt die durchschnittliche Verweildauer der Patienten in der jeweiligen Kohorte im Indexaufenthalt dar. Diese zeigt keine relevanten Unterschiede im Kohortenvergleich. Im Mittel betrug die Verweildauer 12,4 Tage (SD: 9,7 Tage).

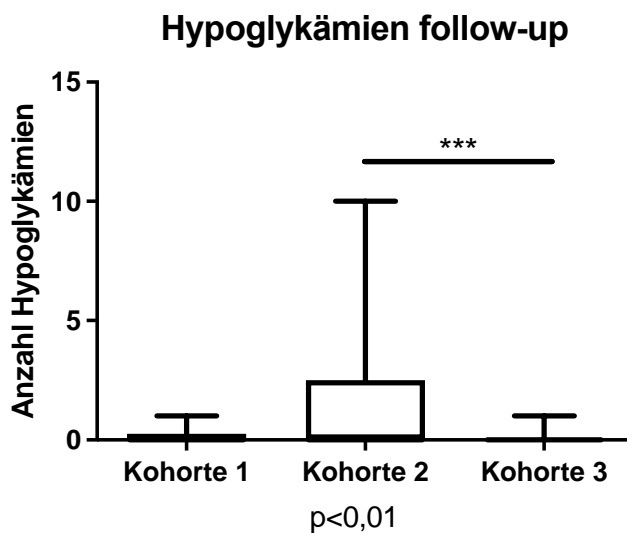
Abb. 8: Hospitalisierungsdauer des Indexaufenthaltes



## 4.2 Hypoglykämien



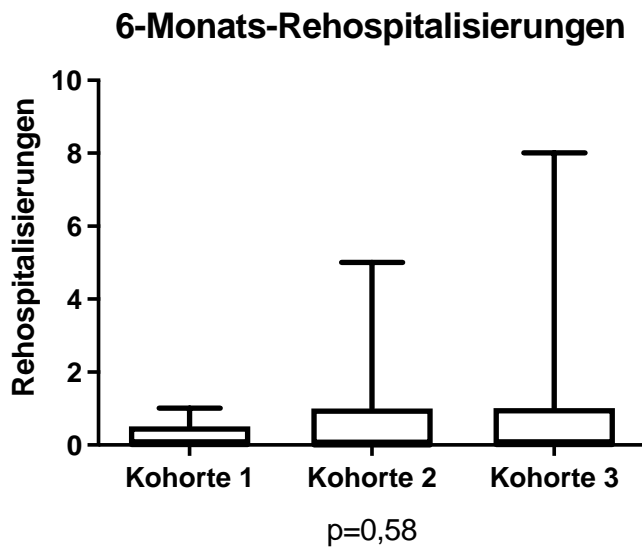
Die nachfolgenden Grafiken 9a und 9b veranschaulichen die Hypoglykämie-Last (durchschnittliche Anzahl der Hypoglykämien pro Patient) im Index-Krankenhausaufenthalt (Abb. 9a) sowie die Anzahl der Hypoglykämien im Nachbeobachtungszeitraum (follow-up, s. Abb. 9b).



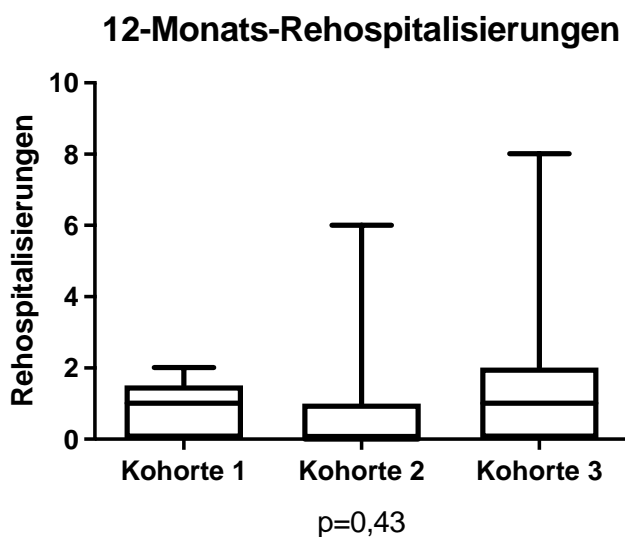
Es zeigt sich im Nachbeobachtungszeitraum ein relevant höheres Auftreten von Hypoglykämien in der Insulinkohorte gegenüber der Kohorte mit diätetisch geführtem Diabetes mit oder ohne oraler antidiabetischer Medikation.

Abb. 9a und 9b: Hypoglykämien zum Indexaufenthalt und im follow-up-Zeitraum

### 4.3 Rehospitalisierungen



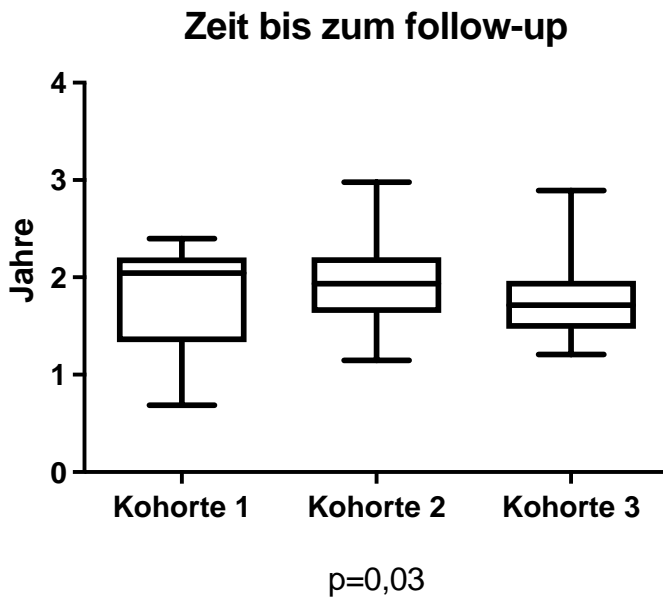
Es zeigte sich im follow-up weder nach 6 Monaten (s. Abb. 10a) noch nach 12 Monaten (s. Abb. 10b) ein relevanter Unterschied in der Anzahl der Rehospitalisierungen im Kohortenvergleich.



Die Anzahl der Rehospitalisierungen innerhalb von 12 Monaten nach der Entlassung war in den Kohorten ähnlich: 0,8 pro Kopf in Kohorte 1 (4 pro 5 Patienten) 1,0 pro Kopf in Kohorten 2 (41 pro 40 Patienten) und 1,1 pro Kopf in Kohorte 3 (73 pro 64 Patienten).

Abb. 10a und 10b: Anzahl der 6- und 12-Monats-Rehospitalisierungen

## 4.4 Überleben



Im Folgenden sind sowohl die vergangene Zeit bis zur Beantwortung des follow-up-Fragebogens (s. Abb. 11a, im Mittel 1,87 Jahre, SD: 0,46 Jahre) bzw. bis zur Einholung von Daten über das Einwohnermeldeamt (s. Abb. 11b, im Mittel 2,39 Jahre, SD: 0,28 Jahre) dargestellt, auch hier zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Kohortenvergleich.

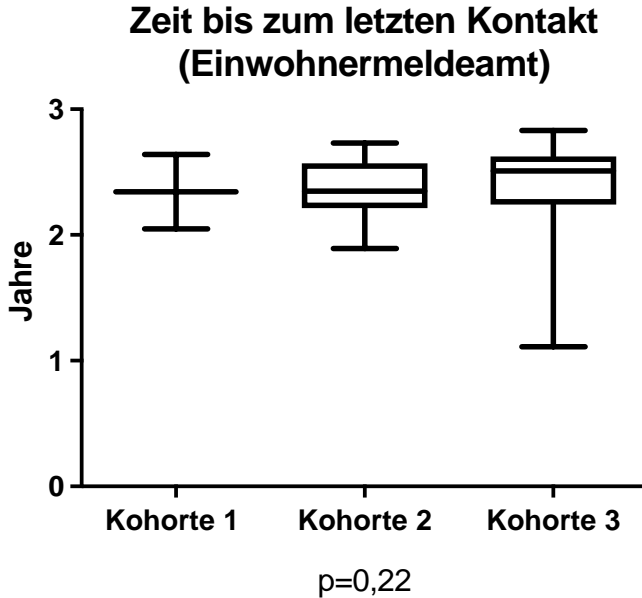


Abb. 11a und 11b: Verstrichene Zeit bis follow-up-Fragebogen bzw. bis zum letzten Datenaustausch (Angehörige/Einwohnermeldeämter)

Des Weiteren ist im Folgenden in der Kaplan-Meier-Kurve (s. Abb. 11c) das Gesamtüberleben im Kohortenvergleich veranschaulicht, auch hier zeigten sich keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die unterschiedlichen Behandlungspfade.

### Überleben von Diabetikern der Kohorte 2 (mit Insulin) und Kohorte 3 (ohne Insulin) nach PCI oder CABG

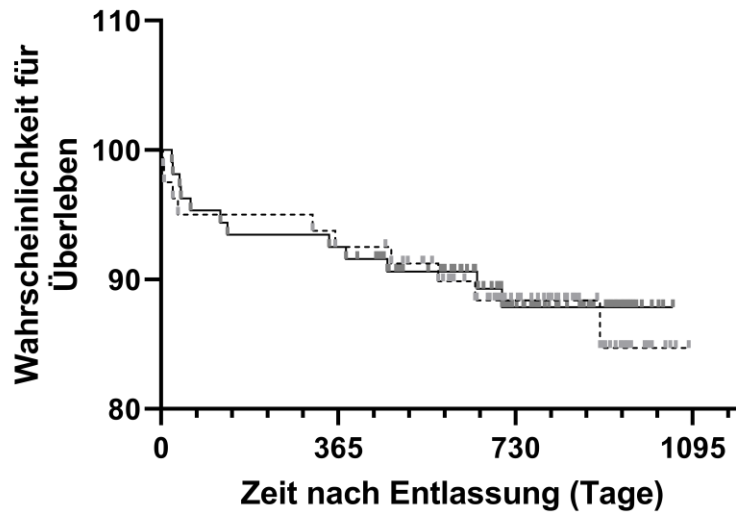
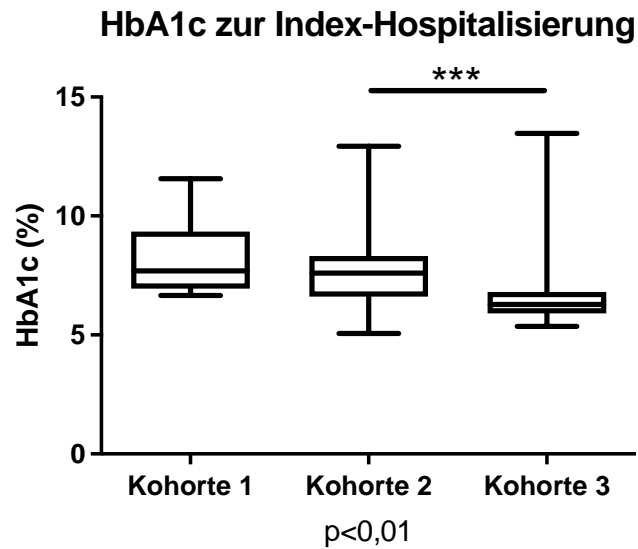


Abb. 11c: Kaplan-Meyer-Kurve zur Veranschaulichung der Mortalität

## 4.5 HbA1c



Sowohl im Indexaufenthalt (s. Abb. 12a) als auch im Nachbeobachtungszeitraum (follow-up, s. Abb. 12b) zeigte sich in der Insulinkohorte gegenüber der Kohorte mit Diätetischer Therapie mit oder ohne Einsatz von OAD ein relevant höherer HbA1c.

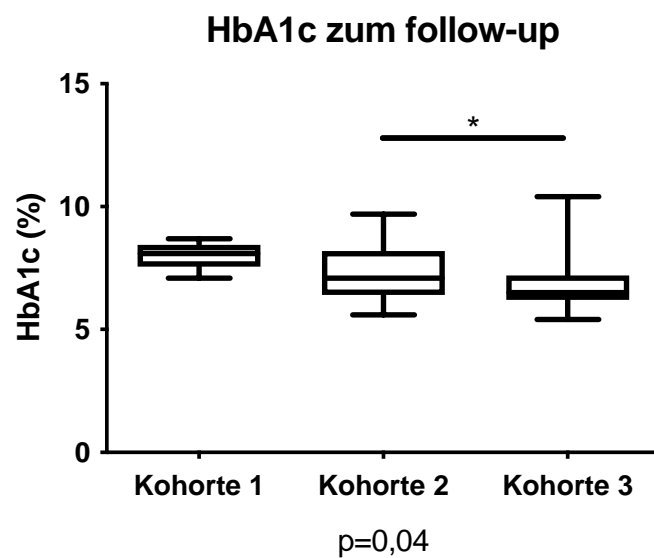
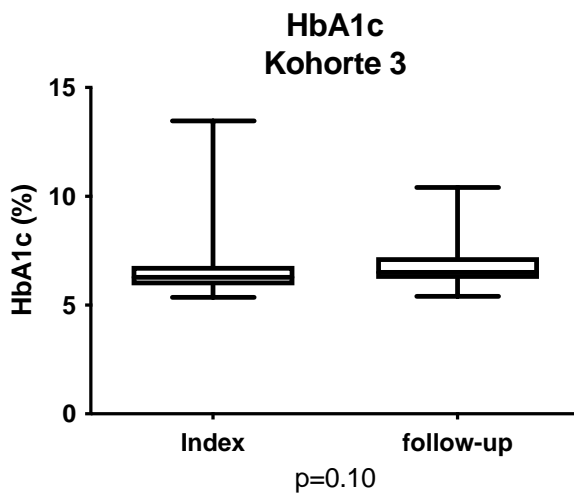
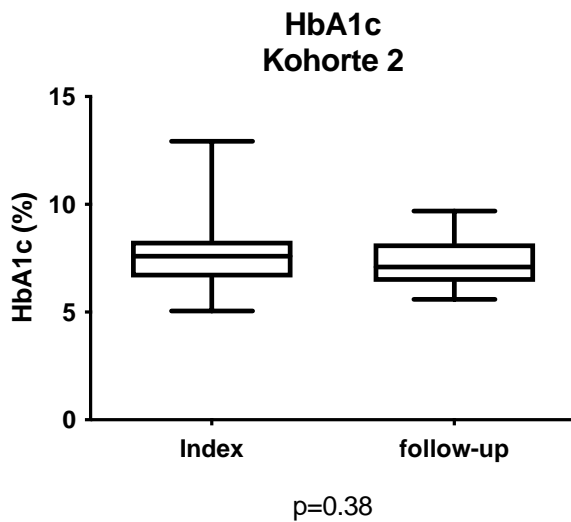
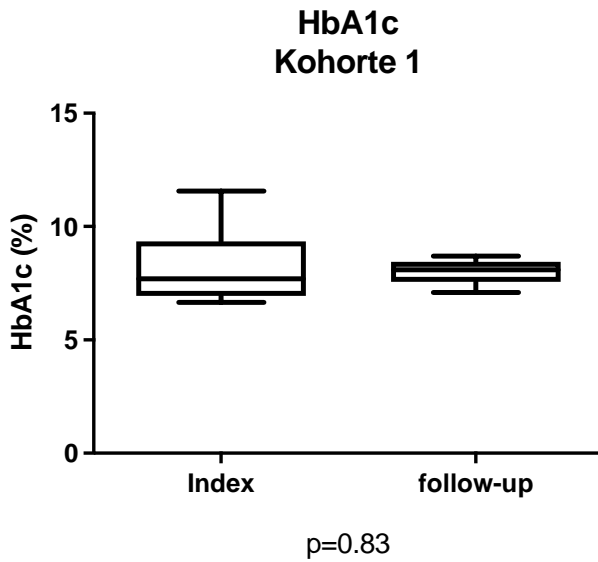


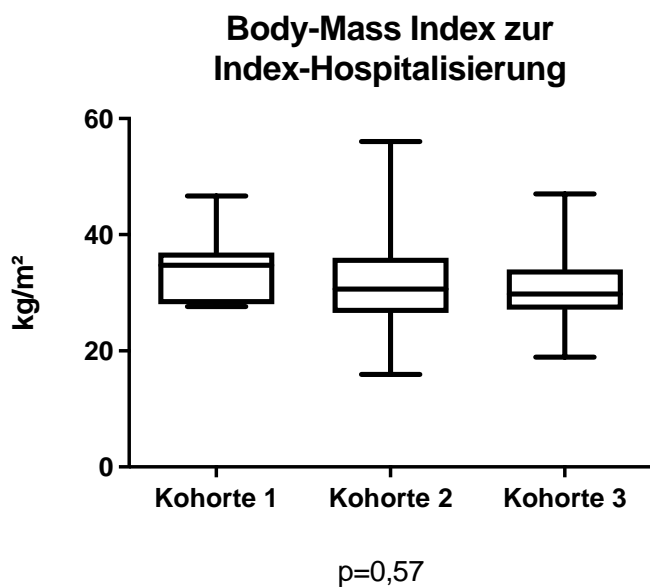
Abb. 12a und 12b: HbA1c zum Indexaufenthalt und zum follow-up im Kohortenvergleich



Interessanterweise hatte sich der HbA1c in Kohorte 2 im Zeitverlauf bis zum follow-up leicht erniedrigt ( $p=0,38$ ), wohingegen der HbA1c in Kohorte 3 sich geringfügig erhöht hatte ( $p=0,10$ ). Diese Tendenzen zeigten sich jedoch nicht relevant.

Abb. 12c-e: Vergleich der HbA1c-Entwicklung innerhalb der jeweiligen Kohorten über den Behandlungszeitraum

## 4.6 BMI



Der Body-Mass-Index zeigte weder zum Indexzeitpunkt noch zum follow-up relevante Unterschiede im direkten Kohortenvergleich bzw. im zeitlichen Verlauf innerhalb der Kohorten.

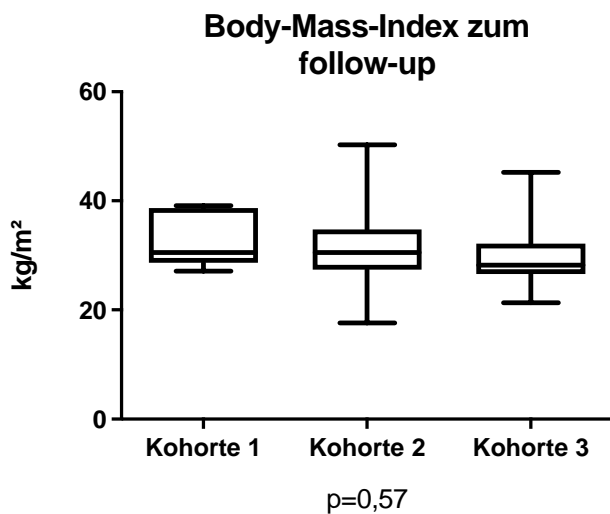


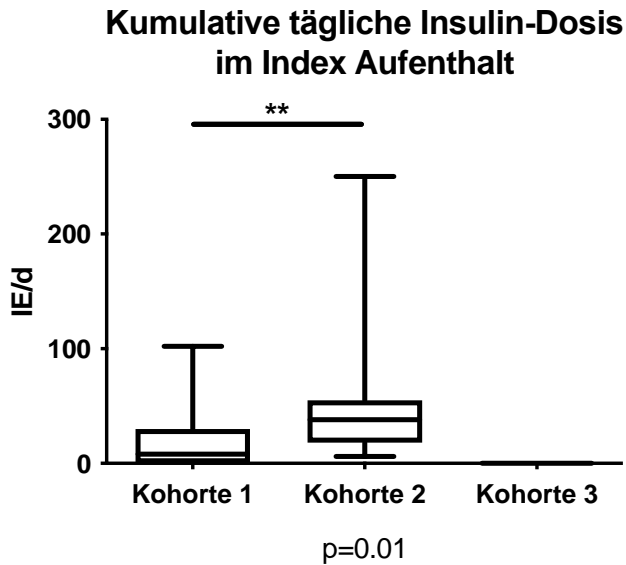
Abb. 13a und 13b: BMI zum Indexaufenthalt und zum follow-up im Kohortenvergleich



Abb. 13c-e: Vergleich der BMI-Entwicklung innerhalb der jeweiligen Kohorten über den Behandlungszeitraum



## 4.7 Medikamente



Die Abbildungen 14a und 14b veranschaulichen, dass in Kohorte 2 gegenüber der Kohorte mit Inkretinmimetika zum Index-Zeitpunkt (s.Abb. 14a) sowie zum follow-up (s. Abb. 14b) relevant höhere tägliche kumulative Insulindosen appliziert wurden. Kohorte 3 ist in diesem Vergleich zu vernachlässigen, da in diesem Behandlungspfad die Gabe von Insulin ein Ausschlusskriterium darstellte.

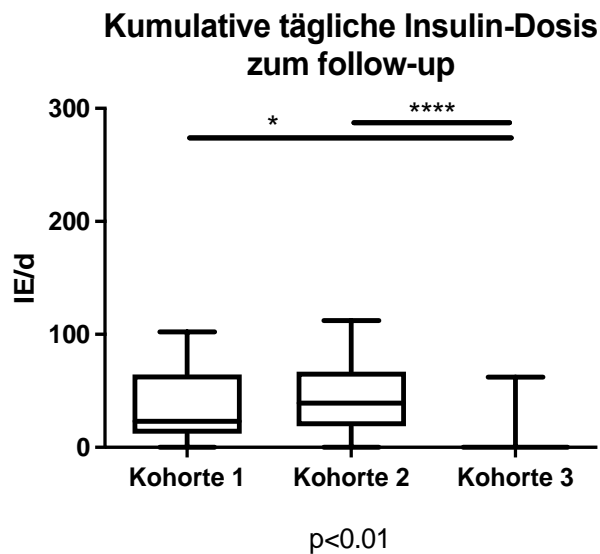
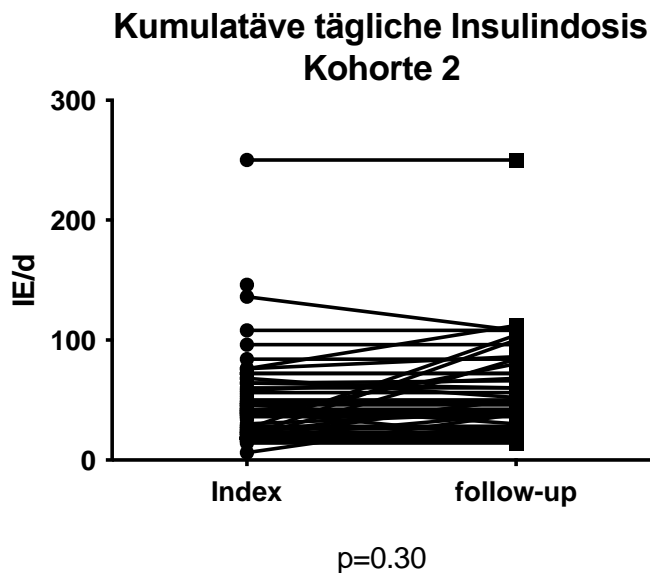
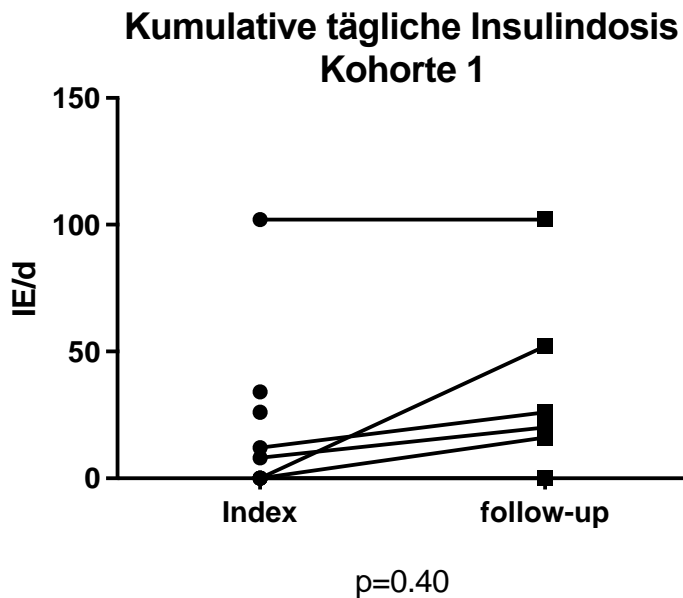


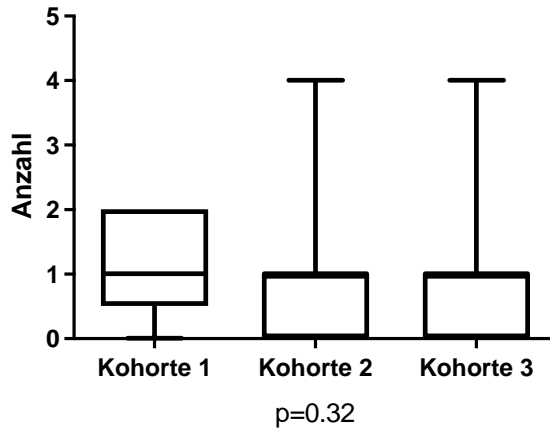
Abb. 14a und 14b: kumulative tägliche Insulindosen zum Indexaufenthalt sowie zum follow-up-Zeitraum



Die kumulativen Insulindosen blieben in den Kohorten 1 (s. Abb. 14c) und 2 (s. Abb. 14d) über den Beobachtungszeitraum weitgehend stabil, während in Kohorte 3 im Verlauf bis zum follow-up bei 7 von 46 Respondern (15,2%) Insulin neu etabliert wurde mit einer maximalen täglichen kumulativen Insulindosis von 62 Einheiten pro Tag, was einen Kohorten-switch in den Behandlungspfad 2 (siehe: Kapitel 4.9) mit sich zog. Auf eine graphische Darstellung wurde hier aufgrund der Neuetablierung und daraus resultierendem Wechsel des Behandlungspfades und schlechter Vergleichbarkeit verzichtet.

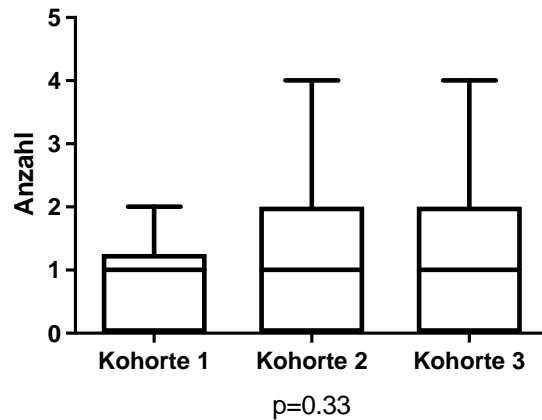
Abb. 14c und 14d: Kumulative tägliche Insulindosis der Kohorten 1 und 2 über den Behandlungszeitraum

**Anzahl oraler Antidiabetischer Medikamente zum Indexaufenthalt**



Die absolute Anzahl begleitend eingenommener OAD in allen 3 Kohorten wies weder im Indexaufenthalt (s. Abb. 14e) noch zum follow-up-Zeitpunkt (s. Abb. 14f) relevante Unterschiede auf.

**Anzahl oraler antidiabetischer Medikamente zum follow-up**



Die Dosierungen der verschiedenen oralen Antidiabetika jedweder Galenik wurden aufgrund der hohen Individualität der verschiedenen Einnahmeschemata mit unterschiedlichen Wirkstoff-Kombinationen sowie hieraus resultierend insgesamt schlechten Vergleichbarkeit nicht berücksichtigt.

Abb. 14e und 14f: Anzahl oraler diabetischer Medikamente zum Index- und follow-up-Zeitraum

## 4.8 Kohorten-Switch

Detaillierte Behandlungsdaten zum follow-up (Nachbeobachtungszeitraum) liegen von 122 Patienten („Responder“) vor.

Die Switch-Analyse erbrachte folgende Ergebnisse:

| Kohorte: | n  | Wechsel:  |
|----------|----|---|
| I        | 4  | 2 Patienten wechselten aus Kohorte 3 in Kohorte 1<br>3 Patienten wechselten aus Kohorte 1 in Kohorte 2<br><u>Total:</u> -1 Patient  |
| II       | 52 | 3 Patienten wechselten aus Kohorte 1 in Kohorte 2<br>7 Patienten wechselten aus Kohorte 3 in Kohorte 2<br>6 Patienten wechselten aus Kohorte 2 in Kohorte 3<br><u>Total:</u> +4 Patienten |
| III      | 65 | 6 Patienten wechselten aus Kohorte 2 in Kohorte 3<br>7 Patienten wechselten aus Kohorte 3 in Kohorte 2<br>2 Patienten wechselten aus Kohorte 3 in Kohorte 1<br><u>Total:</u> -3 Patienten |

Hieraus ist im ambulanten Behandlungsverlauf ein Abwanderungstrend in den Kohorten 1 und 3 zugunsten der Insulinkohorte zu verzeichnen. Die möglichen Gründe hierfür werden in der Diskussion erörtert.

## 4.9 Resultate

In dieser Beobachtungsstudie wurden 204 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus rekrutiert, die wegen Myokardrevaskularisation (PCI oder CABG) ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Im Mai 2018 wurden 198 Patienten (97% des Gesamtpatientenkollektivs), von denen keine Daten zum Versterben vorlagen, per follow-up-Fragebogen benachrichtigt.

Bei 170 Briefen (86% der angeschriebenen Patienten) wird von einer erfolgreichen Zustellung ausgegangen.

1,9 ± 0,5 Jahre nach der Entlassung schickten 90 Patienten (44,1% des Gesamtpatientenkollektivs) einen Fragebogen ausgefüllt zurück. 82 Patienten (40,7% des Gesamtpatientenkollektivs), von denen kein Versterben dokumentiert war und somit ein Überleben anzunehmen war, taten dies hingegen nicht. Mit Hilfe von insgesamt drei Briefaktionen und der Anfragen bei Einwohner-Meldeämtern konnten (inklusive von im Nachbeobachtungszeitraum verstorbenen Patienten) 122 Datensätze erreicht werden, was bei 204 Studienpatienten einer Overall-Response von 59,8% entspricht.

Aufgrund der geringen Initiations-bzw. Fortführungsrate von Inkretinmimetika im ambulanten Behandlungsverlauf konnten Patienten der Kohorte 1 statistisch nicht mit Patienten der Kohorte 2 oder der Kohorte 3 verglichen werden. Sowohl Tabelle 1 als auch Tabelle 2 zeigen die vordefinierten Kohorten von Typ-2-Diabetikern mit und ohne Inkretin-Mimetika-Therapie zu Studienbeginn und bei der Nachuntersuchung. Für die statistische Analyse wurden jedoch nur Kohorte 2 und Kohorte 3 berücksichtigt.

Nach einer CABG-Operation erhielten 2 Patienten (1 Patient der Kohorten 2 und 1 Patient der Kohorten 3) während des Index-Krankenhausaufenthaltes ebenfalls eine PCI. Alle anderen Patienten erhielten entweder PCI oder CABG als primäre Intervention, wie in Tabelle 1 dargestellt.

13 von 81 Patienten der Kohorte 2 (16,0%) und 8 von 114 Patienten der Kohorte 3 (7,0%) waren während des Index-Krankenhausaufenthaltes von hypoglykämischen Episoden betroffen (Tabelle 1). Patienten der Kohorte 1 waren während des Index-Krankenhausaufenthaltes nicht von hypoglykämischen Episoden betroffen. im Nachbeobachtungs-Zeitraum war die Hypoglykämiebelastung stärker ausgeprägt: 1 von 6 Patienten der Kohorte 1 (16,7%), 10 von 37 Patienten der Kohorte 2 (27,0%) und 1 von 46 Patienten der Kohorte 3 (2,1%) berichteten über eine oder mehrere

hypoglykämische Episoden in den 6 Monaten vor dem Folgefragebogen (Tabelle 2). Bemerkenswerterweise war nach Einbeziehung von Studienpatienten unter Sulfonylharnstoff-Medikation bei den mit Insulin behandelten Patienten der Kohorte 2 die Hypoglykämiebelastung in Kohorte 2 während des Index-Krankenhausaufenthaltes erhöht (Tabelle 3), jedoch nicht zum Zeitpunkt der 1,9-jährigen Nachuntersuchung (Tabelle 4). Beim direkten Vergleich von Kohorte 2 und Kohorte 3 war zu Studienbeginn die Anzahl der Hypoglykämie-Ereignisse ähnlich (Kohorte 2:  $0,3 \pm 1,0$ , Kohorte 3:  $0,1 \pm 0,4$ ,  $p = 0,131$ ). Zum Zeitpunkt des Fragebogens war die Anzahl der hypoglykämischen Ereignisse fünfmal höher als im Index-Krankenhausaufenthalt. Im Gegensatz zu Kohorte 2 blieb zum follow-up die Anzahl hypoglykämischer Ereignisse in Kohorte 3 niedrig (Kohorte 2:  $1,5 \pm 2,9$ , Kohorte 3:  $0,02 \pm 0,1$ ,  $p = 0,0001$ ).

Der Body-Mass-Index zeigte weder zum Indexzeitpunkt (Tabelle 1) noch bei Nachkontrolle (Tabelle 2) relevante Unterschiede im direkten Kohortenvergleich. Allerdings zeigte sich im Trend in der Verlaufsbeobachtung eine Reduktion des BMI in Kohorte 3 vom Indexaufenthalt ( $30,7 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>) bis zum follow-up ( $29,5 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,140$ ). In Kohorte 2 konnte hingegen keine relevante Veränderung des Ausgangs-BMI ( $31,5 \pm 6,7$  kg/m<sup>2</sup>) beobachtet werden (follow-up BMI:  $30,9 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,821$ ).

Die Anzahl der Rehospitalisierungen innerhalb von 12 Monaten nach der Entlassung war in den Kohorten ähnlich: 0,8 pro Kopf in Kohorte 1 (4 pro 5 Patienten) 1,0 pro Kopf in Kohorten 2 (41 pro 40 Patienten) und 1,1 pro Kopf in Kohorte 3 (73 pro 64 Patienten;  $p = 0,722$ ). Während des Index-Krankenhausaufenthaltes starben 6 Patienten bzw. 2,9% von 204 Patienten (Tabelle 1). 25 weitere Patienten bzw. 12,3% aller Patienten starben innerhalb von 2,4 Jahren nach der Entlassung (Tabelle 2). Unter Berücksichtigung der Mortalität im follow-up-Zeitraum und Mortalität im Index-Krankenhausaufenthalt innerhalb des Beobachtungszeitraums von  $2,4 \pm 0,3$  Jahren nach der Entlassung betrug die Gesamtmortalität 15,2% (31 von 204 Patienten). Wie die Kaplan-Meyer-Grafik in 4.4 veranschaulicht, war das Überleben bis zum follow-up-Zeitpunkt von 2,4 Jahren nach Entlassung in Kohorte 2 und Kohorte 3 ähnlich: 86,4% für Kohorte 2 und 88,0% für Kohorte 3. Kohorte 1 wurde auch in Bezug auf das Überleben bei zu geringer Patientenzahl nicht analysiert.

Beim direkten Vergleich von Kohorte 2 und Kohorte 3 war der HbA1c-Wert im Indexaufenthalt in Kohorte 2 höher als in Kohorte 3 (Kohorte 2:  $7,7 \pm 1,7$ , Kohorte 3:  $6,7 \pm 1,5$ ,  $p = 0,0003$ ). Dieser Unterschied blieb bis zum follow-up bestehen (Kohorte 2:  $7,3\% \pm 1,1\%$ , Kohorte 3:  $6,8\% \pm 1,0\%$ ,  $p = 0,040$ ), was für einen instabilen Blutzucker mit Hypo- und reaktiven Hyperglykämien in Gruppe 2 sprechen kann.

Nur 4,4% (9 von 204) der in dieser Studie untersuchten Typ-2-Diabetiker mit hohem Risiko erhielten im Indexaufenthalt eine Inkretin-Mimetika-Therapie. Ebenso erhielten nur 6,9% (14 von 204) der kardiovaskulären Hochrisikopatienten während des Index-Krankenhausaufenthaltes eine SGLT-2i-Therapie. Im Gegensatz zu der zu Grunde liegenden Annahme vor dieser Studie waren sowohl die Inkretin-Mimetika als auch die SGLT-2i-Therapie zum Zeitpunkt der 1,9-jährigen Nachuntersuchung nicht weit verbreitet: Bei 5,6% (5 von 90 Respondern) wurde zum follow-up-Zeitpunkt eine Inkretin-Mimetika-Therapie und bei 15,6% (14 von 90 Respondern) eine SGLT-2i-Therapie angewendet.

Trotz der Insulinreduktion auf 0 Einheiten pro Tag bei 6 von 37 Respondern der Kohorte 2 (16,2%) blieb die durchschnittliche Insulindosis pro Kopf bis zum follow-up bei Patienten der Kohorte 2 unverändert (im Krankenhausaufenthalt:  $44,5 \pm 36,6$  Insulineinheiten pro Tag, bei follow-up:  $44,7 \pm 34,6$  Insulineinheiten pro Tag). Die maximale tägliche kumulative Insulindosis zum Zeitpunkt der Nachkontrolle betrug 112 Einheiten pro Tag in Kohorte 2. Inkretin-Mimetika wurden in Kohorte 2 nicht eingeführt. In Kohorte 3 wurde Insulin bei 7 von 46 Respondern (15,2%) neu eingeführt mit einer maximalen täglichen kumulativen Insulindosis von 62 Einheiten pro Tag.

Insgesamt zeichnete sich im ambulanten Behandlungsverlauf ein Abwanderingstrend in den Kohorten 1 und 3 zugunsten der mit Insulin behandelten Patienten in Kohorte 2 ab.

## 5 Diskussion

Überraschenderweise wurden Diabetes-Therapien mit einem nachgewiesenen kardiovaskulären Nutzen, einschließlich SGLT-2i und Inkretin-Mimetika, bei Typ-2-Diabetikern mit PCI- oder CABG-Operation nicht angemessen ein- bzw. fortgeführt. Analog zur CAPTURE-Studie deutet der geringe Einsatz bzw. die geringe Fortführung von Inkretinmimetika trotz nachgewiesenem kardiovaskulären Benefit bei dem kardiovaskulären Hochrisikokollektiv der vorliegenden Studie darauf hin, dass die überwiegende Patientenzahl nicht gemäß den aktuellen Richtlinien für Diabetes und Kardiologie behandelt wurden (44).

Unter Berücksichtigung der fehlenden follow-up-Daten hätte sich die Prävalenz sowohl der SGLT-2i-Therapie als auch der Inkretin-Mimetika-Therapie wahrscheinlich nahezu verdoppelt, was immer noch unzureichend wäre, da SGLT-2i und Inkretin-Mimetika bei allen Studienteilnehmern grundsätzlich indiziert waren. Über das Vorhandensein von individuellen Kontraindikationen fanden sich in Quelldaten keine Hinweise. Tatsächlich wird die finanzielle Belastung für notwendige Herz-Kreislauf-Medikamente durch den Vergleich mit PCI- oder CABG-bezogenen Kosten während des Index-Krankenhausaufenthaltes in den Schatten gestellt. Mögliche Gründe für die Nichtverwendung von Diabetesmedikamenten mit nachgewiesenem kardiovaskulären Nutzen für kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten können Erstattungsprobleme und die nationale Richtlinie zur Therapie von Typ-2-Diabetes sein, die nach Abschluss der LEADER- (39) und Empareg-Outcome-Studien (42) während des Studienzeitraums noch nicht aktualisiert wurde. Darüber hinaus könnte der Schwerpunkt der Therapie während des Krankenhausaufenthaltes auf der PCI- oder CABG-Operation gelegen haben. Der daraus resultierende Fall der „klinischen Trägheit“ oder die mangelnde Intensivierung der Behandlung bei Patienten gemäß evidenzbasierten Versorgungszielen und gleichzeitig die unterschiedlichen regionalen Besonderheiten bei der Therapie von Patienten mit koronarer Herzerkrankung in Deutschland (45) müssen weiter untersucht werden.

Als Hauptergebnis traten bei der Nachuntersuchung 1,9 Jahre nach der Entlassung häufiger symptomatische, dokumentierte hypoglykämische Episoden bei Patienten der Kohorte 2 unter Insulintherapie auf als bei Patienten der Kohorte 3. Das grundlegende Therapieziel „Vermeidung von Hypoglykämie“ wurde jedoch sogar bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten dieser Studie während des Index-Krankenhausaufenthaltes verfehlt



(Tabelle 1). Insbesondere bei Überlebenden der Kohorte 2 waren während des Index-Krankenhausaufenthaltes die durchschnittliche Hypoglykämierate pro Kopf und der Prozentsatz der von Hypoglykämie betroffenen Patienten mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu Patienten der Kohorte 3, welche orale Diabetesmedikamente erhielten. Die Hypoglykämiebelastung verschlechterte sich im 6 Monats-follow-up-Zeitraum in Kohorte 2. Als wahrscheinlicher Grund hierfür ist die tägliche kumulative Insulindosis zu nennen, welche bei Patienten der Kohorte 2 zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung angestiegen war. Bei Patienten der Kohorte 2 kann der höhere HbA1c-Wert auf einen instabilen Glukosestoffwechsel mit hypoglykämischen Episoden, gefolgt von reaktiven posthypoglykämischen Hyperglykämien, zurückzuführen sein. Zukünftige Studien mit kontinuierlicher Glukoseüberwachung könnten die Hypothese bestätigen oder entkräften, dass eine posthypoglykämische Hyperglykämie eine Ursache für einen erhöhten HbA1c-Wert angesichts hypoglykämischer Episoden bei Insulin-behandelten Diabetikern darstellt. Letztendlich stellt die Optimierung der Insulintherapie eine unabdingbare Voraussetzung dar, um die Hypoglykämiebelastung bei Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes zu verringern. In dieser Hinsicht können mehrere Strategien, einschließlich Schulungen für Patienten, eine zuckerreduzierte Diät zur Vermeidung von hyperglykämischen Ereignissen als Begründung für die Erhöhung der Insulindosis und orale Antidiabetika zur teilweisen Reduzierung der täglichen kumulativen Insulindosis, zur Bekämpfung des Auftretens von hypoglykämischen Episoden beitragen. Darüber hinaus hätte eine teilweise oder vollständige Substitution von Insulin durch orale Antidiabetika inklusive SGLT-2i und/ oder durch Inkretin-Mimetika-Therapie die Hypoglykämiebelastung gemildert, wie in der begrenzten Anzahl von Patienten der Kohorte 1 zum Zeitpunkt der Nachsorge gezeigt werden konnte.

## 5.1 Stärken der Studie

Eine Stärke dieser Beobachtungsstudie ist die Tatsache, dass das kardiovaskuläre „Höchststrisiko“ durch die Einschlusskriterien „Notwendigkeit einer Myokardrevaskularisation“ eindeutig belegt wurde. In Kohorte 2 und Kohorte 3 war die Patientenzahl ausreichend groß, um der Limitation der relativ hohen Nonresponder-Zahl in Bezug auf die Fragebögen gerecht zu werden.

## 5.2 Mögliche Fehlerquellen und Problematiken

Probleme bei der Datenerfassung ergaben sich größtenteils aus der hausintern teils lückenhaften oder uneinheitlichen Dokumentation im ORBIS hinsichtlich Daten wie beispielsweise Größe und Gewicht der Patienten. Auch wurde im Indexaufenthalt nicht immer der HbA1c bestimmt, Insuline wurden teils nicht mit exakten Dosisangaben/ Schemata in den Entlassungsbriefen aufgeführt, Biguanide wie Metformin wurden im Indexaufenthalt oft zugunsten der Nierenfunktion bei Interventionen pausiert und teils retrospektiv nicht wieder nachvollziehbar angesetzt. Zusammenfassend waren die Dynamiken im An- und Absetzen verschiedener Insuline und anderer Antidiabetika in dieser Observationsstudie unzulänglich zu erfassen.

Weiterhin fiel als potenzielle Fehlerquelle auf, dass es im ORBIS im Reiter „Falldaten“ teils Hinweise auf weitere Hospitalisierungen nach Indexaufenthalt gab, auf die kein Zugriff bestand, welche aber vom Patienten im Fragebogen nicht angegeben worden sind. Problematisch war hier sicherlich auch die Definition von Rehospitalisierungen als stationäre Aufenthalte in Abgrenzung zu lediglich ambulanten Wiedervorstellungen. Hier wurde schlussendlich auf Patientenaussage im Fragebogen mit konkreter Abfrage und Angabe eines stationären Aufenthaltes Bezug genommen.

Darüber hinaus problematisch war, dass Hypoglykämien im follow-up oftmals nicht exakt in Anzahl und Höhe dokumentiert und wahrgenommen worden sind und stattdessen teils sehr subjektiv wiedergegeben wurden. So wurden in der Insulinkohorte Angaben bezüglich dem Auftreten von Hypoglykämien gemacht wie „ca. 2x pro Monat“. Solche Aussagen wurden bewusst von der Berechnung exkludiert, da sie zu unkonkret erschienen und außerdem nicht ersichtlich war, seit wann die Hypoglykämien in diesen Abständen auftraten. Somit wurde, um die übrigen, exakten Daten nicht zu verfälschen, hier ein Leerfeld (not known,

„NK“) eingetragen und die jeweiligen Kommentare den Bemerkungen beigefügt. Diese unkonkreten Aussagen waren der Datenanalyse also nicht zugänglich. Des Weiteren war die Dokumentation während der Indexaufenthalte bei dem zunächst retrospektiven Teil der Studie zusammenfassend durch die mehreren beteiligten Stationen und damit einhergehend durch unterschiedlich geschultes Personal nicht immer einheitlich und teils unvollständig, was die Recherche sowie Interpretation der Befunde erschwerte. Im Zweifelsfall und bei differierenden Angaben wurde sich auf den Entlassungsbrief berufen.

Weiterhin können kausale Zusammenhänge nicht mit einem Beobachtungsstudiendesign erfasst werden. Die Messung der Prävalenz von Medikamenten war durch die relativ hohe Anzahl von Patienten, welche den Folgefragebogen nicht einsendeten, begrenzt. Medikamente wurden von ambulanten Diabetologen und Hausärzten geändert. Die niedrige Patientenzahl in Kohorte 1 schließt jegliche Analyse oder Schlussfolgerung hinsichtlich der Mortalität dieser Patientengruppe aus. Ein eventueller Zusammenhang von Rehospitalisierungen im follow-up mit dem bestehenden Diabetes mellitus bzw. akutem Koronarsyndrom oder metabolischem Syndrom wurde nicht erfasst, daher ist hier ein gewisser Spielraum für Bias gegeben. Darüber hinaus konnte die korrekte Einnahme der verschriebenen Medikamente nicht festgestellt werden.

## 6 Zusammenfassung

Die Prävalenz von Inkretin-Mimetika und Natrium-Glucose-Transporter-2-Inhibitoren war sowohl während des Index-Krankenhausaufenthaltes als auch nach 1,9 Jahren niedrig. Beim Vergleich von Patienten der Kohorten 2 und 3 waren Überleben und Rehospitalisierungen vergleichbar. Hypoglykämische Ereignisse traten bei mit Insulin behandelten Diabetikern häufiger auf als bei solchen ohne.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war die Prävalenz der Inkretinmimetika und SGLT-2i-Therapie schlecht; 5,6% bzw. 15,6%. Selbstberichtete hypoglykämische Ereignisse traten bei mit Insulin behandelten Diabetikern häufiger auf als bei solchen ohne. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob eine angemessene Einleitung einer Inkretinmimetika- und SGLT2-i-Therapie bei Hochrisiko-Herz-Kreislauf-Diabetikern, wie in der aktuellen ADA/EASD Konsensusrichtlinie für Typ-2-Diabetiker mit atherosklerotischer Gefäßerkrankung (46) befürwortet, die Morbidität und Mortalität relevant beeinflusst.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Lima EG, Hueb W, Garcia RM, Pereira AC, Soares PR, Favarato D, et al. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Heart J.* 2013;166(2):250-7.
2. McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1518-24.
3. Ram E, Sternik L, Klempfner R, Iakobishvili Z, Fisman EZ, Tenenbaum A, et al. Type 2 diabetes mellitus increases the mortality risk after acute coronary syndrome treated with coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):86.
4. Kogan A, Ram E, Levin S, Fisman EZ, Tenenbaum A, Raanani E, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on short- and long-term mortality after coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):151.
5. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
6. Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
8. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A, Wedel H, Ryden L, investigators D. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart.* 2009;95(9):721-7.
9. Investigators OT, Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J.* 2013;34(40):3137-44.
10. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl):C7-12.
11. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105-14.
12. Antonopoulos AS, Oikonomou EK, Antoniadou C, Tousoulis D. From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease. *Obes Rev.* 2016;17(10):989-1000.
13. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1-17.

14. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535-46.
15. Ma X, Liu Z, Ilyas I, Little PJ, Kamato D, Sahebka A, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci*. 2021;17(8):2050-68.
16. Cao Q, Yu S, Xiong W, Li Y, Li H, Li J, et al. Waist-hip ratio as a predictor of myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11639.
17. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):16-22.
18. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med*. 2013;33(6):393-400.
19. Mather KJ, Bebu I, Baker C, Cohen RM, Crandall JP, DeSouza C, et al. Prevalence of microvascular and macrovascular disease in the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes - A Comparative Effectiveness (GRADE) Study cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165:108235.
20. Torres N, Guevara-Cruz M, Velazquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2015;46(5):408-26.
21. Jamthikar A, Gupta D, Saba L, Khanna NN, Araki T, Viskovic K, et al. Cardiovascular/stroke risk predictive calculators: a comparison between statistical and machine learning models. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(4):919-38.
22. Romanens M, Adams A, Warmuth W. PROCAM based myocardial infarction risk in relation to global vascular disease risk: observations from the ARCO cohort study. *Swiss Med Wkly*. 2022;152:w30111.
23. Fukui T, Uchimuro T, Takanashi S. EuroSCORE II with SYNTAX score to assess risks of coronary artery bypass grafting outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(1):66-71.
24. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:721135.
25. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
26. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39.
27. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and

cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-29.

28. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdanski P, Comlekci A, Consoli A, et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(3):499-508.

29. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.

30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.

31. Fiorentino TV, Casiraghi F, Davalli AM, Finzi G, La Rosa S, Higgins PB, et al. Exenatide regulates pancreatic islet integrity and insulin sensitivity in the nonhuman primate baboon *Papio hamadryas*. *JCI Insight*. 2019;4(20).

32. Skov J, Pedersen M, Holst JJ, Madsen B, Goetze JP, Rittig S, et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(6):581-9.

33. Stahle M, Hellberg S, Virta J, Liljenback H, Metsala O, Li XG, et al. Evaluation of glucagon-like peptide-1 receptor expression in nondiabetic and diabetic atherosclerotic mice using PET tracer (68)Ga-NODAGA-exendin-4. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(5):E989-E98.

34. Wang Y, Parlevliet ET, Geerling JJ, van der Tuin SJ, Zhang H, Bieghs V, et al. Exendin-4 decreases liver inflammation and atherosclerosis development simultaneously by reducing macrophage infiltration. *Br J Pharmacol*. 2014;171(3):723-34.

35. Guo C, Huang T, Chen A, Chen X, Wang L, Shen F, et al. Glucagon-like peptide 1 improves insulin resistance in vitro through anti-inflammation of macrophages. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(12):e5826.

36. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Raravikar K, Liu J, et al. Exenatide Protects Against Glucose- and Lipid-Induced Endothelial Dysfunction: Evidence for Direct Vasodilation Effect of GLP-1 Receptor Agonists in Humans. *Diabetes*. 2015;64(7):2624-35.

37. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):46-52.

38. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1009-16.

39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
40. Hamid A, Vaduganathan M, Oshunbade AA, Ayyalasomayajula KK, Kalogeropoulos AP, Lien LF, et al. Antihyperglycemic Therapies With Expansions of US Food and Drug Administration Indications to Reduce Cardiovascular Events: Prescribing Patterns Within an Academic Medical Center. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(3):313-20.
41. Diederichs C, Neuhauser H, Kroll L, Lange C, Mensink G, Dornquast C, et al. [Regional differences in the prevalence of cardiovascular risk factors in men and women in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(2):151-62.
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
43. Workgroup on Hypoglycemia ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1245-9.
44. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, Darmon P, Davis TME, et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):154.
45. Muller-Nordhorn J, Rossnagel K, Mey W, Willich SN. Regional variation and time trends in mortality from ischaemic heart disease: East and West Germany 10 years after reunification. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(6):481-5.
46. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-98.



## 8 Thesen

- 1) Basalinsulin-Inkretinmimetische Therapie ist assoziiert mit seltenerem Auftreten von Hypoglykämien im Kohortenvergleich im Untersuchungszeitraum.  
Es zeigte sich im Nachbeobachtungszeitraum eine relevant niedrigere Hypoglykämie-Last in der Patientenkohorte mit oral antidiabetischer Therapie bzw. Diät (n=0,02; SD 0,1) im Vergleich zu Patienten mit Insulintherapie (n=1,5; SD 2,9).
- 2) Basalinsulin-Inkretinmimetische Therapie ist assoziiert mit geringerer 12-Monats-Rehospitalisierungsrate im Kohortenvergleich.  
Es konnte weder nach 6 noch nach 12 Monaten ein relevanter Unterschied in den Rehospitalisierungen festgestellt werden.
- 3) Basalinsulin-Inkretinmimetische Therapie ist assoziiert mit geringerer Gesamtmortalität im Kohortenvergleich.  
Es zeigten sich im Kohortenvergleich keine relevanten Unterschiede in der Gesamtmortalität.
- 4) Basalinsulin-Inkretinmimetische Therapie ist assoziiert mit geringerem HbA1c-Wert im Kohortenvergleich im Untersuchungszeitraum.  
Sowohl im Indexaufenthalt als auch beim Nachbeobachtungszeitraum (follow-up) zeigte sich in der Insulinkohorte gegenüber der Kohorte mit Diät mit oder ohne OAD ein relevant höherer HbA1c.
- 5) Basalinsulin-Inkretinmimetische Therapie ist assoziiert mit einer höheren Abnahme des Body Mass Index im Kohortenvergleich.  
Weder zum Indexzeitpunkt noch zum follow-up oder in der direkten Kohortenverfolgung über die Zeit zeigten sich relevante Unterschiede im BMI.
- 6) Basalinsulin-Inkretinmimetische Therapie ist assoziiert mit geringerer kumulativer täglicher Insulindosis im Kohortenvergleich im Untersuchungszeitraum.  
Es wurden sowohl im Indexaufenthalt als auch in der Nachverfolgung relevant höhere tägliche kumulative Insulindosen in der Insulin-Kohorte (44,7, SD 34,6) gegenüber der Kohorte mit Inkretinmimetika (36,0, SD 26,5) appliziert. Eine deutlich eingeschränkte Aussagekraft ergibt sich aus der niedrigen Patientenzahl in Kohorte 1.

## Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## Anmerkung

Die im Text aufgeführten Formulierungen „Arzt“, „Patient“ oder „Diabetiker“ wurden zur Optimierung des Leseflusses nicht gegendert. Gemeint sind in der vereinfachten Schreibweise in der gesamten Dissertation stets sowohl männliche, weibliche als auch diverse Personen.

## Offenlegung

Die Autorin erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Einhaltung der Ethikrichtlinien

Das Institutional Review Board der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg hat diese Studie genehmigt (Aktenzeichen 2017-88). Eine individuelle Patienteninformation mit zu unterzeichnender Einverständniserklärung wurde generiert. Die Autorin bestätigt, dass die Studie in Übereinstimmung mit der Helsinki-Erklärung von 1964 und ihren späteren Änderungen durchgeführt wurde.

## Datenverfügbarkeit

Die während der aktuellen Studie generierten und / oder analysierten Datensätze sind aufgrund der Krankenhausrichtlinien nicht öffentlich verfügbar. Sie sind jedoch auf begründete Anfrage beim entsprechenden Autor erhältlich.

## Patientenbeteiligung

In dieser Studie wurden Mail-In-Patientenfragebögen verwendet.

## Danksagung

Besonders danken möchte ich meinem Betreuer PD Dr. med. habil. Rainer Pliquett für die große Unterstützung und die konstruktive Zusammenarbeit während der Ausarbeitung meiner Dissertation. Darüber hinaus gilt mein Dank der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II sowie den Kliniken für Kardiologie und Herzchirurgie der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die Bereitstellung der Patientendaten. Außerdem danke ich den teilnehmenden Patienten für ihre Geduld und das Vertrauen.