

Diplomarbeit

**Einfluss der semikontinuierlichen subkutanen
Glukosemessung auf das invasive
Blutzuckermessverhalten bei PatientInnen mit Diabetes
mellitus Typ 1**

- eine Pilotstudie -

eingereicht von

Wolfgang Rank

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

1. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gerd Köhler

2. Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia K. Mader

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 20.02.2017

Wolfgang Rank eh.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern, Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gerd Köhler und Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia Mader für die Überlassung des Themas.

Priv. Doz. Köhler danke ich für die große Unterstützung bei der Datenerfassung, Ass. Prof. Mader möchte ich für die exzellente Betreuung, Motivation und die Ratschläge bei der Abfassung dieser Arbeit danken.

Außerdem möchte ich mich beim Team der Diabetesambulanz des LKH Universitätsklinikums Graz für die freundliche Integration ins Team bedanken, besonders bei Tina Pöttler, Barbara Semlitsch sowie BSc. Sarah Bischof.

Zusammenfassung

Einleitung: Diese Pilotstudie untersuchte die SMBG-Messhäufigkeit bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 unter routinemäßiger Verwendung des FreeStyle® Libre (FSL) Flash Glucose Monitoring Systems.

Methodik: In diese monozentrische Fragebogenerhebung am LKH Universitätsklinikum Graz wurden 10 PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 und regelmäßiger Verwendung des FSL-Systems > 4 Wochen eingeschlossen. Es wurden drei Fragebögen ausgeteilt (DTSQs, DTSQc, "Messhäufigkeit") und die FSL-Geräte ausgelesen.

Der primäre Endpunkt war die Ermittlung der invasiven Messhäufigkeit mittels Kapillarpunktion (SMBG). Sekundäre Endpunkte umfassten die Ermittlung der Zufriedenheit mit der Diabetestherapie, HbA1c, Glukosevariabilität sowie Häufigkeit und Dauer von Hypoglykämien.

Ergebnisse: Die tägliche SMBG-Messhäufigkeit nahm laut Befragung von $7,0 \pm 2,4$ auf $0,4 \pm 0,8$ ab, die tägliche Scanhäufigkeit des FSL-Systems betrug laut Befragung $20,3 \pm 8,7$, laut den ausgelesenen Daten $23,8 \pm 6,7$. Die Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung stieg unter FSL-Verwendung im Mittel deutlich an. Es gab rechnerisch weder einen Zusammenhang zwischen Glukosevariabilität und Scanfrequenz, noch zwischen der Zeit in Hypoglykämie und Scanfrequenz.

Laut Befragung ist bei den meisten PatientInnen die Anzahl an hypoglykämischen Episoden unter FSL-Verwendung gesunken.

Diskussion: Die Daten weisen darauf hin, dass die meisten PatientInnen das SMBG-Messkonzept durch das FSL-System ersetzen. Die Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung ist gestiegen. Der Einfluss der Scanhäufigkeit auf die Glukosevariabilität und auf Häufigkeit und Dauer von Hypoglykämien ist unklar.

Abstract

Introduction: The aim of this pilot study was to investigate the frequency of SMBG in patients with diabetes mellitus type 1 (T1D) while using the Flash Glucose Monitoring system FreeStyle® Libre (FSL) in routine care.

Methods: In this monocentric survey study at the Medical University of Graz hospital, Austria, 10 patients with T1D and regular use of the FSL system > 4 weeks were included. 3 questionnaires (DTSQs, DTSQc, "Messhäufigkeit" ("measurement frequency")) were filled in by patients and the glucose data were downloaded from the patients' FSL readers. The primary endpoint was the assessment of the frequency of invasive glucose measurements using fingerprick (SMBG). Secondary endpoints included changes in quality of life, HbA1c, glucose variability and rate and duration of hypoglycemia.

Results: According to the questionnaire the daily frequency of SMBG decreased from 7.0 ± 2.4 to 0.4 ± 0.8 , while the daily frequency of FSL scans was 20.3 ± 8.7 and 23.8 ± 6.7 according to the readers' data. The satisfaction with diabetes treatment clearly increased under use of the FSL system. Correlation between glucose variability and scan frequency was incoherent as was the correlation between duration of hypoglycemia and scan frequency. According to the questionnaire the rate of hypoglycemia decreased in the majority of patients using the FSL system.

Discussion: Data showed that most of the patients replaced SMBG by the FSL system. The satisfaction with diabetes treatment increased while the influence of scan frequency on glucose variability and rate and duration of hypoglycemia remains uncertain.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	13
2	Geschichte der Glukosemessung.....	15
2.1	Nachweis von Glukose.....	15
2.2	Uringlukosemessungen.....	15
2.3	Die ersten Blutzuckermesssysteme.....	19
2.4	Reflektometer.....	20
2.5	Exponentielle Entwicklung.....	24
2.6	Biosensor-Technik.....	26
2.7	Weitere Verbesserungen.....	28
2.8	Aktueller Stand und Ausblick.....	31
3	Kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM).....	33
3.1	Definition und Funktionsweise.....	33
3.2	Unterschiede zwischen SMBG- und CGM-Systemen.....	35
3.2.1	Invasivität.....	35
3.2.2	Time Delay.....	36
3.2.3	Genauigkeit.....	37
3.2.4	Datenmenge.....	38
3.2.5	Kosten.....	38
3.3	Möglichkeiten und Limitationen des kontinuierlichen Glukosemonitorings.....	39
3.3.1	Vorteile und Möglichkeiten.....	39
3.3.2	Limitationen und Nachteile.....	41
3.4	Aktueller Stellenwert und Empfehlungen zur Verwendung von CGM.....	43

4	Das Flash Glucose Monitoring System (FGM) - Ein Subtyp.....	46
4.1	Definition und Unterschiede zu CGM-Systemen.....	46
4.2	Das Abbott "FreeStyle® Libre"-System.....	47
4.2.1	Technische Beschreibung des Geräts.....	47
4.2.2	Funktionen des Lesegeräts.....	47
4.2.3	Datenauswertung.....	50
4.2.4	Weitere Funktionen.....	51
4.3	Performance und bisherige Datenlage.....	52
4.4	Exkurs: mathematische Instrumente zur Bestimmung der Genauigkeit von Glukosemesssystemen.....	54
4.4.1	Korrelationskoeffizient nach Pearson.....	54
4.4.2	MARD: Mean Absolute Relative Difference.....	55
4.4.3	PARD: Precision Absolute Relative Difference.....	56
4.4.4	Error Grid Analyse (EGA) nach Clarke.....	57
5	Experimenteller Teil.....	60
5.1	Ausgangslage.....	60
5.2	Methodik.....	61
5.2.1	Studiendesign und PatientInnen.....	61
5.2.2	Statistische Methoden.....	61
5.2.3	Datenerhebung und Analyse.....	62
5.3	Ergebnisse.....	62
5.3.1	Invasive Messhäufigkeit (SMBG) und Scanhäufigkeit.....	64
5.3.2	Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung: Fragebögen DTSQs und DTSQc.....	67
5.3.3	Glukosevariabilität, HbA1c und Scanhäufigkeit.....	68
5.3.4	Hypoglykämie-Symptomatik und Scanhäufigkeit.....	70
5.3.5	Profile ausgewählter PatientInnen.....	73
6	Diskussion.....	76

7	Zusammenfassung und Ausblick.....	82
8	Literaturverzeichnis.....	84

Glossar und Abkürzungen

A.R.M: Ames Reflectance Meter

ADA: American Diabetes Association

ARD: Absolute Relative Difference

BM: Boehringer Mannheim

CG-EGA: Continuous Glucose Error Grid Analysis

CGM: Kontinuierliches Glucose Monitoring

CRFD: Cystic Fibrosis-Related Diabetes

CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

CV: Variationskoeffizient

DDG: Deutsche Diabetesgesellschaft

DTSQc: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change

DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status

EGA: Error Grid Analysis

FGM: Flash Glucose Monitoring System

FSL: FreeStyle® Libre Messgerät der Firma Abbott Diabetes Care

I.E.: Internationale Einheit

MARD: Mean Absolute Relative Difference

MW: Mittelwert

ÖDG: Österreichische Diabetes Gesellschaft

PARD: Precision Absolute Relative Difference

rt-CGM: Real time Continuous Glucose Monitoring

SD: Standardabweichung

SMBG: Self Monitoring of Blood Glucose; das Selbstmessen der Blutglukose durch Kapillarpunktion

T1D: Diabetes mellitus Typ 1

T2D: Diabetes mellitus Typ 2

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Clinitest.....	18
Abbildung 2: Ames Reflectance Meter.....	22
Abbildung 3: Reflomat von Boehringer Mannheim.....	23
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips der drei Generationen von Biosensoren.....	28
Abbildung 5: Verschiedene aktuell verfügbarer Blutzuckermessgeräte.....	31
Abbildung 6: Beispiel eines CGM-Systems	34
Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines Mikrodialysesystems.	35
Abbildung 8: Time delay zwischen interstitiellem Glukosesensor und kapillärer Blutzuckermessung.....	36
Abbildung 9: verschiedene CGM-Systeme.....	41
Abbildung 10: Flash Glucose Monitoring System FreeStyle Libre (Abbott), Lesegerät und zwei Sensoren.....	47
Abbildung 11: FSL: Displayanzeige des Lesegeräts	49
Abbildung 12: FSL: Trendpfeile und Bedeutung.....	50
Abbildung 13: FSL: verwendete Symbolik des Lesegeräts.....	50
Abbildung 14: Error Grid Koordinatensystem	58
Abbildung 15: P-EGA.....	59
Abbildung 16: R-EGA.....	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Entwicklung der Blutzuckermessgeräte im Verlauf.....	29
Tabelle 2: Gerät, Jahr, Kalibrierung, Lebensdauer, time delay, MARD und Messhäufigkeit ausgewählter CGM-Systeme;.....	39
Tabelle 3: Baseline-Charakteristik der zehn PatientInnen (S001 – S010).....	63
Tabelle 4: Ergebnisse des Fragebogens "Messhäufigkeit"	63
Tabelle 5: Ausgelesene Daten: Glukosespiegel, Glukosevariabilität, HbA1c und Scanhäufigkeit im Vergleich.....	69
Tabelle 6: FSL-Scans/Tag, Zeit in leichter (70-58 mg/dl) und schwerer (< 58 mg/dl) Hypoglykämie.....	73

Grafikverzeichnis

Grafik 1: Veränderung der SMBG-Häufigkeit vor und unter Verwendung des FSL-Systems.....	64
Grafik 2: Gegenüberstellung von SMBG-Messhäufigkeit und Scanhäufigkeit.....	65
Grafik 3: 24h Scanhäufigkeit und 24h SMBG-Messhäufigkeit laut Fragebogen sowie 24h-Scanhäufigkeit und SMBG-Messhäufigkeit aus den ausgelesenen Daten des FSL.....	67
Grafik 4: Auswertung des DTSQc Fragebogens.....	68
Grafik 5: 24h-Glukosespiegel, HbA1c, Glukosevariabilität und 24h-Scanhäufigkeit vergleichend nach Geschlecht.....	70
Grafik 6: Wahrgenommene Symptome von Hypoglykämie.....	71
Grafik 7: Zeit in Hypoglykämie und FSL-Scans/Tag im Vergleich.....	72
Grafik 8: Patient S009: Verlauf von Glukosemittelwert, tägliche Scanhäufigkeit und SMBG-Messfrequenz.....	74
Grafik 9: Patient S001: Verlauf von Glukosemittelwert, tägliche Scanhäufigkeit und SMBG-Messfrequenz.....	74
Grafik 10: Patient S009: Tageszeit der SMBG-Messungen im Auslesezeitraum.....	75

1 Einleitung

Diabetes mellitus ist eine Volkskrankheit mit immenser Bedeutung für Betroffene, deren Familien und Umfeld sowie das Gesundheitswesen. Die Therapie dieser Erkrankung stellt die medizinischen Berufe vor große Herausforderungen.

Die jährliche Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland, die in den 1990er Jahren bei Kindern im Alter zwischen 0 und 14 Jahren noch bei 12,9 bis 14,2 pro 100.000 lag, hat sich inzwischen fast verdoppelt und wächst mit 3-4% jährlich (Deutsche Diabetesgesellschaft & Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 2015).

Wesentliche Therapieziele bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 sind die Vermeidung akuter Stoffwechsellentgleisungen und Prävention diabetesbedingter mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011). Um dies zu gewährleisten muss der Glukosespiegel engmaschig kontrolliert und in einem möglichst normnahen Bereich gehalten werden (Nathan & et al. 2005; DCCT Research Group 1991).

Diese Stoffwechselkontrolle erfolgt durch gezielte Selbstmessungen des Blutglukosespiegels (SMBG), meist aus einem Tropfen Blut, der durch Kapillarpunktion aus der Fingerbeere gewonnen wird (Klonoff 2005). Dieses Konzept der Glukosemessung ist ein etablierter Baustein im modernen Diabetesmanagement (Schütt et al. 2006).

Dennoch kann das Prinzip der SMBG durch die nur punktuellen Blutzuckermessungen das Glukoseprofil in dessen Verlauf nicht immer zur Gänze abbilden (Masud 2012) und schwerwiegende Entgleisungen v.a. postprandial und nachts können übersehen werden (Buckingham 2008).

Diesem Problem begegnet das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM). Diese Geräte messen durch einen Sensor im Unterhautfettgewebe die Glukosekonzentration in kurzen Abständen von nur wenigen Minuten und können Trends und den historischen Glukoseverlauf anzeigen (Liebl et al. 2012). Außerdem sind akustische Alarmer konfigurierbar, die auf zu niedrige oder zu hohe Glukosekonzentrationen hinweisen (Klonoff 2005).

Diverse Studien konnten bereits Benefits der CGM hinsichtlich glykämischer Kontrolle und Reduktion von Hypoglykämien (Floyd et al. 2012; Golden et al. 2012) feststellen. Die Glukosemessung durch solche Systemen erfolgt in der interstitiellen Flüssigkeit, wo sich die Glukosekonzentration im Vergleich zum Blut langsamer ändert (Keenan et al. 2009). Hauptsächlich deshalb sind CGM-Systeme unpräziser als Blutzuckermessgeräte.

Buckingham (2008) vergleicht SMBG und CGM mit Fotografie und Filmaufnahme. Das Foto (entspricht SMBG) ist eine Momentaufnahme, hat aber eine hohe Pixeldichte, während die Filmaufnahme (entspricht CGM) oft eine geringere Auflösung besitzt, jedoch einen dynamischen Verlauf zeigt.

Wegen dieser geringeren Präzision jedoch werden bei CGM-Anwendung in Situationen mit starken Glukoseschwankungen Kontrollmessungen mittels SMBG empfohlen (Buckingham 2008).

Seit 2014 ist das FreeStyle® Libre System (FSL) kommerziell erhältlich, das als Flash Glucose Monitoring System (FGM) vermarktet wird (Heinemann & Freckmann 2015): Der Sensor wird bei diesem System im Gegensatz zu CGM-Systemen vom Hersteller kalibriert geliefert, kann 14 Tage lang getragen werden und hat keine Alarmfunktion. Auf Anforderung des Patienten/der Patientin (durch "Scannen" des Sensors) kann ein aktueller Gewebsglukosewert auf einem zugehörigen Lesegerät angezeigt werden. Unabhängig davon misst der Sensor kontinuierlich den Glukosespiegel und speichert alle 15 Minuten einen Glukosewert. Der Glukoseverlauf kann im Sensor bis zu 8 Stunden gespeichert werden. Bei jedem Scan werden die Sensordaten auf das Lesegerät übertragen, das die Glukosewerte von bis zu 90 Tagen speichern kann (Abbott Diabetes Care Ltd. 2013). Seit September 2016 werden die Kosten für dieses Monitoringsystem von den meisten Sozialversicherungsträgern in Österreich erstattet (Diabetes Austria 2016).

Ferner ist das FSL neben dem CGM-System Dexcom G5 das einzige kontinuierliche Monitoringsystem, das vom Hersteller für therapeutische Entscheidungen zugelassen ist, d.h. auf Grundlage der gemessenen Gewebsglukosewerte kann eine therapeutische Entscheidung, inklusive der Ermittlung der Insulindosis, erfolgen (AGDT 2016).

Im Lichte dieser Zulassung für die Therapieentscheidung einerseits und der Empfehlung von Kontrollmessungen in bestimmten Situationen andererseits bleibt die Frage offen, inwieweit das FSL-System unter alltäglichen Bedingungen tatsächlich die invasiven Messungen durch Kapillarpunktion ersetzen kann.

Retrospektiv gibt es dazu keine Daten. Diese Pilotstudie zielt daher auf die Ermittlung der SMBG-Messfrequenz bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 ab, die das FSL-System bereits regelmäßig verwenden.

Auch eine etwaige Veränderung der Zufriedenheit der PatientInnen mit diesem Monitoringsystem im Vergleich zum Messkonzept mittels SMBG sowie die

Selbstwahrnehmung der PatientInnen bezüglich Häufigkeit von SMBG-Messungen und Scans sind bei der Bewertung des FSL-Systems bedeutsam und wurden ebenfalls untersucht.

2 Geschichte der Glukosemessung

2.1 Nachweis von Glukose

Bevor man sich daran machen kann, die Konzentration eines Stoffes im menschlichen Körper zu messen, muss man zunächst nachweisen, dass es diesen Stoff dort überhaupt gibt.

Thomas Willis, Physiker am Guy's Hospital in London, erkannte bereits 1675 die "wundervolle Süße" des Urins diabetischer PatientInnen, jedoch ohne diese dem im Urin enthaltenen Zucker zuschreiben zu können (Ahmed 2002).

Hundert Jahre später, 1776, verdampfte Matthew Dobson mehrere Urinproben von DiabetikerInnen und erhielt als Rückstand eine weiße Substanz. Er stellte fest, dass diese nach braunem Zucker roch und geschmacklich nicht von solchem zu unterscheiden war (Matthew Dobson (1735?-1784) clinical investigator of diabetes mellitus. 1968).

Schließlich gelang es dem Physiker George Rees 1838 Zucker auch aus dem Blutserum eines Diabetikers zu isolieren (Moodley et al. 2015). Damit war der Nachweis der Existenz von Glukose in den beiden für die Messungen wichtigsten Körperflüssigkeiten erbracht.

2.2 Uringlukosemessungen

Die ersten Versuche einer solchen Messung erfolgten bald darauf: Der deutsche Chemiker Karl Trommer erdachte 1841 eine Methode, die in gewissem Maße Glukose qualitativ im Harn nachweisen konnte, indem er dem Harn basisches Kupfersulfat beimischte und das Gemisch erhitzte. Es bildete sich Kupferoxid, welches die vormals grüne Lösung gelb färbte während das rote Kupferoxid ausfällte. Von Hermann von Fehling wurde dieses Verfahren 1848 noch weiterentwickelt (IBMS History Committee 2005).

Stanley Benedict machte mit der "Benedict'schen Lösung" 1908 insofern einen großen Schritt, da dieses Testverfahren eine semiquantitative Glukosebestimmung im Harn ermöglichte (Clarke & Foster 2012).

Basierend auf der Methode von Karl Trommer verwendete Benedict Karbonat anstelle von Hydroxid zum Generieren der alkalischen Lösung sowie Citrat anstelle von Tartrat als Chelatbildner, was die Lösung stabiler machte (Simoni et al. 2002). Dieses als "Benedict's Solution" bekannte Reagens blieb über ein halbes Jahrhundert die Methode der Wahl für Diagnostik und Kontrolle des Diabetes Mellitus aus dem Urin sowie zum Nachweis von

Zucker generell (Simoni et al. 2002).

In den ersten zwei Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts beschäftigten sich einige Pioniere parallel zur Glukosemessung im Urin mit den Möglichkeiten, Zucker im Blut zu messen. Doch trotz Verbesserungen der Farbstabilität und Genauigkeit sowie Reduktion der Probenmenge wurden Glukosemessungen aus dem Blut höchstens zu diagnostischen Zwecken eingesetzt, nicht zur Verlaufskontrolle (Clarke & Foster 2012).

Eine neue Generation der Zuckermessung begann kurz nach Ende des zweiten Weltkrieges. Bis dahin nutzte man zur Glukosebestimmung aus Harn und Urin Lösungen, v.a. die bereits erwähnte Benedict's Soluton (Simoni et al. 2002).

Der Clinitest, der 1945 von der Firma Ames eingeführt wurde, war das erste klinische Testverfahren, das mit Trockenreagenzien arbeitete (Free & Free 1984).

Die Benedict'sche Methode modifizierte das insofern, da einerseits alle benötigten Reagenzien nun gepresst zu einer einzigen Tablette vorlagen, die zu einer kleinen Urinmenge gegeben wurde, andererseits musste die Lösung nun nicht mehr erhitzt werden, da das modifizierte Reagenziengemisch nun selbst genug Hitze für die Oxidation entwickelte (Free & Free 1984).

Wie auch die Benedict'sche Lösung erfolgte die Glukosebestimmung semiquantitativ, die Farbe der Lösung korrelierte mit dem Zuckergehalt im Urin und wurde mit einer Vergleichstabelle abgelesen (Clarke & Foster 2012).

Da das Messverfahren sich durch die Verwendung von Trockenreagenzien stark vereinfacht hatte, nutzten zu dieser Zeit nicht nur Arztpraxen und Krankenhäuser, sondern auch viele DiabetikerInnen selbst den Clinitest (Free & Free 1984).

Noch benutzerfreundlicher war der 1957 ebenfalls von Ames entwickelte Clinistix, da dieser erstmals als Teststreifen nur in den Urin eingetaucht und dann abgelesen werden konnte (Free et al. 1957).

Dieser Teststreifen bestand aus einem Stück Filterpapier auf das die benötigten Reagenzien gepresst wurden. Anders als beim Clinitest wurde erstmals das Enzym Glukose-Oxidase zur Oxidation verwendet, das 1928 erstmals beschrieben wurde (Clarke & Foster 2012).



Ein qualitativer Glukosenachweis konnte mit dem Clinistix mit hoher Sensitivität erzielt werden, ab einer Glukosekonzentration von 0,1% im Urin zeigte die Farbgebung des Streifens ein positives Ergebnis an (Free et al. 1957). Quantitativ ließ er jedoch wie auch der Clinitest nur eine grobe Schätzung des Zuckergehalts zu, da die enzymatische Reaktion und damit die Farbgebung von zu vielen anderen Faktoren wie pH, Temperatur oder antagonisierenden Stoffen beeinflusst wurde (Free et al. 1957).

Nach der Einführung des Clinistix erkannte man schon bald, dass die Messung der Uringlukose grundlegende Nachteile besitzt, die sie für die Verlaufskontrolle und Therapieanpassung des Diabetes mellitus disqualifizieren:

Flüssigkeitszufuhr und Konzentrierung des Urins beeinflussen stets das Testergebnis (Clarke & Foster 2012) genauso wie die Nierenschwelle für Glukose, die individuell variiert und sich z.B. bei Niereninsuffizienz verschieben kann (Dufaitre-Patouraux et al. 2003). Die Nierenschwelle bewirkt außerdem, dass im Rückschluss auf die Blutkonzentration nur zwischen hyperglykäm und nicht-hyperglykäm unterschieden werden kann, nicht aber zwischen euglykäm, hypoglykäm und sogar mild hyperglykäm (Goldstein et al. 2003). Darüber hinaus kann die Urinmessung immer nur retrospektiv auf die Blutglukosekonzentration schließen, was keine unmittelbare therapeutische Korrektur des Blutzuckerspiegels zulässt (Goldstein et al. 2003).

Aufgrund all dieser Probleme wandte man sich nach und nach der Entwicklung von Blutglukosemesssystemen zu (Clarke & Foster 2012).

2.3 Die ersten Blutzuckermesssysteme

Die ersten Systeme zur Blutzuckermessung funktionierten ähnlich wie die zu jener Zeit etablierten Systeme zur Harnzuckermessung, also indem man Blut auf einen Teststreifen mit Trockenreagenzien auftrug, welcher sich nach einer definierten Zeitspanne verfärbte und eine semiquantitative Bestimmung der Glukosekonzentration mit Hilfe einer Farbskala ermöglichte (Smith 2015). Lediglich zwei Firmen waren zunächst bei der Entwicklung von Geräten dieser Generation von Bedeutung: das amerikanische Unternehmen Ames und das deutsche pharmazeutische Unternehmen Boehringer Mannheim (BM) (Clarke & Foster 2012).

Ames brachte 1965 den Dextrostix zur Marktreife, der im Grunde eine Weiterentwicklung des ebenfalls von Ames stammenden Clinistix darstellte (Free & Free 1984).

Es handelte sich um einen Teststreifen, der ebenfalls enzymatisch mittels Glukoseoxidase und -peroxidase arbeitete. Ein Dünnsfilm wurde hinzugefügt, der die roten Blutzellen zurückhielt und die benötigte Menge an flüssigen Bestandteilen des Blutes für die Reaktion in Kontakt mit der enzymbeschichteten Oberfläche brachte (Masud 2012).

Es musste ein großer Blutstropfen (50-100µl) auf den Teststreifen aufgetragen werden, nach einer Minute wurde dieser vorsichtig gespült und abgelesen (Clarke & Foster 2012).

Boehringer Mannheim entwickelte etwa zeitgleich den Chemstrip bG. Chemisch funktionierte dieser nach dem selben Prinzip wie der Dextrostix, war diesem jedoch insofern überlegen, da er genauere Werte lieferte (Brown et al. 1988, Chernow et al. 1982). Außerdem wurde die Handhabung dadurch erleichtert, dass der Blutstropfen nicht abgewaschen, sondern nur mit einem Wattebausch abgewischt werden musste (Mendoza 2006).

Ferner hatte dieser Streifen zwei Testplättchen, die sich bei der Reaktion verschieden färbten (beige und blau), und dadurch eine exaktere Graduierung und somit ein genaueres Ablesen ermöglichte (Clarke & Foster 2012).

Beide Systeme wurden zu dieser Zeit vielfach in Arztpraxen, Krankenhäusern und Intensivstationen verwendet, das Konzept der eigenständigen Messung des Blutzuckers durch PatientInnen mit Diabetes selbst war zu dieser Zeit jedoch nicht üblich (Clarke & Foster 2012).

Trotz vielfachen Gebrauchs hatte diese frühe Form der Blutzuckermessung einige Nachteile: erstens neigte die Farbreaktion zum raschen Verblässen bzw. zur Instabilität

(Clarke & Foster 2012), es war also präzises Timing beim Auftragen des Blutstropfens, dem Abwischen und Ablesen nötig (Smith 2015). Der größte Nachteil war jedoch, dass es sich auch hier im Grunde nur um ein semiquantitatives System handelte, da sich visuelles Ablesen als zu unpräzise erwies. Zu unterschiedlich fielen die Ergebnisse bei verschiedenen Lichtquellen und -intensitäten aus (Mendosa 2006). Um reproduzierbare Ergebnisse sicherzustellen, testete Ames den Dextrostix durch eine Gruppe Frauen, die in einer Lichtbox die Streifen ablasen, doch selbst in diesem Setting blieb die Präzision durchwachsen (Mendosa 2006).

Selbstmessungen durch DiabetikerInnen selbst wären mit diesen Messsystemen insofern noch problematischer, da mit fortschreitender Erkrankung und schlechter Blutzuckereinstellung als mikrovaskuläre Folgen häufig Netzhautschäden sowie Katarakt entstehen können und dadurch das Ablesen nochmals erschwert worden wäre (Smith 2015).

Aufgrund all dieser Probleme erkannte man die Notwendigkeit, dass die Teststreifen automatisiert durch ein technisches Gerät abgelesen werden mussten, wollte man einer quantitativen, standardisierten Messmethode näher kommen (Clarke & Foster 2012).

2.4 Reflektometer

In den 1970er Jahren entwickelte sich zunehmendes Interesse an Diabetes und Blutzuckerkontrolle: HbA_{1c} wurde als Parameter der glykämischen Kontrolle definiert, immer mehr Konferenzen thematisierten das "self monitoring of blood glucose" (SMBG) mittels automatisierter Geräte im Therapiekonzept des Diabetes mellitus (Clarke & Foster 2012).

Ames war hier erneut eine der ersten Firmen, die sich der Entwicklung der geforderten Geräte annahm. Anton Clemens entwickelte 1970 das erste fotometrische Blutzuckermessgerät, das Ames Reflectance Meter (A.R.M) (Mendosa 2006). Dieses Gerät war als reines Ablesegerät zu verstehen, das die enzymatische Reaktion des Dextrostix voraussetzte.

Das A.R.M. arbeitete fotometrisch, sandte also Licht auf die Oberfläche des Dextrostix-Streifens und maß das reflektierte Licht in einer fotoelektrischen Zelle (Clarke & Foster 2012). Diese produzierte ein elektrisches Signal, das die Blutzuckerkonzentration mittels eines Zeigers auf drei Analogskalen anzeigte (Mendosa 2006).

Das A.R.M. kostete 495 \$ und war mit 1,2 kg sehr schwer, was hauptsächlich auf den aufladbaren Bleiakku zurückzuführen war (Clarke & Foster 2012). Außerdem war das Gerät nur für Arztpraxen und Notaufnahmen erhältlich (Clarke & Foster 2012).

Vor dem Gebrauch musste das Gerät mit einem Referenzstreifen auf eine vorgegebene Glukosekonzentration kalibriert werden (Cheah & Wong 1974).

Kleinere Untersuchungen konnten bei Verwendung des A.R.M. eine zufriedenstellende Präzision feststellen (Clarke & Foster 2012). Cheah und Wong (1974) wie auch Jarrett et al. (1970) stellten einen Korrelationskoeffizienten von 0,98 zu den Referenzmethoden nach Asatoor und King sowie zum "AutoAnalyser" fest.

Unterschiedliche Ergebnisse fand man indes bei der Frage, inwieweit das A.R.M. zu einer spezifischen Abweichung der Werte im hypo-, eu- und hyperglykämischen Bereich neigte, wobei einige Arbeiten darauf verweisen, dass das A.R.M. generell niedrigere Werte anzeigte als die Vergleichsmethode im Labor (Cheah & Wong 1974). In einer Arbeit wurde auch auf die verglichen mit der Referenzmethode "AutoAnalyzer" schlechtere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse hingewiesen (Jarrett et al. 1970).

Trotzdem kommen Jarrett et al. (1970) sowie Cheah und Wong (1974) zu dem Schluss, dass das A.R.M. eine verlässliche Methode der Blutglukosemessung darstellt und in ihren Untersuchungen kein Messwert zu einer klinisch-therapeutischen Fehlentscheidung geführt hätte.

Betont wurde außerdem die deutliche Verbesserung der Genauigkeit gegenüber dem Ablesen des Dextrostix-Streifens alleine durch die PatientInnen selbst (Mazzaferri et al. 1970).

Zwei Jahre nach Einführung des A.R.M. kam der "Eyetone", ein Produkt der japanischen Firma Kyoto-Daiichi, auf den US-amerikanischen Markt (Clarke & Foster 2012). Die Vertriebsrechte lagen aber bei Ames (Mendosa 2006).

Der Eyetone war, wie auch das A.R.M., für das Ablesen von Dextrostix bestimmt und funktionierte auf die gleiche Weise (Clarke & Foster 2012).

Die Hauptunterschiede waren, dass der Eyetone nicht batteriebetrieben war, sondern eine Steckdose benötigte, was Gewicht und Größe reduzierte, jedoch die Mobilität einschränkte (Mendosa 2006). Außerdem war er billiger als das A.R.M. (Clarke & Foster 2012). Neu war ferner eine Zweipunkteichung mit zwei Referenzstreifen mit unterschiedlichen Glukosekonzentrationen (50mg/dl und 400mg/dl) (Schersten et al. 1974).

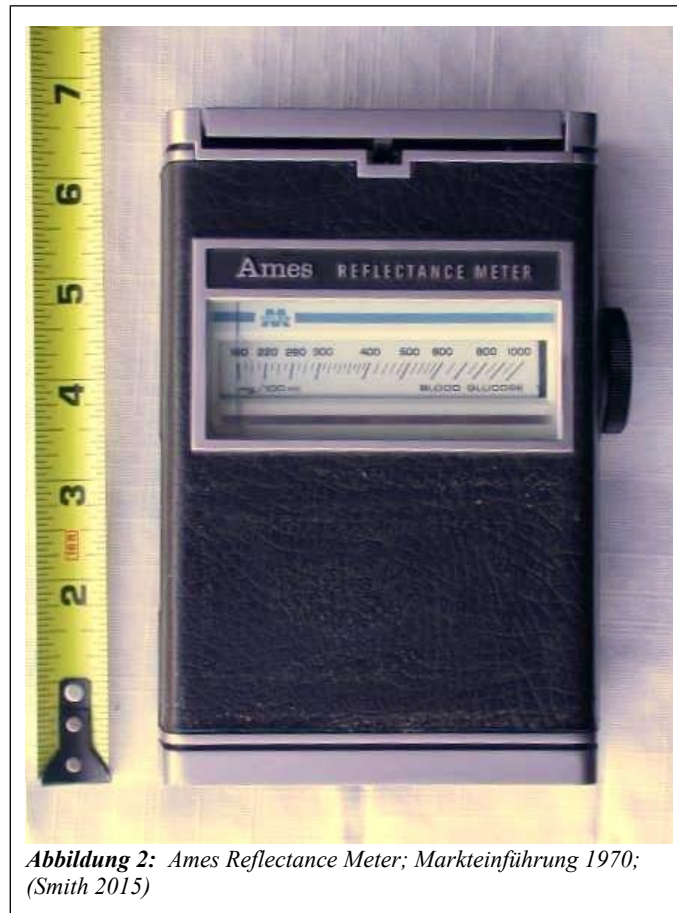


Abbildung 2: Ames Reflectance Meter; Markteinführung 1970; (Smith 2015)

In zwei Studien wurde für den Eytone ein Korrelationskoeffizient von 0,97 (Schersten et al. 1974) bzw. 0,99 (Stewart 1976) ermittelt, was mit den Ergebnissen des A.R.M. vergleichbar war.

Jahre später ermahnte eine Studie, die Hypoglykämien bei Neugeborenen mit dem Eytone ermittelte, jedoch zur Vorsicht, da in diesem Falle die Präzision des Gerätes nicht immer ausreichte (Hay & Osberg 1983). All diese Arbeiten weisen außerdem darauf hin, dass die Schulung der AnwenderInnen von höchster Wichtigkeit ist, um eine möglichst präzise Messung zu gewährleisten (Schersten et al. 1974; Hay & Osberg 1983; Stewart 1976).

1974 führte Boehringer Mannheim sein erstes fotometrisches Glukosemessgerät ein, den "Reflomat" (Clarke & Foster 2012). Dieser verwendete eigene Teststreifen, die im Vergleich zum Dextrostix einen wesentlich kleineren Blutstropfen benötigten, der anschließend nicht abgespült, sondern nur mit einem Wattebausch abgewischt werden musste (Clarke & Foster 2012). Der Reflomat arbeitete wie der Eytone ausschließlich im Netzbetrieb (Webb et al. 1980), wog trotzdem 1kg und war nur für Arztpraxen bestimmt (Dufaitre-Patouraux et al. 2003).

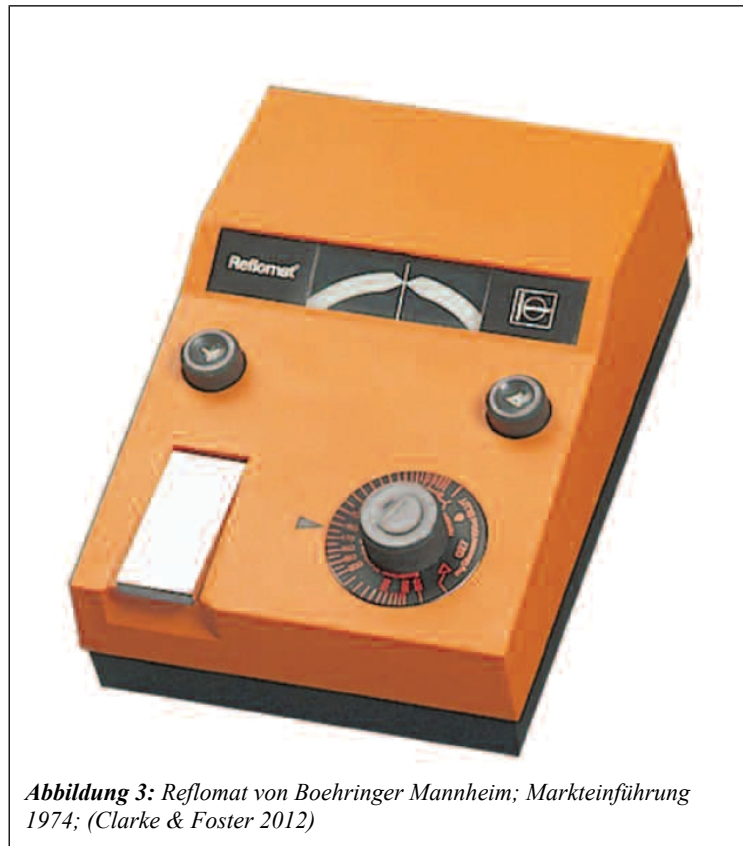


Abbildung 3: Reflomat von Boehringer Mannheim; Markteinführung 1974; (Clarke & Foster 2012)

Mehrere Studien berichteten gute Präzision, Korrelationskoeffizienten von 0,96 (Walford et al. 1978), 0,95 (Willms & Unger 1982) und 0,983 (Sommer & Herbinger 1975) wurden ermittelt. Walford et al. (1978) konnte bei Blutzuckerselbstmessung der PatientInnen mit Hilfe des Reflomat gleichzeitig eine verbesserte glykämische Kontrolle nachweisen obwohl die Selbstmessung zu jener Zeit kaum verbreitet war (Clarke & Foster 2012).

In einer Vergleichsstudie zwischen dem Reflomat, dem Eytone und zwei anderen Geräten zeigte der Reflomat die geringste Abweichung der Messwerte von der Referenzmethode sowie hohe Reproduzierbarkeit (Webb et al. 1980).

Für die TeilnehmerInnen dieser Studie erwies sich jedoch das Ablesen des Displays als schwierig (Webb et al. 1980).

Bemerkenswert ist, dass Boehringer Mannheim 1979 mit dem "Haemo-Glukotest 20-800" nochmals einen rein visuell ablesbaren Teststreifen produzierte (Dufaitre-Patouraux et al. 2003). Dieser erzielte selbst bei visuellem Ablesen sehr präzise Ergebnisse; in einer Untersuchung lagen 88% der Messwerte in sehr guter Korrelation zur Referenzmethode (Kalk et al. 1985). Willms und Unger (1982) ermittelten einen Korrelationskoeffizienten von 0,93 und wiesen darauf hin, dass das Messen mit Reflektometern im Vergleich dazu

keinen Vorteil biete. Vor allem die Ungenauigkeit der Reflektometer bei ausgeprägter Hypo- bzw. Hyperglykämie war hierfür ausschlaggebend (Dufaitre-Patouraux et al. 2003). 1980 führte Ames ein weiteres Reflektometer ein, das "Dextrometer". Dieses verwendete immer noch den Dextrostix-Streifen, konnte sowohl im Netzbetrieb als auch mit Batterie betrieben werden und hatte erstmals eine Digitalanzeige (Clarke & Foster 2012). Das Dextrometer korrelierte gut mit der Referenzmethode ($r=0,95$), jedoch waren die Teststreifen von Boehringer-Mannheim dem Dextrostix aufgrund der besseren Farbstabilität nach wie vor überlegen (Thai et al. 1981). Ende der 70er Jahre stiegen immer mehr Firmen in die Produktion von Blutzuckermesssystemen ein und sorgten für breite Auffächerung in Sachen Technologie, Leistung und Aussehen der Geräte (Clarke & Foster 2012).

2.5 Exponentielle Entwicklung

Die 1980er Jahre waren gekennzeichnet durch stete Verbesserungen in der Handhabbarkeit von Blutzuckermessgeräten. Die Reflektometer wurden kleiner, leichter, einfacher im Gebrauch und oft enthielten sie die Möglichkeit, gemessene Daten zu speichern (Clarke & Foster 2012). Ferner benötigten die Geräte immer weniger Zeit, um die Messungen durchzuführen (Dufaitre-Patouraux et al. 2003). Technisch handelte es sich jedoch bis Ende dieser Dekade noch immer um fotometrische Reflexionsmesser (Clarke & Foster 2012).

Auch die Teststreifen wurden sukzessive verbessert, v.a. die benötigte Blutmenge wurde reduziert (Clarke & Foster 2012).

Die genannten Verbesserungen führten nach und nach zur Verdrängung der Glukosemessung aus dem Urin, die bis in die 1980er Jahre noch weit verbreitet gewesen war (Dufaitre-Patouraux et al. 2003).

Im Überblick werden im Folgenden einige Reflektometer beschrieben, die zu jener Zeit vertrieben wurden:

1981 begann Ames mit dem ersten Modell die Glucometer-Serie (Clarke & Foster 2012). Der "Glucometer I" war ein leichtes, batteriebetriebenes Refloktometer mit Digitalanzeige, das immer noch den Dextrostix verwendete (Clarke & Foster 2012). Neu waren jedoch Alarmsignale bei schwacher Batterie, Teststreifenwechsel, inadäquater Temperatur und zu hohen Blutzuckerwerten (Dufaitre-Patouraux et al. 2003).

Ein Labortest mit drei Geräten zeigte gute Korrelation mit der Referenzmethode ($r=0,95$, $0,96$ und $0,97$), die Autoren qualifizierten das Glucometer I für das Monitoring am Krankenbett (Two laboratory evaluations of the Ames Glucometer. 1982).

Erst 1986 entwickelte Ames einen neuen, zweifarbigen Teststreifen, den Glucostix, der mit dem Glucometer II verwendet wurde (Clarke & Foster 2012). Dieses benötigte für die Messung 50 Sekunden (Schier et al. 1988), zeigte gute Korrelation mit der Referenzmethode ($r=0,967$) und war einfach zu bedienen (Brooks et al. 1986).

Es folgten noch der Glucometer M, der bis zu 300 Messwerte speichern und mit "Glucofacts" (1987), einem Datenverarbeitungssystem gekoppelt werden konnte, sowie der kleinere Glucometer GX, der 1990 auf den Markt kam (Clarke & Foster 2012).

Das Unternehmen Lifescan brachte 1983 den Glucoscan II und 1986 den Glucoscan 2000 auf den Markt (Clarke & Foster 2012). Ersterer bedurfte laut Laus et al. (1984) genaues Befolgen der Gebrauchsanweisung, um präzise Ergebnisse zu erhalten, während der Glucoscan 2000 in einem Vergleich mit einigen anderen Reflektometern als einer der präzisesten Messgeräte bewertet wurde (North et al. 1987).

Eine Neuerung brachte der "OneTouch Meter", der 1987 ebenfalls von Lifescan entwickelt wurde, da dieser ein etwas anderes Funktionsprinzip hatte, als die bisherigen Reflektometer (Clarke & Foster 2012): der Blutstropfen wurde hier auf einen Streifen aufgetragen, der bereits im Gerät steckte und von selbst den 45-Sekunden-Timer der Messung in Gang setzte (Clarke & Foster 2012). Außerdem musste das Blut nicht mehr abgewischt oder -gewaschen werden (Leroux & Desjardins 1988).

All dies trug maßgeblich zur weiteren Automatisierung der Messung bei, die wie oben erwähnt, wichtig für präzise und reproduzierbare Ergebnisse sind (Clarke & Foster 2012).

Trotzdem wurden in einer kleinen Studie 15 von 51 mit dem OneTouch erhobenen Messwerten als inakzeptabel bewertet (Leroux & Desjardins 1988).

Boehringer Mannheim seinerseits brachte 1982 den portablen "Reflocheck" auf den Markt (Clarke & Foster 2012). Dieser war batteriebetrieben, nutzte einen Strichcode zur Kalibrierung und zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von $0,99$ eine exzellente Präzision (Walford et al. 1978).

Zwei Jahre später begann Boehringer Mannheim die "AccuChek"-Serie, die initial in Europa unter dem Namen "Reflolux" vertrieben wurde (Clarke & Foster 2012). Gegenüber dem 1106g schweren Reflomat war mit dem 192g schweren Reflolut eine enorme

Gewichtsreduktion erzielt worden (Dufaitre-Patouraux et al. 2003). Außerdem verwendete dieser die Haemo-Glukotest 20-800R-Streifen, die im Bedarfsfall auch visuell abgelesen werden konnten (Clarke & Foster 2012).

Der AccuChek II (1986) erwies sich dem Glucometer II von Ames als ebenbürtig, er hatte mit 120 Sekunden zwar eine beträchtlich längere Messzeit, die Messungen waren dafür aber ein wenig präziser (Schier et al. 1988).

Gegen Ende der 1980er Jahre passierten zwei Dinge, die den Gebrauch und die Entwicklung neuer Blutzuckermesssysteme maßgeblich beeinflussten (Clarke & Foster 2012): als die Selbstmessung des Blutzuckers mit schätzungsweise 1 Million PatientInnen in den USA bereits stark zugenommen hatte, legte die American Diabetes Association einen Grenzwert von 15% fest, um wieviel eine reflektometrische Messung maximal von der Referenzmethode abweichen durfte (American Diabetes Association 1987). Eine größere Abweichung ist jedoch nicht immer ein rein technisches Problem, sondern oft der falschen Handhabung, beispielsweise falsches Auftragen des Blutstropfens, schlechtes Timing oder fehlerhaftes Abwischen des Streifens geschuldet (American Diabetes Association 1987). Damit wurde erneut auf die von der messenden Person abhängigen Arbeitsschritte als Fehlerquelle verwiesen.

Ein zweites wichtiges Ereignis war die Einführung der speziell für Blutzuckermesssysteme gedachten Error-Grid-Analyse durch Clarke et al. (1987), die neben reiner statistischer Präzision der Geräte auch die klinische Relevanz hinsichtlich Entscheidungen und Fehlentscheidungen bei der Umsetzung in die Behandlung erfasste. Diese klinische Komponente hatte den etablierten Testverfahren bislang gefehlt (siehe auch 4.4) (Clarke et al. 1987).

2.6 Biosensor-Technik

Mitte der 1980er Jahre entstand das erste Blutzuckermessgerät, das sich eine neue Messtechnik zunutze machte: die elektrochemische Messung mittels Biosensoren (Clarke & Foster 2012).

Grundsätzlich besteht ein Biosensor aus einer Elektrode, deren Oberfläche mit biologischem Material wie DNA, Antikörpern oder in diesem Fall Enzymen beschichtet ist (Clarke & Foster 2012). Katalysiert das Enzym Glukose-Oxidase die Oxidation von Glukose, werden Elektronen frei, die an der Oberfläche der Elektrode als elektrisches

Signal gemessen werden können (Wang et al. 2014).

Das Messgerät "ExacTech" (1987) der Firma MediSense, erhältlich als Lesegerät in Kreditkartengröße oder in Stiftform (Wang et al. 2014), war das erste dieser Art (Clarke & Foster 2012). Der Teststreifen enthielt das Enzym Glukose-Oxidase und Ferrocen als Elektronenakzeptor (Dufaitre-Patouraux et al. 2003). Die Verwendung von Ferrocen war entscheidend, da die elektrochemische Messung bereits 1973 erarbeitet wurde, jedoch mit Verwendung von Sauerstoff statt Ferrocen. Die Glukosemessung war damit aber zu abhängig von der Sauerstoffkonzentration und deren Schwankungen (Clarke & Foster 2012). Außerdem war für die präzise Messung des entstandenen Wasserstoffperoxids eine hohe Spannung von Nöten (Dufaitre-Patouraux et al. 2003).

Ferrocen hingegen wird durch die Reaktion mit Glukose-Oxidase reduziert und an der Elektrode reoxidiert. Die dadurch freigewordenen Elektronen produzieren das elektrische Signal (Yoo & Lee 2010). Dieser Aufbau ist als zweite Generation der Biosensoren bekannt (Clarke & Foster 2012).

Der ExacTech zeigte zufriedenstellende Genauigkeit und Reproduktivität der Messergebnisse in der Error-Grid-Analyse, über 90% der Ergebnisse lagen in der A-Zone, d.h. weichen um maximal 20% von der Referenzmethode ab und gelten als klinisch akkurat (Yoo & Lee 2010). Auch die anderen großen Herstellerfirmen entwarfen alsbald Geräte mit amperimetrischer Biosensor-Technik (Ross et al. 1990).

Diese elektrochemisch arbeitende Messmethode bietet gegenüber den Reflektometern einige grundsätzliche Vorteile:

Die benötigte Blutmenge ist geringer, die Messung schneller und präziser, sowie die Handhabung einfacher und weniger fehleranfällig (Clarke & Foster 2012).

Die Biosensor-Geräte erfuhren während der 1990er Jahre noch Modifikationen. Der "One Touch Ultra" von Lifescan etwa besaß Doppelelektroden, eine unterschiedliche Spannung zwischen diesen wurde als "error" angezeigt (Masud 2012). MediSense entwickelte mit "Optium" einen Biosensor-Teststreifen, der mit Glukosedeshydrogenase zusätzlich zur Glukoseoxidase arbeitete (Dufaitre-Patouraux et al. 2003).

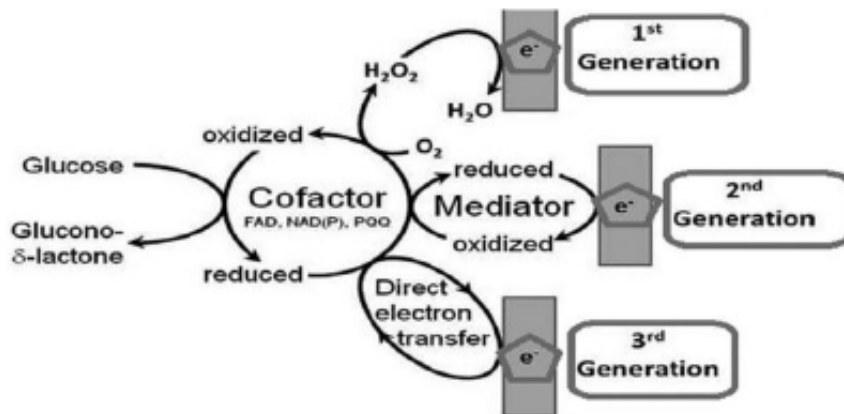


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips der drei Generationen von Biosensoren; (Murugaiyan et al. 2014)

Obwohl auch die Reflektometer der 1990er Jahre zunehmend kleiner und leichter ausfielen und die Handhabbarkeit verbessert wurde, waren sie stets größer und schwerer als die ersten Amperometer, der ExacTech etwa wog lediglich 30g (Dufaitre-Patouraux et al. 2003). Auf dem Markt existierten beide Technologien bis in die 2000er Jahre hinein parallel (Dufaitre-Patouraux et al. 2003).

2.7 Weitere Verbesserungen

Die 1990er und frühen 2000er Jahre waren gekennzeichnet durch rasche Weiterentwicklung der Blutglukosemessgeräte in Sachen Größenreduktion und höherer Benutzerfreundlichkeit (Dufaitre-Patouraux et al. 2003). Außerdem wurde die Dauer der Messungen immer kürzer und die Teststreifen benötigten immer geringere Blutmengen (siehe Tabelle 1) (Clarke & Foster 2012). Ferner wurden Stechhilfen zur möglichst schmerzarmen Blutgewinnung weiterentwickelt (Dufaitre-Patouraux et al. 2003). 1996 setzte die ADA erneut den Soll-Grenzwert für die zulässige Abweichung der Blutzuckermessgeräte von der Referenzmethode auf 5% herab, was viele Herstellerfirmen vor eine große Herausforderung stellte (Clarke & Foster 2012). Denn viele Faktoren wie der Hämatokrit, Interferenz mit Medikamenten, Sauerstoffkonzentration oder Temperatur können nur schwer beeinflusst werden und eine Abweichung von der Referenzmethode bewirken (Clarke & Foster 2012).

Gerät	Firma	Jahr	Technologie	Messzeit	Blutmenge	Gewicht
Reflomat	BM	1976	Fotometrie	120s	18µl	1106g
Glucometer I	Ames	1981	Fotometrie	30s	1 Tropfen	ca. 1000g
Reflolux	BM	1983	Fotometrie	120s	15µl	192g
Glucometer II	Ames	1987	Fotometrie	30s	8µl	200g
Glucoscan	Lifescan	1988	Fotometrie	45s	10µl	174g
ExacTech	MediSense	1987	Elektrochemie	20s	10µl	30g
OneTouch II	Lifescan	1990	Fotometrie	45s	10µl	135g
Glucometer III und -Print	Ames	1991	Fotometrie	30s	8µl	100/233g
Accu-Chek Easy	BM	1993	Fotometrie	30s	10µl	
Glucometer IV	Ames	1994	Fotometrie	30s	4µl	150g
Precision Quid	MediSense	1995	Elektrochemie	20s	3,5µl	40g
Glucometer Esprit 1	Bayer	1997	Elektrochemie	30s	3µl	100g
Glucotrend Premium	BM	1997	Fotometrie	10s	2µl	80g
EuroFlash	Lifescan	1999	Elektrochemie	15s	2,5µl	45g
Glucotrend 2	Roche	1999	Fotometrie	10s	2µl	58g
Optium	Abbott	2000	Elektrochemie	20s/30s*	3,5µl/5µl*	79g
OneTouch Ultra	Lifescan	2001	Elektrochemie	5s	1µl	45g
Ascendia Esprit 2	Bayer	2001	Elektrochemie	28s	3µl	100g
Accu-Chek Active	Roche	2002	Fotometrie	5s	2µl	45g
Softact	Abbott	2002	Elektrochemie	20s	2µl	312g
Free Style Papillon	Disetronic	2002	Elektrochemie/ Fotometrie	5-20s	0,3µl	95g mit Batterie

*Tabella 1: Entwicklung der Blutzuckermessgeräte im Verlauf; * zwei verschiedene Enzymsysteme; modifiziert nach (Dufaitre-Patouraux et al. 2003)*

Bei den etablierten Herstellerfirmen der Geräte kam es ebenfalls zu einem Umbruch, da diese binnen weniger Jahre von anderen Firmen aufgekauft wurden (Tonyushkina & Nichols 2009): zwischen 1995 und 1998 wurde Ames an Bayer (eigentlich bereits 1979), MediSense an Abbott und Boehringer Mannheim an Roche verkauft (Clarke & Foster 2012).

Während Ames (Bayer) die Glucometer-Serie mit dem "Glucometer Elite" (1993), einem Biosensor-Messgerät, fortsetzte, hielt Boehringer Mannheim (Roche) mit dem "Reflolux S" (1991), dem "Accutrend Mini" (1994) und dem "Accutrend Alpha" (1996) länger an der fotometrischen Messung fest (Smith 2015). Erst 1996 entwickelte Roche mit dem "Accu-Chek Advantage" das erste Biosensor-Messgerät (Clarke & Foster 2012).

Weitere Entwicklungen erfuhren die Geräte v.a. bei Speicherung und -verarbeitung

gemessener Daten, allgemeinem Design und speziellen Kundenbedürfnissen, wie z.B. großem Display und hellerer Beleuchtung (Clarke & Foster 2012).

So waren von der Firma Prodigy 2007 gleich 5 Geräte mit Sprachfunktion für sehbehinderte PatientInnen erhältlich, 2011 waren es bereits 13 von unterschiedlichen Firmen (Clarke & Foster 2012).

Die Möglichkeiten der Datenverarbeitung gestalteten sich immer vielfältiger: die Ergebnisse konnten auf unterschiedlichste digitale Speichermedien wie Computer, Spielekonsolen und Smartphones übertragen und grafisch dargestellt werden (Clarke & Foster 2012).

Auch die Anwenderfreundlichkeit wurde weiter entwickelt: Autokalibrierung, farbige Buchsen und automatisches Erkennen einer zu geringen Blutmenge konnte die von der messenden Person abhängigen Arbeitsschritte bzw. Anwendungsfehler nochmals reduzieren (Clarke & Foster 2012).

Im Folgenden werden einige Beispiele genannt (Clarke & Foster 2012):

der "Ascensia Contour Didget" (2009) von Bayer konnte an den Nintendo DS angeschlossen werden, um speziell Kinder mit Diabetes mellitus Typ 1 anzusprechen.

Der "SoftSense" von Abbott (2002) hatte eine integrierte Stechhilfe, die ein Vakuum auf der Haut erzeugt, einsticht und das Blut automatisch in die Messelektrode überführt.

Die "StatStrip" Systeme (2007) der Firma Nova Biomedical reduzierten den Einfluss von Hämatokrit und anderen Störsubstanzen auf die Messung.

"TRUEOne" und "TRUEOne Twist" sind zwei Geräte von Home Diagnostics, die Messgerät und Teststreifenbehälter kombinieren.



2.8 Aktueller Stand und Ausblick

Die Geräte für die konventionelle Blutzuckermessung, die in diesem Kapitel beschrieben wurden, haben heute eine fast standardisierte Größe, Form und Funktionsweise, sind batteriebetrieben, mit zahlreichen nützlichen Funktionen bestückt, während sie sich im Wesentlichen jedoch kaum unterscheiden (Clarke & Foster 2012).

So gut wie alle Geräte arbeiten heute mit der Biosensor-Technologie (Clarke & Foster 2012). Bezüglich der Qualitätskontrolle gilt die neueste ISO-Norm 15197 aus dem Jahr 2013, wonach 95% der Messwerte im Bereich bis 100mg/dl um maximal 15mg/dl (0,83mmol/l), Werte über 100mg/dl maximal um 15% von der Referenzmethode abweichen dürfen (Smith 2015).

Neben dieser etablierten Messmethodik wurden und werden vielfach andere Ansätze erprobt, Glukose nicht-invasiv in anderen Kompartimenten des menschlichen Körpers zu messen. Smith (2015) nennt einige Beispiele für solche Messmethoden: das Unternehmen "Gluco Vista" in Israel versuchte zwischen 2006 und 2009 Glukose mittels Infrarotlicht in den retinalen Blutgefäßen zu messen.

Professor Barbak Parviz von der University of Washington veröffentlichte 2013 die Forschungsarbeit an einer Kontaktlinse, die Glukose elektrochemisch in der Tränenflüssigkeit misst.

Auch Speichel, Atemluft und sogar Veränderungen der menschlichen Stimme wurden oder werden noch auf einen Zusammenhang mit der Blutglukosekonzentration hin untersucht (Ziegert & Alpha 1 Diagnostik 2014).

All diesen nicht-invasiven Methoden fehlt jedoch bisher der entscheidende Durchbruch; sie leiden an zweifelhafter Korrelation, unvollständigem Verständnis der Fehlerquellen und fehlender konsequenter Aufarbeitung von Ergebnissen (Smith 2015).

In der Aufzählung alternativer Methoden der Blutzuckermessung darf die kontinuierliche Glukosemessung (CGM) nicht fehlen. Diese Technik, zwar relativ neu und bezüglich ihres Potenzials noch in den Kinderschuhen (Smith 2015), ist zentral in dieser Arbeit, da der "FreeStyle® Libre" von Abbott dieser minimal invasiven Messmethode zugehörig ist. Daher wird die kontinuierliche Glukosemessung im folgenden Kapitel ausführlich beschrieben.

3 Kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM)

3.1 Definition und Funktionsweise

Unter kontinuierlichem Glukosemonitoring versteht man das Messen der Glukosekonzentration im Körper in kurzen Abständen über eine längere Zeitspanne hinweg. Meist erfolgt die Messung im Unterhautfettgewebe.

Ein derartiges Messsystem besteht für gewöhnlich aus zwei Komponenten (Klonoff 2005):

- Nadelsensor: Dieser wird über die Haut eingestochen und kommt im Subkutangewebe zu liegen. Dort wird die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit gemessen.
- Lesegerät: Der Sensor überträgt die gemessenen Daten kabellos auf ein tragbares Lesegerät, das den PatientInnen die Werte anzeigt.

Die Lebensdauer des Sensors beträgt einige Tage, Messungen erfolgen in wenige Minuten dauernden Abständen (Vashist 2013). Diese Parameter variieren jedoch von Modell zu Modell (siehe Tabelle 2).

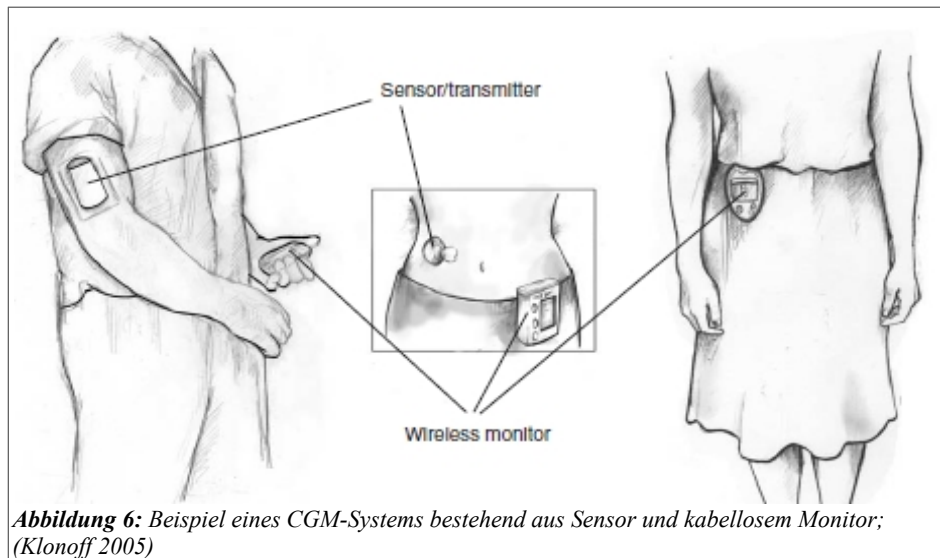
Durch die kontinuierliche Messung kann ein guter Einblick in die Dynamik des Glukosestoffwechsels (Anstieg und Abfall, Reaktion auf Mahlzeiten und Insulindosen) gewonnen und Ursachen von Blutzuckerschwankungen erkennbar gemacht werden (Clarke & Foster 2012).

Zusätzliche Funktionen des Lesegerätes umfassen konfigurierbare Alarme, die durch akustische Signale oder Vibration auf zu hohe oder zu niedrige Glukosekonzentrationen hinweisen (Liebl et al. 2012). Ferner bieten die meisten Lesegeräte eine umfassende Übersicht über den Glukoseverlauf, die sich aus folgenden Anzeigen zusammensetzt (Liebl et al. 2012):

- aktuell gemessene Glukosekonzentration
- grafischer Verlauf der gemessenen Werte über eine bestimmte Zeitspanne (je nach Gerät)
- Trendpfeil, der anzeigt, wie stark und in welche Richtung (fallend, gleichbleibend, steigend) sich die Glukosekonzentration gerade bewegt.

Das erste Gerät, welches kontinuierlich den Glukosegehalt messen konnte, wurde 1967 im Tiermodell präsentiert (Grunberger et al. 2010).

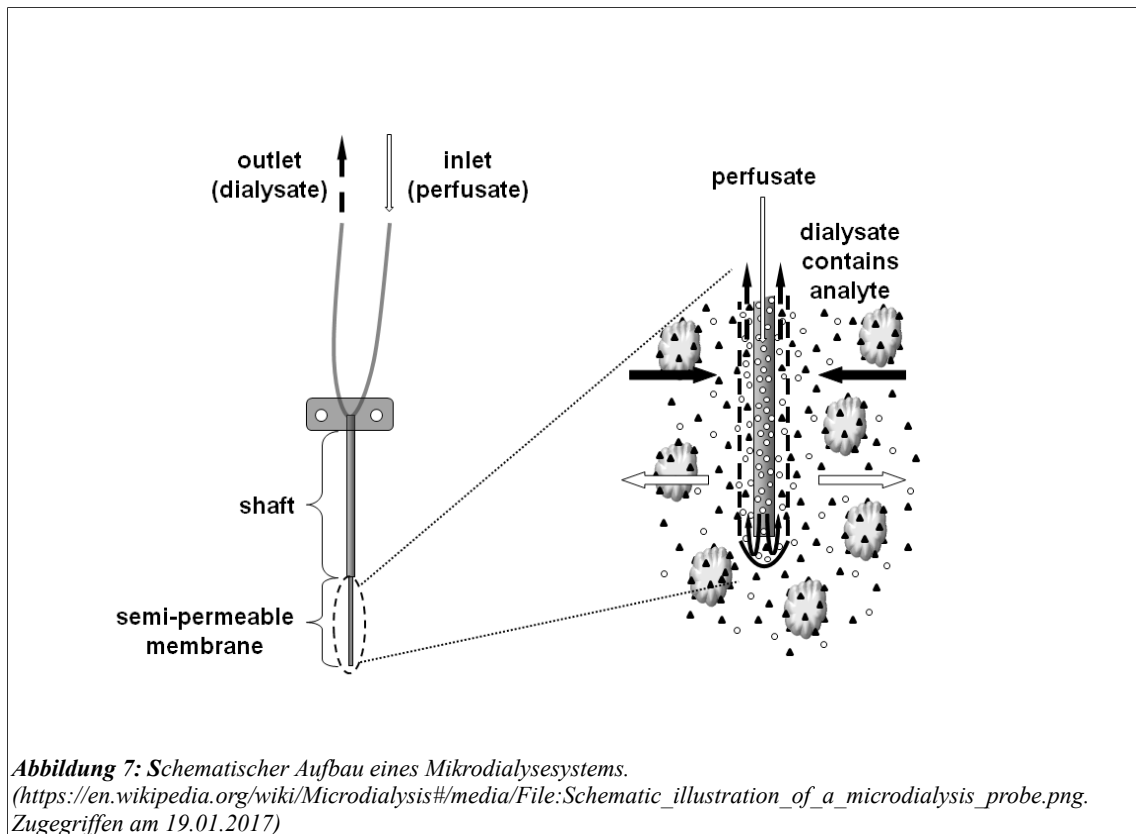
Die Grundidee einer kontinuierlichen Glukosemessung ist also bereits alt, jedoch war das erste kommerzielle Gerät, das "MiniMed continuous glucose monitoring system" erst im Jahr 2000 verfügbar (Rodbard 2016).



Das biochemische Funktionsprinzip der kommerziell verfügbaren CGM-Systeme beruht auf der elektrochemischen Glukosemessung durch Biosensoren (siehe auch 2.6) (Valgimigli et al. 2010). Es wird also primär ein elektrisches Signal gemessen, das der Biosensor aus der Glukosekonzentration im Gewebe erzeugt (Masud 2012).

Dieser Aufbau kann nochmals in zwei Funktionsprinzipien unterteilt werden:

- Nadelenzymelektrode: Der Biosensor liegt direkt im Subkutangewebe und misst ebenda die Glukosekonzentration (Masud 2012). Die meisten kommerziell verfügbaren Systeme verwenden diesen Aufbau (Valgimigli et al. 2010).
- Messzelle + Mikrodialyse: Der Biosensor liegt außerhalb des Körpers und misst die Glukosekonzentration einer Dialysatlösung. Diese fließt zuvor durch die Nadelsonde und reichert sich durch Diffusion mit der Glukose aus dem Interstitium an (Masud 2012).



3.2 Unterschiede zwischen SMBG- und CGM-Systemen

Die CGM-Systeme arbeiten also nach dem gleichen Messprinzip wie die aktuell verwendeten invasiven, diskontinuierlichen Blutzuckermessgeräte. Es gibt jedoch einige bedeutende Unterschiede gegenüber der konventionellen Messung durch Kapillarpunktion, woraus sich diverse Vor- und Nachteile ableiten lassen.

3.2.1 Invasivität

Das CGM wird auch als minimal-invasive Messung der Glukose bezeichnet (Keenan et al. 2009). Es muss zwar, wie oben erwähnt, ein Sensor in das Subkutangewebe gesetzt werden, dieser Sensor hat jedoch eine Lebensdauer von mehreren Tagen (Klonoff 2005). Zusätzlich müssen konventionelle CGM-Geräte zum gegenwärtigen Zeitpunkt aber meist zweimal täglich durch eine invasive Messung aus dem Kapillarblut kalibriert werden (Rodbard 2016).

3.2.2 Time Delay

Bei der kontinuierlichen Glukosemessung im Interstitium zeigen die Messwerte einen "time delay", also eine zeitliche Verzögerung gegenüber gleichzeitig gemessenen Glukosewerten aus dem Kapillarblut, besonders bei schnellen Veränderungen des Glukosespiegels (Buckingham 2008).

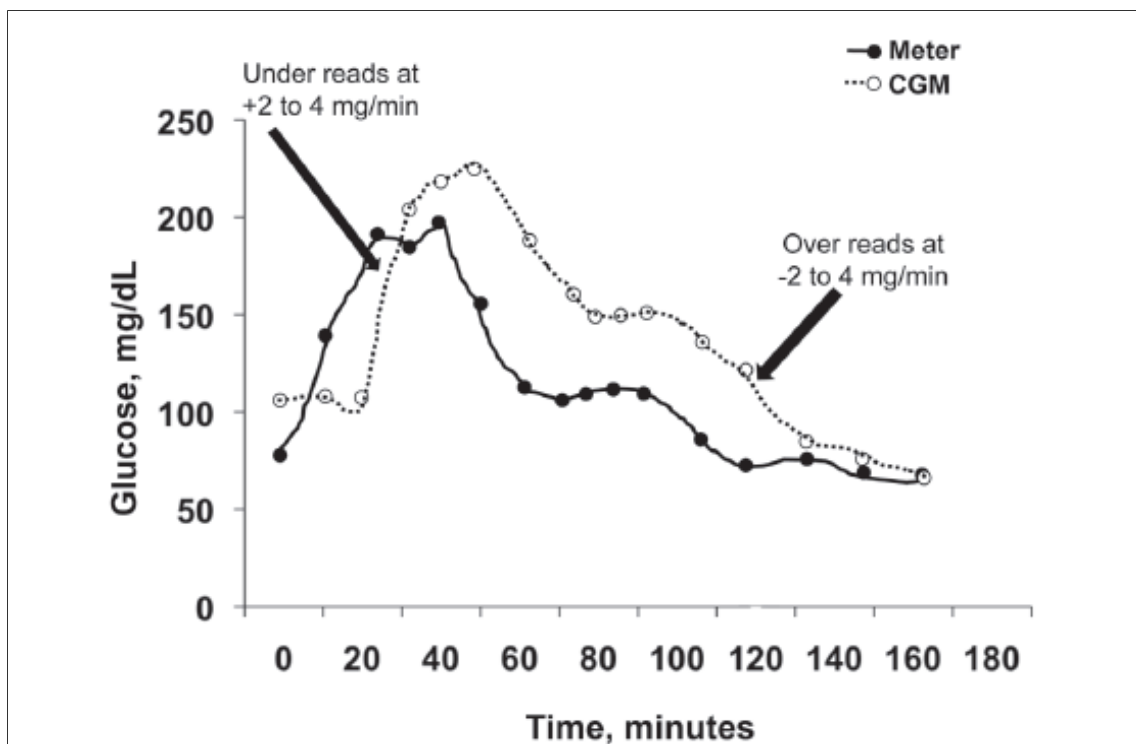


Abbildung 8: Time delay zwischen interstitiellem Glukosesensor (CGM) und kapillärer Blutzuckermessung (Meter), nach Grunberger et al. (2010)

Dieser time delay setzt sich nach Keenan et al. (2009) aus drei bzw. bei Mikrodialysesystemen aus vier Zeitverzögerungen unterschiedlicher Genese zusammen:

- physiologische Verzögerung: Veränderungen der Glukosekonzentration im Interstitium "hinken" dem Kapillarblut grundsätzlich einige Minuten hinterher, unabhängig davon, ob ansteigend oder abfallend. Dies liegt in der Zeit begründet, die Glukosemoleküle benötigen, um von den Kapillaren ins Interstitium zu diffundieren.

Daher ist diese Verzögerung physiologischer Natur und kann durch das Messsystem nicht beeinflusst werden.

- Reaktionszeit: Die elektrochemische Messung selbst benötigt eine enzymatische Reaktion, die eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt.
- Verarbeitungszeit durch Filterung: Das durch den Biosensor gemessene Rohsignal muss durch Filter geglättet werden, um elektrische Störsignale und Artefakte auszublenden. Diese Verarbeitungszeit ist abhängig davon, wie stark das Signal geglättet werden muss.
- Extraktionszeit (nur bei Mikrodialyse): Mikrodialysesysteme erfahren eine vierte Zeitverzögerung durch den Transport des Dialysats. Das Perfusat muss erst in den Katheter hinein und dann als Dialysat wieder heraus zum extrakorporal gelegenen Messpunkt fließen.

Die gesamte Zeitverzögerung des CGM war bei den ersten Systemen mit etwa 15 Minuten noch beträchtlich, konnte aber inzwischen v.a. durch die Verbesserung der Algorithmen, also durch eine schnellere Verarbeitung des elektrischen Rohsignals, auf wenige Minuten verkürzt werden (Rodbard 2016).

Die time delay ist bei stabilen Glukosekonzentrationen ein geringes Problem, ein umso größeres stellt sie allerdings bei starken Butzuckerschwankungen dar (Buckingham 2008):

- bei schnellem Abfallen des Glukosespiegels in die Hypoglykämie kommt eine eventuelle Alarmfunktion verspätet zum Einsatz.
- Erholung des Blutzuckerspiegels nach Hypoglykämien wird vom Sensor verspätet erkannt und somit wird die Hypoglykämie möglicherweise "überbehandelt".

Aufgrund dieser Problematik soll in Fällen starker Schwankungen des Glukosespiegels eine konventionelle Kontrollmessung aus dem Kapillarblut erfolgen (Buckingham 2008).

3.2.3 Genauigkeit

Messungen mit CGM-Geräten sind nicht so exakt wie konventionelle kapilläre Blutzuckermessungen (Buckingham 2008). Das erste kommerzielle CGM-Messsystem, das "MiniMed continuous glucose monitoring system", wies dabei noch eine MARD von fast 20% auf (Gross et al. 2000). Die aktuellen Geräte arbeiten mit MARD-Werten von etwa 10% bereits wesentlich genauer und verbessern sich weiter (Rodbard 2016).

Trotzdem sind einige konventionelle Blutzuckermessgeräte aktuell mit MARD-Werten von ca. 5% noch wesentlich genauer (Zijlstra et al. 2016).

Es muss erwähnt werden, dass die Ungenauigkeit der Messungen stark von der Glukosekonzentration per se, aber auch von der Dynamik abhängt: Starke Schwankungen und Konzentrationen im hypoglykämischen Bereich führen zu ungenaueren Messergebnissen als stabile Glukoseverhältnisse und eu- bis hyperglykämie Werte (Rodbard 2016).

Es sind jedoch auch externe Störfaktoren beschrieben worden, wie die "pressure induced sensor attenuation" (PISA), eine durch Druck reduzierte Sensorgenauigkeit, die v.a. nachts eintritt, wenn der/die AnwenderIn beim Schlafen auf dem Sensor liegt (Baysal et al. 2014). Ferner interferiert die Einnahme von Paracetamol mit bestimmten Sensortechnologien und führt zu verfälschten Messwerten (Maahs et al. 2015).

3.2.4 Datenmenge

Der Hauptunterschied von CGM-Systemen gegenüber Blutzuckermessgeräten ist die Menge an Werten, die gemessen werden. CGM-Systeme messen die Glukosekonzentration (quasi) kontinuierlich, alle ein bis fünf Minuten gibt es einen Messwert (Vashist 2013). Dies generiert eine engmaschige Übersicht des Glukoseverlaufes (Buckingham 2008).

3.2.5 Kosten

Ein weiterer eklatanter Unterschied zwischen konventionellen Blutzuckermesssystemen und CGM-Systemen sind die wesentlich höheren Kosten der kontinuierlichen Glukosemesssysteme, die deren Anwendung durch Privatpersonen bisher am meisten limitiert hat (Vashist 2013).

Diese werden weltweit in der Regel nicht oder nur in Sonderfällen von Krankenversicherungen gedeckt (Rodbard, 2016).

Gerät	Erscheinungsjahr	Kalibrierung	Lebensdauer Sensor	Time-Delay	Genauigkeit (MARD)	Messhäufigkeit
Minimed CGMS Gold®	1999/2000	4/Tag	3 Tage		18,0 % (MAD)	5 min
Dexcom SEVEN® Plus	2009	2/Tag	7 Tage	8 min	16,8%	5 min
Dexcom G4® PLATINUM	2012	2/Tag	7 Tage		13,0%	5 min
Dexcom G5™	2016	2/Tag	7 Tage		9,0%	5 min
FreeStyle® Navigator	2007	nach 1,2, 10, 24 und 72h	5 Tage	12,5 min	12,8%	1 min
FreeStyle® Navigator II		nach 1,2, 10, 24 und 72h	5 Tage		12,3%	1 min
Medtronic Minimed Paradigm® Veo™ (530G)	2009	2/Tag (3-4/Tag empfohlen)	6 Tage		13,6% (FDA) 14,2% (CE)	5 min
Medtronic Ipro® 2 mit Enlite Sensor	2011	2/Tag	3 Tage		11,0%	5 min
Medtronic MiniMed 640G	2015	2/Tag	6 Tage		14,2%	5 min
FreeStyle® Libre Flash Glucose Monitoring System	2013	nicht notwendig	14 Tage	3,1min	11,2%	15 min

Tabella 2: Gerät, Jahr, Kalibrierung, Lebensdauer, time delay, MARD und Messhäufigkeit ausgewählter CGM-Systeme;

[Dexcom Inc. (2013), Abbott Diabetes Care Ltd. (2008), Abbott Diabetes Care Ltd. (2011), Medtronic MiniMed Inc. (2008), Vashist (2013), Bailey et al. (2015), Fonseca et al. (2016), Ji et al. (2016), Gross et al. (2000), Rodbard (2016), Keenan et al. (2009), Grunberger et al. (2010), Munekage et al. (2016), Kovatchev et al. (2009), Medtronic MiniMed Inc. (2014), Masud (2012), Pacelli (2009)]

3.3 Möglichkeiten und Limitationen des kontinuierlichen Glukosemonitorings

3.3.1 Vorteile und Möglichkeiten

Durch die engmaschige Kontrolle der Glukosekonzentration ergeben sich tiefere Einblicke in die Blutzuckerverläufe und gewisse Auslenkungen, v.a. postprandial und nachts, die sich einer punktuell kapillären Messung entziehen, können dargestellt werden (Buckingham 2008). Konkret kann nun schnell erkannt werden, ob eine Hypoglykämie droht, sich eine erhöhte Glukosekonzentration v.a. nach Mahlzeiten entwickelt, die Insulindosis adäquat war oder Kohlenhydrate zugeführt werden müssen (Liebl et al. 2012). Da diese Information den AnwenderInnen in "real-time" zur Verfügung steht (rt-CGM), ermöglicht das eine entsprechende Gegensteuerung (Vigersky 2015).

- glykämische Kontrolle:

Die regelmäßige Verwendung eines rtCGM-Systems kann in einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle resultieren, was von zwei Metaanalysen beschrieben wird: Floyd et al. (2012) sowie Golden et al. (2012) fanden beide eine signifikant größere HbA1c-Reduktion bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1, die ein rt-CGM System verwendeten gegenüber der konventionellen SMBG. Golden et al. (2012) weist darauf hin, dass die HbA1c-Reduktion größer ist, wenn der Sensor > 60% der Zeit verwendet wird. Auch für pädiatrische PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 sowie für PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 kommt eine Metaanalyse zu vergleichbaren Ergebnissen (Poolsup et al. 2013).

- Entgleisungen des Glukosespiegels

Dieselben Metaanalysen untersuchten auch Dauer und Häufigkeit von Entgleisungen der Glukosekonzentrationen (Golden et al. 2012; Floyd et al. 2012). Bezüglich der Häufigkeit von schweren hypoglykämischen Episoden konnte kein signifikanter Unterschied zur SMBG festgestellt werden, wohl aber bezüglich der Dauer der Hypoglykämien. Floyd et al. (2012) fanden eine signifikant kürzere Dauer von Hypo- (75 min/d gegenüber 89min/d) und Hyperglykämien (172min/d gegenüber 217min/d) unter Verwendung von rt-CGM. Eine deutliche Reduktion der Häufigkeit der hypoglykämischen Ereignisse jedoch wird bei Personen mit "unawareness" beschrieben (Choudhary et al. 2013).

- Lebensqualität

Regelmäßige rtCGM-Benutzung resultiert bei erwachsenen PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 in einer Verbesserung der Lebensqualität (Hommel et al. 2014). Jedoch ist der Grad dieser Verbesserung abhängig von der Baseline-Lebensqualität (JDRF-CGM 2010).

Polonsky & Hessler (2013) fanden wahrgenommene Kontrolle des Diabetes, Schutz vor Hypoglykämien sowie zwischenmenschliche Unterstützung als spezifische Faktoren für diese Verbesserung, die Voraussetzungen dafür waren Zufriedenheit mit der Genauigkeit und Handhabung des Messgerätes sowie Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten, die Daten korrekt zu interpretieren.



3.3.2 Limitationen und Nachteile:

Trotz der genannten Vorteile wird die rt-CGM in den USA nur von ca. 21% der erwachsenen PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 regelmäßig eingesetzt, wobei 41% den Gebrauch innerhalb eines Jahres wieder beenden (Wong et al. 2014). Dies hat verschiedene Gründe; die wichtigsten werden im Folgenden betrachtet:

- Integrierbarkeit im klinischen Alltag:

Nur für eine kleine Minderheit an PatientInnen kommt die Verwendung von CGM überhaupt infrage, die Implementierung dieser Technologie in die klinische Routine benötigt aufgrund ihrer Komplexität jedoch eine erkleckliche Menge an Ressourcen, unter anderem Trainingskurse, Software, Fachpersonal und Fortbildungszeit für die involvierten Personen (Rodbard 2016).

- Kosten

Die hohen Kosten von CGM-Systemen tragen hauptsächlich dazu bei, dass sie so selten Anwendung finden (Rodbard 2016). In den meisten Ländern werden Kosten für rt-CGM-Geräte momentan nicht von Krankenversicherungen abgedeckt und dort wo das der Fall ist, gelten starke Einschränkungen für Situationen und PatientInnen (Heinemann & DeVries 2016).

Obwohl es schwierig ist, die genauen Kosten zu beziffern, die dem/der einzelnen PatientIn anfallen (Rodbard 2016), beziffern diese Heinemann & DeVries (2016) auf etwa 3000 – 4000 US\$ pro Jahr bei 5-10 US\$ pro Tag. Dementsprechend stammen Personen, die rt-CGM-Geräte verwenden können, eher aus Haushalten mit höherem Einkommen und privater Krankenversicherung (Wong et al. 2014).

- Notwendigkeit der PatientInnenschulung

Wie in Kapitel 2 bereits beschrieben, hat sich die Genauigkeit der Blutzuckermessungen unter anderem durch die Reduktion der vom Anwender benötigten Arbeitsschritte verbessert. Im Falle der rt-CGM ist die "Schnittstelle Mensch" nun wieder von größerer Bedeutung, betrachtet man die benötigten Arbeitsschritte.

Daher kommt der strukturierten Schulung eine große Bedeutung zu, damit PatientInnen die Vorteile der CGM ausschöpfen können (Liebl et al. 2012).

Neben dem korrekten Einbringen des Sensors, dem Benutzen des Lesegeräts und zusätzlicher Hilfsmittel (Smartphone, Tablet, entsprechende Software) und dem Verhalten im Falle einer Fehlfunktion muss den PatientInnen v.a. die korrekte Interpretation der semikontinuierlichen Messwerte und der Trendpfeile beigebracht werden, um die Information des Geräts in eine angemessene Handlung zu übersetzen (Rodbard 2016).

- Genauigkeit der Messungen

Wie in Kapitel 2.2.2 und 2.2.3 bereits erwähnt gibt es eine time delay, welche ein "Nachhinken" der Glukosewerte aus dem Interstitium bewirkt, sowie eine gewisse Ungenauigkeit der CGM-Systeme, die größer ist, als bei kapillären Messungen.

In einer älteren Pilotstudie beschrieben 21% der Personen diese Ungenauigkeit als alleinigen Grund, ein rt-CGM-System nicht mehr benutzen zu wollen (Ramchandani et al. 2011).

Auch in einer aktuelleren Studie gaben 25% der Personen Bedenken bezüglich der Genauigkeit als Grund an, ein CGM-System nicht mehr verwenden zu wollen (Wong et al. 2014).

Nichtsdestotrotz muss jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, dass die Genauigkeit der CGM-Systeme weiterhin stark zunimmt (Rodbard 2016).

- Unbequeme Benutzung

Ramchandani et al. (2011) ermittelte, dass manche PatientInnen solche Geräte aus verschiedenen Gründen als zu lästig und unkomfortabel empfinden, was in dieser Studie der zweithäufigste Grund (in 36% der Fälle) für das Beenden des rt-CGM war.

Ferner wurde über Hautirritationen und Schmerz beim Einstechen und/oder Verwenden des Gerätes berichtet.

Auch zu häufige Alarmer und insbesondere Fehlalarmer sind ein zu berücksichtigender Faktor (Rodbard 2016).

3.4 Aktueller Stellenwert und Empfehlungen zur Verwendung von CGM

Es wurden bereits diverse Consensus-Statements zum CGM veröffentlicht, die sich mit Fragen der Anwendung, PatientInnengut, Situationen, Versicherung, Schulung etc. befassen (Liebl et al. 2012; Fonseca et al. 2016). Ein aktuelles Positionspapier der American Association of Clinical Endocrinologists und dem American College of Endocrinology gibt dazu evidenzbasiert folgende Empfehlungen ab (Bailey et al. 2016):

- Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1:

CGM wird empfohlen, besonders für PatientInnen mit Episoden schwerer Hypoglykämien, Hypoglykämie-Unawareness und zur Unterstützung bei der Korrektur von Hyperglykämien bei PatientInnen außerhalb des Glukose-Zielbereichs.

Den PatientInnen müssen unbedingt grundlegende Kenntnisse über das Einsetzen des Sensors, Kalibrierung und Dateninterpretation vermittelt werden.

- Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1:
Es wird die selbe Empfehlung wie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 gegeben. Zusätzlich wird gründlichere Schulung und Follow-Up in kürzeren Intervallen empfohlen, um Kinder und Jugendliche besser an das CGM heranzuführen.
- PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Insulin/Sulfonylharnstoff- oder Glinidtherapie:
aufgrund der spärlichen Daten ist die Evidenz bisher unklar. Studien sind im Gange.
- PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit geringem Hypoglykämierisiko:
keine Empfehlung.
- Patientinnen mit Diabetes während der Schwangerschaft:
unklare Datenlage bei schwangeren Frauen mit präexistentem Diabetes. CGM kann in der Schwangerschaft als Unterrichtsmittel eingesetzt werden, um Glukoseprofile zu evaluieren und für die Feinabstimmung der Insulindosis.
Als Ergänzung zur konventionellen SMBG kann CGM v.a. nächtliche Hypo und Hyperglykämien sowie postprandiale Hyperglykämien aufdecken.

Ein Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft empfiehlt den Gebrauch von CGM-Systemen bei folgenden Indikationen (Schütz-Fuhrmann et al. 2016):

Eine retrospektive Analyse (verblindet) kann angewendet werden bei:

- Verdacht auf nächtliche bzw. frühmorgendliche Hypo- oder Hyperglykämien bei PatientInnen mit Diabetes Typ 1 und 2
- Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung
- nicht absenkbarem HbA1c-Wert trotz intensiver Insulintherapie und bestmöglichem SMBG
- Schwangerschaft oder geplanter Schwangerschaft, wenn HbA1c $\geq 6,1\%$ oder wiederholt Hypoglykämien trotz bestmöglicher Insulintherapie
- Stoffwechselstörungen (Glykogenosen, Insulinom, kongenitaler Insulinismus)

- PatientInnen mit zystischer Fibrose i.R. gestörter Glukosetoleranz oder CFRD
- zu Schulungszwecken

Eine therapeutische (i.e. kontinuierliche) Anwendung kann erfolgen bei:

- PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 unter CSII oder funktioneller Insulintherapie, wenn trotz bestmöglicher Therapie kein Absenken des HbA1c-Wertes in den Zielbereich möglich ist
- schweren und/oder nächtlichen Hypoglykämien und Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung
- moderaten Hyperglykämien in speziellen Situationen, z.B. in Schwangerschaft
- PatientInnen mit HbA1c-Wert $< 7\%$, um Hypoglykämien zu vermeiden (bei Nutzung des Systems $\geq 70\%$ der Zeit)
- PatientInnen die über 10 SMBG täglich durchführen müssen; zum Erreichen des individuellen Therapieziels und wenn das CGM zur Reduzierung von SMBG führt (um mindestens 50%)
- Kleinkindern mit schlechter Hypoglykämie-Wahrnehmung und sehr sensibler Reaktion auf Nahrung und Bewegung sowie noch Unvermögen, sich zu artikulieren

Die ÖDG weist darauf hin, dass die Verordnung von CGM-Systemen und Betreuung der PatientInnen von spezialisierten Zentren mit Erfahrung in der Nutzung dieser Systeme übernommen werden sollten. Ferner wird auch die Wichtigkeit der PatientInnenschulung hervorgehoben, um Messergebnisse selbständig interpretieren und in eine angemessene Therapieentscheidung umsetzen zu können. Die infrage kommenden PatientInnen müssen den Sensor dauerhaft tragen und regelmäßig verwenden.

Falls PatientInnen nicht von CGM-Systemen profitieren, soll die Anwendung beendet und wieder durch das ursprüngliche Monitoring ersetzt werden.

4 Das Flash Glucose Monitoring System (FGM) – Ein Subtyp

4.1 Definition und Unterschiede zu CGM-Systemen

Seit Herbst 2014 existiert ein als "Flash Glucose Monitoring System" (FGM) bezeichnetes Messsystem der Firma Abbott in einigen Ländern auf dem europäischen Markt (Heinemann & Freckmann 2015): Es gibt eine CE Kennzeichnung in Deutschland, Österreich, dem Vereinigten Königreich Großbritannien, Frankreich, den Niederlanden, Spanien und Italien (Rodbard 2016). Seit 2016 ist das FGM auch in Australien zugelassen (PR Newswire 2016), sowie inzwischen für Kinder ab 4 Jahren (Finkenauer-Ganz 2016).

Das FGM-System wird vom Hersteller als eigenständige, dritte Kategorie der Glukosemesssysteme positioniert, basiert jedoch auf der Technologie des FreeStyle® Navigator, einem CGM-System der selben Firma (Heinemann & Freckmann 2015). Wie die derzeit gängigen CGM-Messgeräte besteht also auch das FGM-System aus Sensor und Lesegerät und misst die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit elektrochemisch-amperiomertisch (Abbott Diabetes Care Ltd. 2013).

Trotzdem weist das FGM-System einige funktionelle Besonderheiten auf, die es von CGM-Systemen unterscheiden (Bailey et al. 2015):

- Abrufen der Messwerte:

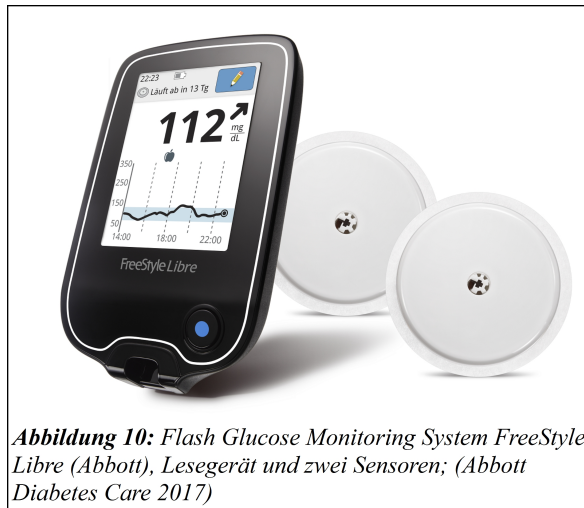
Im Gegensatz zu CGM-Systemen werden die aktuellen Messwerte nicht automatisch im Display angezeigt, sondern müssen aktiv abgerufen werden (Abbott Diabetes Care Ltd. 2013: 107).

- keine Alarmfunktion: Das FGM-System verfügt nicht über die für CGM-Systeme typischen Alarmsignale bei Entgleisungen des Glukosespiegels in Hypo- oder Hyperglykämie (Thabit et al. 2016).

Die spezifischen Unterschiede zwischen dem FGM-Gerät und anderen CGM-Geräten zeigt Tabelle 2.

4.2 Das Abbott "FreeStyle® Libre"-System (vgl. FreeStyle Libre Benutzerhandbuch; Abbott Diabetes Care Ltd. 2013)

Das einzige als FGM bezeichnete System, das derzeit kommerziell erhältlich ist, ist das Gerät "FreeStyle® Libre" (FSL) der Firma Abbott (Bolinder et al., 2016). Da dieses im experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit zur Anwendung kommt, soll dessen Funktionsweise hier ausführlich dargestellt werden:



4.2.1 Technische Beschreibung des Geräts

Das Messsystem besteht aus zwei Hauptkomponenten: einem Lesegerät sowie einem Einwegsensoren, der alle 14 Tage gewechselt werden muss.

Der Sensor hat einen Durchmesser von 35mm, ist 5mm hoch bei einem Gewicht von 5g. An der zum Körper gewandten Seite befindet sich eine Klebefolie, die den Sensor an der Haut befestigt und im Zentrum eine kleine, flexible Sensornadel, die im Interstitium der Haut zu liegen kommt.

Er wird durch die PatientInnen selbst auf die Rückseite des Oberarms mit einer Applikationshilfe angebracht. Nach dem Starten eines neuen Sensors mit Hilfe des Lesegeräts zeigt dieser nach 60 Minuten den ersten Glukosewert an.

Der Messbereich für die interstitielle Glukose liegt zwischen 40 und 500mg/dl. Der Sensor kann 14 Tage lang verwendet werden, danach stellt er automatisch die Funktion ein und muss ersetzt werden.

Das Datenspeichervolumen des Sensorkörpers ist auf acht Stunden begrenzt (bei automatischer Speicherung des Glukosewertes alle 15 Minuten). Somit muss der Sensor

für eine vollständige Blutzuckerverlaufskurve wenigstens alle 8 Stunden abgelesen werden, um die gespeicherten Daten vollständig auf das Lesegerät zu übertragen. Der minimale Zeitabstand, in dem der Sensor gescannt werden kann und ein neuer Wert verfügbar ist, beträgt 3 Minuten.

Das Lesegerät ist mit den Maßen 95mm x 60mm x 16mm und 65g ein wenig größer und schwerer als aktuell verfügbare Blutzucker-Messgeräte. Ein Lithium-Ionen-Akku liefert Strom für bis zu eine Woche, die Speicherkapazität umfasst 90 Tagesverläufe. Danach werden alte Daten zugunsten neuer automatisch überschrieben. Mittels Micro-USB-Kabel lassen sich die Daten auf einen Computer übertragen und durch eine spezielle Software grafisch darstellen.

Eine zusätzliche Funktion ist die Möglichkeit zur konventionellen Blutglukose- und Blutketonmessung (mit FreeStyle Precision® oder FreeStyle Optium® sowie Blutketon-Teststreifen mit Medisense Kontrolllösung).

Anmerkung: Die Geräte werden länderspezifisch vorprogrammiert ausgeliefert, was evtl. Einfluss auf die Einheit der angezeigten Werte nimmt. Der Glukosespiegel zum Beispiel kann in mg/dl oder in mmol/l angezeigt werden.

Dies kann zum Teil durch den Anwender nach Wunsch eingestellt werden.

4.2.2 Funktionen des Lesegeräts

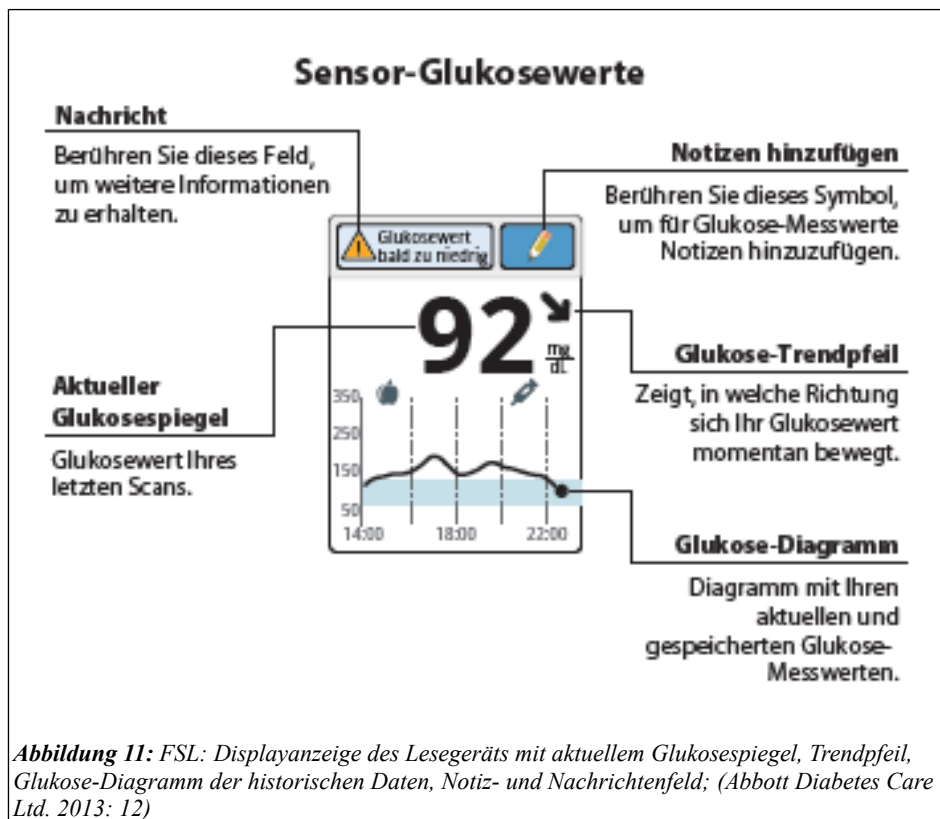
Display:

Der Sensor wird mit dem Lesegerät gescannt, indem dieses in einem Abstand von 1-4 cm über den Sensor gehalten wird. Der Sensor sendet nun die gespeicherten Daten an das Lesegerät, welches im Display folgendes anzeigt:

- **die aktuell gemessene Glukosekonzentration im Interstitium (in mg/dl oder mmol/l):**
gemessene Werte zwischen 40mg/dl und 500mg/dl werden als Zahl angezeigt, höhere oder niedrigere Werte als **HI** (> 500mg/dl) bzw. **LO** (< 40mg/dl).
- **einen Trendpfeil, welcher die aktuelle Dynamik widerspiegelt**
- **den Glukoseverlauf als Kurve mit farblich markiertem Glukose-Zielbereich (individuell einstellbar)**
- **ein Stiftsymbol, das es ermöglicht, Anmerkungen einzutragen**

- ein Warnzeichen, das auf zu niedrige (< 70mg/dl) oder zu hohe (> 240mg/dl) Glukosekonzentration hinweist
- eventuell zusätzliche Meldungen (z.B. voraussichtliches Ausscheren der Glukosekonzentration aus dem Zielbereich in wenigen Minuten)

Fehlermeldungen werden beim FreeStyle Libre im Display als Code angezeigt (E-1 – E-9), deren Bedeutung man im Handbuch nachlesen muss.








	Glukosewert steigt rasch (mehr als 2 mg/dL pro Minute)
	Glukosewert steigt (zwischen 1 und 2 mg/dL pro Minute)
	Glukosewert ändert sich langsam (weniger als 1 mg/dL pro Minute)
	Glukosewert fällt (zwischen 1 und 2 mg/dL pro Minute)
	Glukosewert fällt rasch (mehr als 2 mg/dL pro Minute)

Abbildung 12: FSL: Trendpfeile und Bedeutung; (Abbott Diabetes Care Ltd., 2013:26)



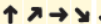


















Symbol	Bedeutung	Symbol	Bedeutung
	Aktiver Sensor		Blutzucker- oder Ketontest
	Aktueller Trend Ihres Glukosewerts. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt <i>Testen des Glukosespiegels</i>		Einstellungen
	Vorsicht		Testergebnis mit Kontrolllösung
	Vorherigen/nächsten Bildschirm anzeigen		Rechner für schnell wirkendes Insulin
	Notizen		Nähere Informationen zur empfohlenen Dosis
	Weitere Informationen zu Notizen hinzufügen		Geschätztes schnell wirkendes Insulin im Körper
	Lebensmittelsymbol		Akku fast leer
	Symbol für schnell wirkendes Insulin		Akku lädt
	Hinweis auf Änderung der Uhrzeit		Sensor zu kalt
	Erinnerungen		Sensor zu warm
			Glukose-Messwert aufgezeichnet (nur im verblindeten Modus)

Abbildung 13: FSL: verwendete Symbolik des Lesegeräts; (Abbott Diabetes Care Ltd., 2013: 1-2)

4.2.3 Datenauswertung

Die gescannten Daten können nicht nur auf einem Computer, sondern auch auf dem Gerät selbst eingesehen werden:

- **Protokoll:** Enthält alle Scans über 90 Tage in chronologischer Reihenfolge (mit Datum, Uhrzeit, Glukosespiegel, Trendpfeil und ggf. Notizen)
- **Tagesdiagramm:** Zeigt alle einem Tag zugehörigen Scans als Verlaufskurve an (mit Datum, Uhrzeit, Zielbereich, Notizen, Mahlzeiten und eingegebenen Insulindosen)

- **weitere Optionen:** (für 7-, 14-, 30-, oder 90-tägigen Zeitraum)
- **Durchschnittsglukosewert:** im gesamten Zeitintervall sowie in vier 6-stündigen Intervallen der jeweiligen Tage
- **Tagesmuster:** Median der Blutzuckerwerte über einen "typischen" Tag hinweg sowie grau schattiert die 10. und 90. Perzentile
- **Zeit im Zielbereich:** Prozentsatz der Zeit, die der Blutzucker im Zielbereich (80-140mg/dl), bzw. zu hoch oder zu niedrig war
- **Ereignisse mit niedrigem Glukosewert:** ist definiert als Glukosewert unter 70mg/dl für > 15 Minuten. Angezeigt werden die Gesamtzahl der Ereignisse sowie aufgeteilt in vier 6-Stunden Abschnitte
- **Vollständigkeit:** Erfasste Sensordaten in % sowie durchschnittliche Anzahl an Scans pro Tag

4.2.4 Weitere Funktionen

Rechner für schnell wirksames Insulin

Eine zusätzliche Funktion ist der Rechner für schnellwirksames Insulin, ein so genannter Bolusrechner. Dieses Programm muss von medizinischem Fachpersonal mit Hilfe eines Codes eingeschaltet werden und ermöglicht eine Empfehlung der zu spritzenden Dosis schnellwirksamen Insulins.

Dazu muss der Blutzucker durch Fingerstich gemessen werden und anschließend Detailinformationen u.a. zum bisherigen gespritzten Insulin angegeben werden. Daraus wird die empfohlene Insulindosis berechnet, die gespritzt werden sollte. Man kann sich Detailinformationen anzeigen lassen, aus denen hervorgeht, wie sich die errechnete Dosis zusammensetzt. Einkalkuliert werden hier der aktuelle Blutzuckerspiegel, Mahlzeiten, und noch vorhandenes Insulin im Körper. Diese Empfehlung kann durch den /die AnwenderIn manuell korrigiert werden.

Die Verwendung des Rechners setzt eine invasive Blutzuckermessung innerhalb der letzten 15 Minuten voraus. Bei einem Blutzuckerspiegel von < 60mg/dl kann der Bolusrechner nicht verwendet werden.

Funktionen für medizinisches Fachpersonal

Einige Funktionen sind nur durch das betreuende medizinische Fachpersonal einzustellen

oder anzuwenden, da diese durch einen Code geschützt sind. Dazu zählen:

- Konfiguration des Insulinrechners: muss durch Fachpersonal konfiguriert und aktiviert werden, ehe es vom Patienten/ von der Patientin angewendet werden kann.
- Zurücksetzen des Systems: stellt alle Funktionen auf die Werkseinstellung zurück.
- Verblindungsmodus: für Studienzwecke können Sensor und Lesegerät ganz normal Scandaten sammeln und speichern, ohne diese den PatientInnen anzuzeigen (weder Einzeldaten noch Protokolle).
- Dosierschritte für Insulin: können zwischen 0,5 I.E. und 1,0 I.E. geändert werden.

4.3 Performance und bisherige Datenlage

Das FGM-System ist vom Hersteller dafür konzipiert, die invasive kapilläre Blutzuckermessung außer in Ausnahmefällen grundsätzlich ersetzen zu können (AGDT 2016).

Diese Ausnahmen, bei denen trotz Sensorscan eine kapilläre Blutzuckermessung erfolgen muss, sind laut Benutzerhandbuch folgende (Abbott Diabetes Care Ltd. 2013:3):

- Phasen mit rasch bzw. stark schwankendem Glukosespiegel
- zur Bestätigung einer vom Sensor berichteten Hypoglykämie oder drohenden Hypoglykämie
- wahrgenommene Symptome stimmen nicht mit dem gescannten Messwert überein

Der Grund für diese Nachmessungen sind einerseits der in Kapitel 3.2.2 beschriebene time delay als auch die generelle geringere Präzision von CGM- und FGM- Systemen gegenüber Blutzuckermessgeräten (siehe 3.2.3).

Zur Genauigkeit des FSL gibt es verschiedene Studien: einer größeren Untersuchung (72 PatientInnen über 14 Tage) zufolge zeigt das Gerät eine gute Präzision mit einer MARD von 11,4% gegenüber der Blutzuckermessung als Referenz, 86,7% des Messwerte lagen in der Error-Grid-Zone A (Bailey et al. 2015).

Zwei kleinere Studien berichten von höheren MARD-Werten mit 16,6% (Bonora et al. 2016), sowie 13,2% (Mader et al. 2016).

Alle drei Untersuchungen weisen indes darauf hin, dass die Genauigkeit im hypoglykämischen Bereich geringer ist (Mader et al. 2016; Bonora et al. 2016; Bailey et al. 2015). Ferner berichten Bonora et al. (2016) von einer signifikant geringeren Präzision

des FSL in den letzten 4 Tagen des Sensorgebrauchs, also den Tagen 11-14.

Nichtsdestotrotz liegt die Präzision des FSL im Bereich von CGM-Geräten derselben Generation (Bonora et al. 2016).

Außerdem scheint die FGM-Technologie durch ihre Eigenheiten gewisse Vorteile zu bieten.

In einer aktuellen, multizentrischen Studie konnte im Vergleich FGM gegenüber SMBG folgendes gezeigt werden (Bolinder et al. 2016):

- Reduktion der Hypoglykämien: Die Zeit im hypoglykämischen Bereich konnte nach 6 Monaten Anwendung um 38% von durchschnittlich 3,38 h auf 2,03 h gesenkt werden (wie auch bei CGM-Systemen bereits bekannt, siehe 3.3.1). Zusätzlich jedoch verringerte sich auch die Zahl der hypoglykämischen Ereignisse. Die Zeit im hypoglykämischen Bereich verringerte sich sofort nach Gebrauch des Systems.
- Reduktion der Hyperglykämien: Die Verringerung von hypoglykämischen Situationen ist nicht als Verschiebung hin zum hyperglykämischen Pol zu verstehen, sondern vielmehr als Glättung der Glukosekonzentrationsschwankungen, da ebenso die hyperglykämische Zeit verringert war (bei gleichbleibendem HbA1c).
- PatientInnenzufriedenheit: Die Zufriedenheit mit der Diabetestherapie (i.e. FGM) war in der Interventionsgruppe signifikant erhöht, in der per-protocol Analyse auch die diabetesspezifische Lebensqualität.
- Reduktion der kapillären Blutzuckermessungen: Da beim FGM-System die zwölfstündige Kalibrierung entfällt, wurden in der Interventionsgruppe nur 0,5 (\pm 0,7) kapilläre Blutzuckermessungen pro Tag durchgeführt gegenüber 5,5 (\pm 2,0) in der Kontrollgruppe.

Das FGM-System "FreeStyle® Libre" und das CGM-System "Dexcom 5" sind bisher die einzigen beiden Systeme (Stand Januar 2016), deren Messdaten für eine Therapieentscheidung, insbesondere der Ermittlung benötigter Insulindosen, zugelassen

sind (AGDT 2016).

Laut der AG Diabetes & Technologie der deutschen Diabetes Gesellschaft (2016) ist die Grundlage dieser Zulassung aus verschiedenen Gründen jedoch noch etwas unklar, da noch keine ISO-Normen für CGM und FGM existieren, welche die erforderliche Präzision solcher Geräte festlegen. Einer Modellberechnung von Kovatchev et al. (2015) zufolge wäre eine MARD von $\leq 10\%$ erforderlich, um die Insulindosis sicher auf Grundlage von CGM-Daten entscheiden zu können. Diese MARD wird zumindest vom FSL mit 11,4% knapp überschritten (Bailey et al. 2015).

Somit mahnt die AGDT (2015) zur Vorsicht bei der FGM- und CGM-basierten Therapieentscheidung und weist auf die Wichtigkeit von genauer Schulung sowie auf das notwendige Mitführen von Blutzuckermessgerät und Teststreifen hin.

Seit September 2016 übernehmen die Sozialversicherungsträger in Österreich die Kosten für das FSL-System für PatientInnen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mit Basis Bolus Therapie oder Insulinpumpentherapie unter der Voraussetzung einer stattgefundenen Einschulung in die Anwendung des FSL (Abbott Diabetes Care Österreich 2016).

4.4 Exkurs: mathematische Instrumente zur Bestimmung der Genauigkeit von Glukosemesssystemen

Um zu ermitteln und zu beurteilen, wie genau Blutzucker- und kontinuierliche Glukosemesssysteme tatsächlich messen, wurden und werden verschiedene mathematische Maße berechnet. Die wichtigsten sollen im Folgenden kurz dargestellt werden:

4.4.1 Korrelationskoeffizient nach Pearson (Weiß 2010)

In meist älteren Studien über Glukosemesssysteme diente der Korrelationskoeffizient nach Pearson als Maß für die Genauigkeit (siehe 2.4 und 2.5).

Als normiertes, dimensionsloses Maß quantifiziert dieser Koeffizient einen linearen Zusammenhang. Zur Berechnung wird die Kovarianz durch das Produkt der jeweiligen Standardabweichungen beider Merkmale geteilt:

$$r = \frac{S_{xy}}{S_x \cdot S_y}$$

r kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Ist r positiv spricht das für einen gleichnamigen Zusammenhang, r ist negativ bei gegensinnigem Zusammenhang. Je näher

r bei -1 oder +1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang, je näher r bei 0 liegt, desto schwächer ist dieser.

Im Fall von Blutzuckermessgeräten würde sich der Korrelationskoeffizient also umso näher an +1 heranbewegen, je genauer die Werte des untersuchten Messgerätes mit der Referenzmethode übereinstimmen.

Bei Verwendung für diesen Zweck ist jedoch Vorsicht geboten, da der Korrelationskoeffizient einerseits nichts über Kausalität aussagen kann, andererseits empfindlich auf Ausreißer reagiert, die den Wert von r verfälschen können. Daher reicht ein hoher Korrelationskoeffizient allein nicht aus, um als Beleg für das Übereinstimmen zweier Messmethoden zu gelten.

4.4.2 MARD: Mean Absolute Relative Difference (Reiterer et al. 2017):

Die Mean Absolute Relative Difference (MARD) ist ein häufig verwendetes statistisches Mittel, um die Genauigkeit von Blutzuckermessgeräten, insbesondere CGM-Geräten gegenüber einer Referenzmethode zu bestimmen. Zunächst berechnet man die Absolute Relative Difference (ARD) jedes einzelnen Messwertepaares. Das Ergebnis spiegelt die prozentuale Abweichung des untersuchten Messgerätes gegenüber der Referenzmessung des jeweiligen Wertepaars wider.

y_{CGM} : Messwert des untersuchten Gerätes

y_{ref} : Messwert der Referenzmethode

t_k : Zeitpunkt der Messungen

$$ARD_k = 100\% \cdot \frac{|y_{CGM}(t_k) - y_{ref}(t_k)|}{y_{ref}(t_k)}$$

Für den MARD-Wert wird nun der Mittelwert aus allen ARD-Werten gebildet:

$$MARD = \frac{1}{N_{ref}} \sum_{k=1}^{N_{ref}} ARD_k$$

MARD liefert also die über alle Zeitpunkte gemittelte prozentuale Abweichung des zu untersuchenden Messgerätes gegenüber der Referenzmethode.

Beliebt ist MARD wegen der simplen Berechnung und des in manchen Fällen guten Überblicks über die Genauigkeit des Messgerätes.

Jedoch ist der MARD-Wert als Maß für die Genauigkeit von Blutzuckermessgeräten immer kritisch zu betrachten, da das Studiendesign starken Einfluss auf dessen Zuverlässigkeit nimmt.

Einerseits hängt die MARD als Durchschnittswert immer von der Anzahl der Stichproben und andererseits von der Präzision der Referenzmethode maßgeblich ab.

4.4.3 PARD: Precision Absolute Relative Difference (Obermaier et al. 2013):

Die Precision absolute relative difference (PARD) wurde speziell für CGM-Systeme erdacht. Dieser Wert vergleicht die Wertepaare von zwei CGM-Systemen im selben Individuum. Die Differenz der Messwerte der beiden CGM-Systeme wird durch den Mittelwert geteilt. Der PARD-Wert wird in Prozent angegeben.

$$PARD = 100 \frac{y_{CGM1} - y_{CGM2}}{(y_{CGM1} + y_{CGM2})/2}$$

Analog zum MARD-Wert kann von den PARD-Werten aller Wertepaare ebenso der Mittelwert gebildet werden.

PARD kann zwar keine Aussage über die Präzision eines CGM-Systems gegenüber einer Referenzmethode machen, jedoch kann sie als Zusatz zu MARD-Berechnungen wertvolle Hinweise bezüglich der Übereinstimmung der beiden CGM-Systeme liefern.

Im Falle von PISA (siehe 3.2.3) beispielsweise kann die Genauigkeit des CGM-Sensors durch Gewebekompression in Folge nächtlichen Liegens auf der Stelle, an der der Sensor platziert wurde, abnehmen. Während der MARD-Wert (Verhältnis CGM 1 zu Referenzmethode) in einem solchen Fall steigen und "Ungenauigkeit" melden würde, würde ebenfalls der PARD-Wert ansteigen, da CGM-Gerät 2 an einer anderen Insertionsstelle nicht durch PISA beeinträchtigt wird und sich die Werte zu CGM 1 stark unterscheiden beginnen (Verhältnis CGM 1 zu CGM 2).

So kann PARD derartige Fehlerquellen erkennen, Abweichungen von CGM-Systemen zur Referenzmethode differenzieren und die Interpretation von MARD-Werten unterstützen. Daher wird sie als Ergänzung zu diesem empfohlen, wenn das Studiendesign (zwei CGM-Systeme parallel) es zulässt.

4.4.4 Error Grid Analyse (EGA) nach Clarke

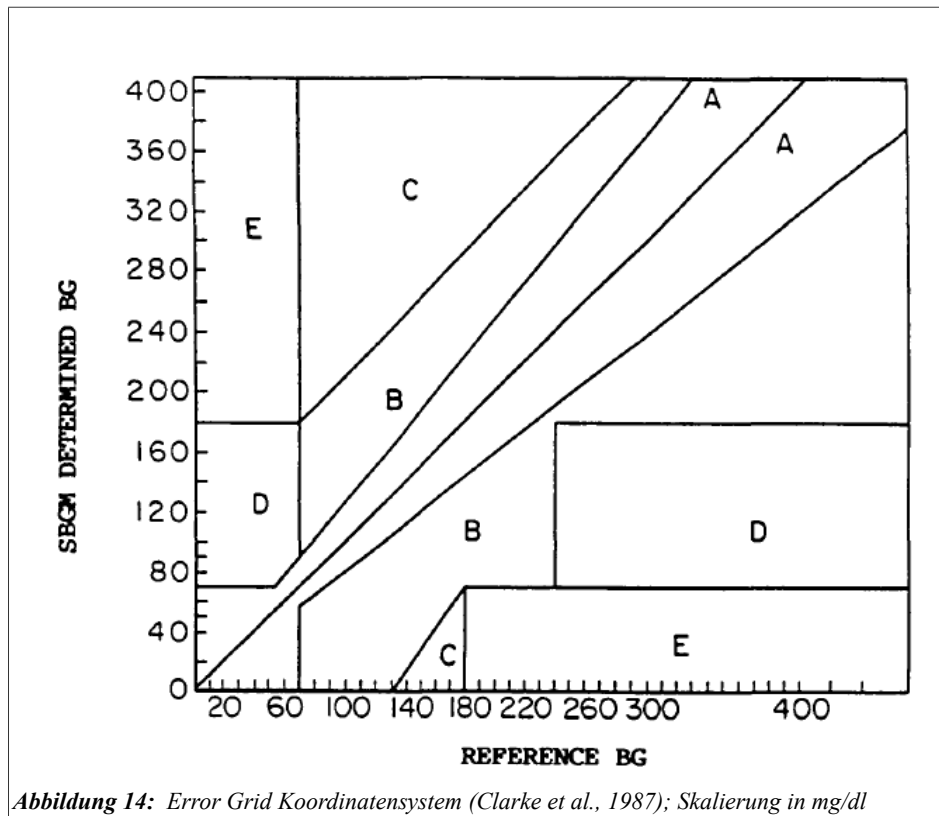
1987 entwickelten Clarke und Kollegen mit der Error Grid Analyse ein Instrument, das neben der Präzision der Messwerte von Blutzuckermessgeräten als solches auch auf die klinische Relevanz hinsichtlich konsekutiven richtigen und falschen therapeutischen Entscheidungen eingehen sollte.

Dieses stellt sich folgendermaßen dar (Clarke et al. 1987):

In einem Koordinatensystem entspricht die y-Achse den gemessenen Werten des untersuchten Gerätes, die x-Achse den Werten der Referenzmethode. Das Koordinatensystem wird zusätzlich in fünf Zonen von A bis E mit folgender Bedeutung eingeteilt:

- Zone A: Die Werte in dieser Zone weichen $\leq 20\%$ vom Referenzwert ab oder sind im hypoglykämischen Bereich $< 70\text{mg/dl}$. In Zone A wird die Messung als so präzise gewertet, dass sie zu richtigen therapeutischen Entscheidungen führt.
- Zone B: Die Werte weichen $> 20\%$ vom Referenzwert ab, führen jedoch zu keiner falschen Therapieentscheidung oder zumindest zu keiner Therapieentscheidung, die die PatientInnen gefährdet.
- Zone C: Werte in dieser Zone führen zur Überbehandlung von Glukosewerten im akzeptablen Bereich sodass der Zuckerspiegel in weiterer Folge $> 180\text{mg/dl}$ ansteigt oder $< 70\text{mg/dl}$ abfällt.
- Zone D: Das überprüfte Messgerät zeigt in dieser Zone Werte im Zielbereich an (von Clarke et al. (1987) definiert als $70\text{mg/dl} - 180\text{mg/dl}$), jedoch liegen die Werte der Referenzmethode außerhalb.
- Zone E: gemessene Werte, die in dieser Zone liegen, sind den Werten der Referenzmethode entgegengesetzt. Dies würde in gefährlicher Weise zu einer gegenteiligen therapeutischen Entscheidung führen.

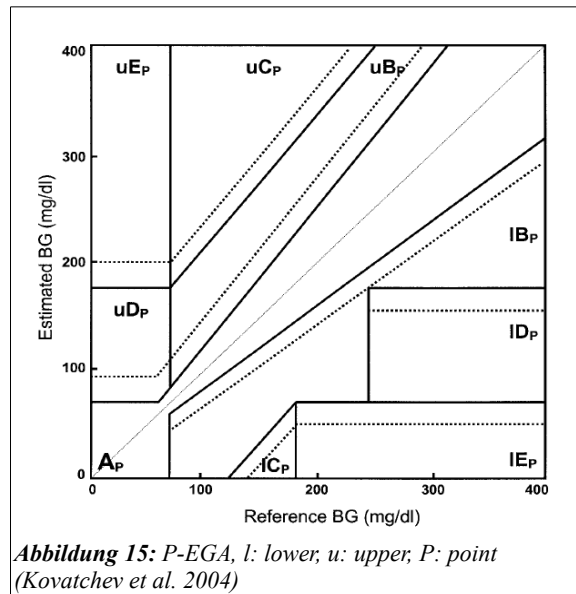
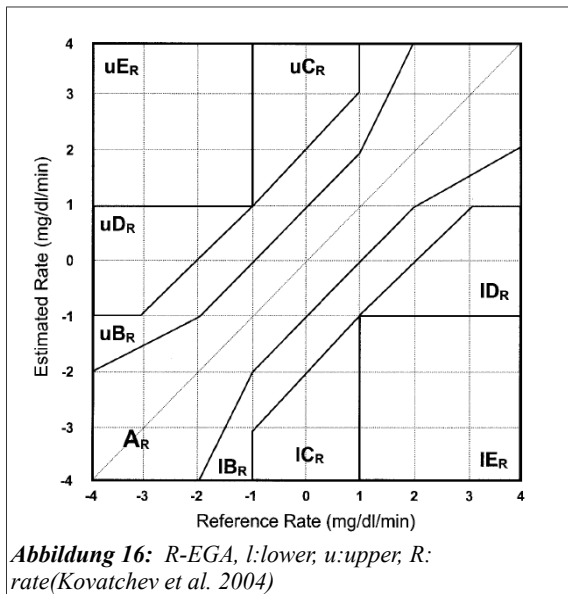
Die Zonen A und B gelten als klinisch annehmbar, während C, D und E als potenziell gefährliche Fehler gewertet werden.



Neben der Kritik, dass die Zonen willkürlich gewählt sind (Obermaier et al. 2013) trat das Hauptproblem bei der Anwendung der EGA mit CGM-Geräten in den Vordergrund. Die EGA kann bei Bildung der Wertepaare den beschriebenen time delay (siehe 3.2.2) der CGM-Geräte nicht berücksichtigen wodurch "falsche Paare" gebildet werden und die Ergebnisse verzerren (Obermaier et al. 2013).

Um dieses Problem zu beheben wurde 2004 die modifizierte "Continuous Glucose Error Grid Analysis" CG-EGA eingeführt, speziell für die Anwendung mit CGM-Systemen (Wentholt et al. 2007). Dieses Instrument behält die Zonen im Koordinatensystem bei, berücksichtigt jedoch folgendermaßen den zeitlichen Verlauf der gemessenen Werte (Kovatchev et al. 2004):

Ein "Rate Error Grid" (R-EGA) trägt die Veränderung des Glukosespiegels über die Zeit (zwischen zwei Messpunkten) in das Koordinatensystem ein, während ein "Point Error Grid" (P-EGA) das "klassische" EGA-Koordinatensystem so definiert, je nachdem wie stark sich der Glukosespiegel laut R-EGA verändert. Also werden die Grenzen für die fünf Zonen entsprechend der Rate der Glukoseschwankung im Koordinatensystem verschoben, und zwar für jedes einzelne Wertepaar.



Trotz dieser Verbesserungen gibt es auch zur CG-EGA Kritikpunkte (Obermaier et al. 2013): Einerseits benötigt man zur Berechnung der R-EGA sehr viele Wertepaare, andererseits kann diese hohe Raten der Glukoseveränderung (über 4mg/dl/min) nicht berücksichtigen, die zwar als unphysiologisch gelten, in manchen Studien aber beobachtet wurden.

Zusammenfassend liefern EGA und CG-EGA interessante Zusatzinformationen, können aber nicht eigenständig die Genauigkeit von Glukosemessgeräten belegen (Obermaier et al. 2013).

5 Experimenteller Teil

5.1 Ausgangslage

Wie bereits beschrieben, verlangen CGM-Systeme (Buckingham 2008) wie auch das FGM-System (Abbott Diabetes Care Ltd. 2013) in bestimmten Situationen punktuelle Kontrollmessungen aus dem Kapillarblut.

Fraglich ist nun, inwieweit diese Kontrollmessungen von den AnwenderInnen der CGM- und FGM-Systeme tatsächlich durchgeführt werden, bzw. inwieweit sich die Häufigkeit von SMBG unter Anwendung von kontinuierlichen Messsystemen im Vergleich zum davorliegenden Zeitraum verändert. Gerade in Hinblick auf die Zufriedenheit der PatientInnen mit der Diabetestherapie ist diese Information wichtig.

Bolinder et al. (2016) fand in einer großen, prospektiven Untersuchung mit 221 PatientInnen bereits eine Reduktion von 5,5 SMBG pro Tag auf 0,5 SMBG pro Tag in der Interventionsgruppe (AnwenderInnen des FSL-Systems), während die Messfrequenz mittels SMBG in der Kontrollgruppe über den Zeitraum unverändert blieb.

In der Interventionsgruppe lag dafür die Anzahl der Scans deutlich über der SMBG-Messfrequenz der Kontrollgruppe. Somit schienen die PatientInnen der Interventionsgruppe häufiger ihren Glukosespiegel zu kontrollieren, jedoch auf andere Art und Weise: die Messungen mittels SMBG wurden weitgehend durch FSL-Scans ersetzt.

Die vorliegende Arbeit untersuchte zum ersten Mal die Messhäufigkeit mittels SMBG bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 an der Diabetesambulanz des LKH Universitätsklinikums Graz, die das FSL System verwenden.

Überdies sollte erstmals die Selbsteinschätzung der PatientInnen bezüglich der Anzahl durchgeführter SMBG vor und unter Verwendung des FSL-Systems betrachtet werden, indem diese Informationen durch eine Fragebogenuntersuchung ermittelt und mit den ausgelesenen Daten der FSL-Systeme verglichen werden. Außerdem sollte die Zufriedenheit der PatientInnen bei der Verwendung des FSL-Systems im Vergleich zum Monitoring mittels SMBG erfasst werden.

5.2 Methodik

5.2.1 Studiendesign und PatientInnen

Es handelt sich hier um eine monozentrische Fragebogenerhebung als Pilotstudie mit 10 PatientInnen. Der primäre Endpunkt war die Erhebung der invasiven Messhäufigkeit des Blutzuckers mittels Fingerstich nach Umstellung auf routinemäßige Verwendung des FSL-Messsystems.

Sekundäre Endpunkte umfassten die Veränderung der Zufriedenheit mit der Diabetestherapie, HbA1c, Glukoseverläufe, Glukosevariabilität und Häufigkeit sowie Dauer von Hypoglykämien unter Verwendung des FSL-Systems.

Der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz am 25.01.2016 ein befürwortendes Votum ausgestellt.

Die PatientInnen wurden über die Diabetesambulanz des LKH Universitätsklinikums Graz rekrutiert. Die Datenerhebung fand vom 03.03.2016 bis 22.04.2016 statt. Die Fallzahl $n=10$ der Pilotstudie ergab sich aus der zum Zeitpunkt der Erhebung verfügbaren Anzahl an PatientInnen, die das FSL-System bereits verwendeten.

Die geringe Fallzahl ist dadurch begründet, da die Datenerhebung vor der Kostenübernahme des FSL-Systems durch die Sozialversicherungsträger im September 2016 geschah und das FSL-System davor kostenbedingt nur von wenigen PatientInnen verwendet wurde.

Einschlusskriterien waren Diabetes mellitus Typ 1, Alter ≥ 18 Jahre, Geschäftsfähigkeit und Verwendung des FSL-Systems ≥ 4 Wochen zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Nicht in die Studie inkludiert wurden Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 und Gestationsdiabetes.

Es wurden 3 Fragebögen ausgeteilt (DTSQs, DTSQc, "Messhäufigkeit", siehe Anhang - Fragebögen). Das FSL-Gerät der PatientInnen wurde ausgelesen sowie ein aktueller HbA1c-Wert bestimmt.

5.2.2 Statistische Methoden

Die Analyse der ausgelesenen Daten, der Fragebögen DTSQs, DTSQc und "Messhäufigkeit" erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

Sofern nicht anders angegeben wurde bei normalverteilten Daten Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD), bei nicht-normalverteilten Daten Median und

Interquartilsbereich (IQR) berechnet. Die Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk Test überprüft.

Die Daten der zehn PatientInnen (S001 – S010) wurden in vergleichenden Grafiken dargestellt.

5.2.3 Datenerhebung und Analyse

Neben dem Ausfüllen des Fragebogens wurden auch die Messwerte des FSL ausgelesen. Das FSL-System speichert alle 15 Minuten einen Messwert und zeigt Messwerte unabhängig davon auf Anfrage der/des PatientIn an. Der Sensor hat eine Speicherkapazität von 8 Stunden und überträgt die Daten beim Scan auf das Lesegerät (siehe 4.2.1). Somit war bei mindestens 3 Scans in einem 8-Stunden Intervall eine quasi vollständige 15-minütige Abdeckung des Glukose-Tagesverlaufs zu erwarten.

Geplant war das Auslesen des FSL von 30 Tagen retrospektiv ab dem individuellen Untersuchungszeitpunkt, womit pro PatientIn maximal 2880 15-minütige Messwerte und zuzüglich aller durch Scan angeforderten Messwerte zu erwarten gewesen wären. Somit hätten sich bei 10 PatientInnen maximal 28.800 15-minütige interstitielle Glukosewerte sowie zusätzlich individuell gescannte und SMBG-Werte ergeben.

5.3 Ergebnisse

Das PatientInnengut, das letztendlich für die Teilnahme rekrutiert werden konnte setzte sich folgendermaßen zusammen:

N=10 (6 Männer, 4 Frauen), Durchschnittsalter: $48,8 \pm 15,2$ Jahre. Diabetesdauer: $27,4 \pm 20,3$ Jahre. Das FSL-System wurde im Mittel $6,3 \pm 3,9$ Monate regelmäßig verwendet. Es konnten 27.874 15-minütige Gewebsglukosewerte, 6973 gescannte Werte sowie 87 invasive Messwerte mittels SMBG erhoben werden.

Durchschnittlich waren es pro PatientIn $2787,4 \pm 89,36$ 15-minütige Werte, $697,3 \pm 202,81$ gescannte Werte sowie 0 (0; 10,25) invasive Messungen.

Ferner wurde von vier PatientInnen der HbA1c-Wert mittels Schnelltest zum Untersuchungszeitpunkt bestimmt, bei fünf PatientInnen wurde ein aktueller Wert aus der PatientInnenkartei entnommen. Bei einem Patienten wurde die Messung zum Untersuchungszeitpunkt versäumt und es war anderweitig kein repräsentativer Wert erhebbbar.

Die Fragebögen "Messhäufigkeit" und DTSQc wurden von allen PatientInnen ausgefüllt. Sieben von zehn PatientInnen nutzten im Fragebogen "Messhäufigkeit" mindestens bei einer Frage die Möglichkeit für Anmerkungen.

Die Ergebnisse des Fragebogens DTSQs mussten wegen eines Formfehlers in der Beschreibung und daraus resultierenden Missverständnissen auf Seiten der PatientInnen verworfen werden.

Tabelle 3 zeigt die Baseline-Charakteristik der zehn PatientInnen, die an der Untersuchung teilnahmen.

individuelle PatientInnendaten											alle PatientInnen
PatientInnen	S001	S002	S003	S004	S005	S006	S007	S008	S009	S010	n= 10
Geschlecht	m	m	m	w	w	m	m	w	m	w	m:w = 60%:40%
Alter	78	43	55	63	42	47	28	54	28	50	48,8 ± 15,2
Diabetesdauer (Jahre)	64	22	50	3	0,5	36	23	41	14	20	27,4 ± 20,3
Verwendungs-dauer des FSL (Monate)	7	2	n.a.	8	3	5	6	3	8	15	6,3 ± 3,9

Tabelle 3: Baseline-Charakteristik der zehn PatientInnen (S001 – S010); n.a.: keine Antwort auf die Frage im Fragebogen

Im Folgenden werden die Ergebnisse entsprechend der untersuchten Zielgrößen präsentiert:

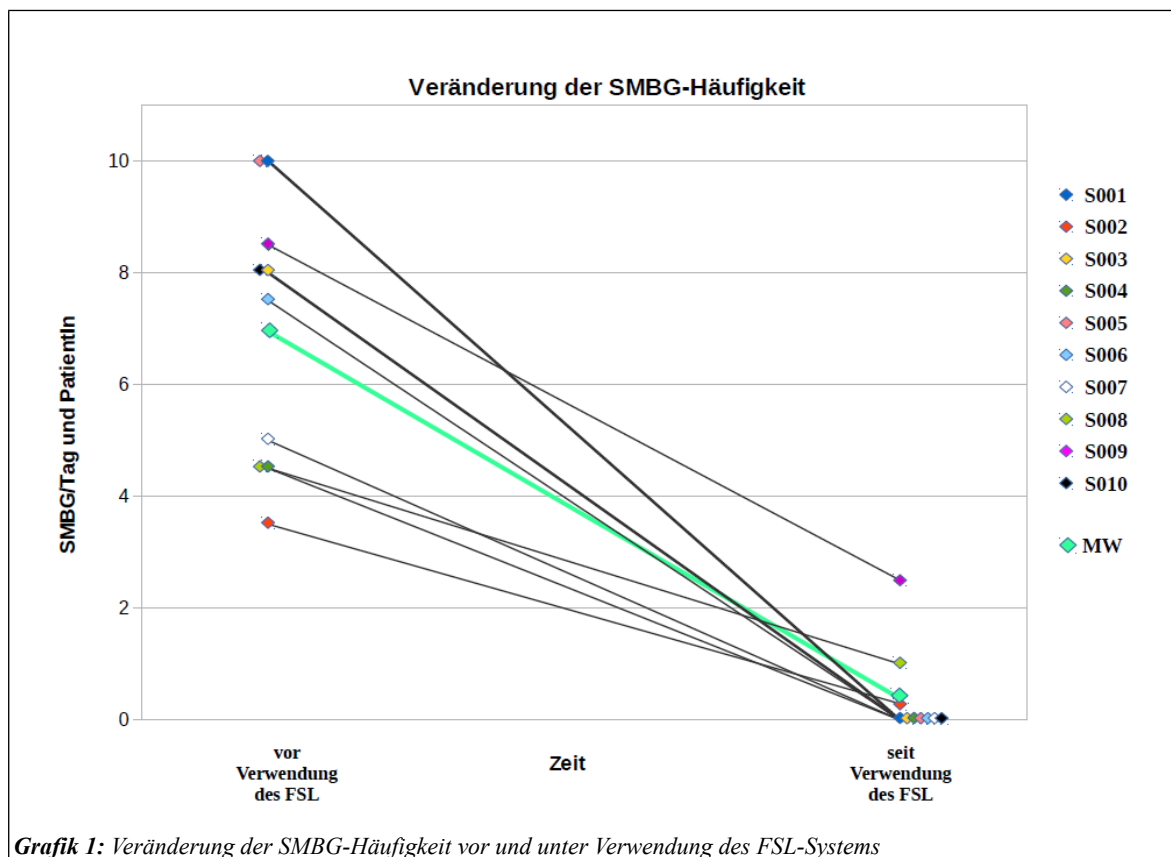
PatientInnen	1. aktuelle tgl. FSL-Scanfrequenz	2. SMBG tgl. vor Verwendung des FSL	3. SMBG tgl. seit Verwendung des FSL	4. Hypoglykämie-Symptome wöchentlich vor Verwendung des FSL	5. Hypoglykämie-Symptome wöchentlich seit Verwendung des FSL
S001	25	10	0	14	7
S002	35	3,5	0,3	0,5	0,3
S003	30	8	0	6	3
S004	18	4,5	0	1,5	1
S005	6	10	0	0	0
S006	18	7,5	0	24,5	14
S007	20	5	0	1	1
S008	15	4,5	1	0,4	0,3
S009	20-30	8,5	2,5	5	2
S010	10-12	8	0	14	10

Tabelle 4: Ergebnisse des Fragebogens "Messhäufigkeit"; Daten als Anzahl (n) angegeben

5.3.1 Invasive Messhäufigkeit (SMBG) und Scanhäufigkeit

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse des Fragebogens "Messhäufigkeit" zusammengefasst (ohne Anmerkungen). Grafische Vergleichsdarstellung der einzelnen abgefragten Werte finden sich im Folgenden.

Grafik 1 zeigt den primären Endpunkt, die invasive Blutzuckermesshäufigkeit der PatientInnen unter Verwendung des FSL-Systems in Gegenüberstellung zur invasiven Blutzuckermesshäufigkeit vor Verwendung des Systems (laut Fragebogen "Messhäufigkeit").



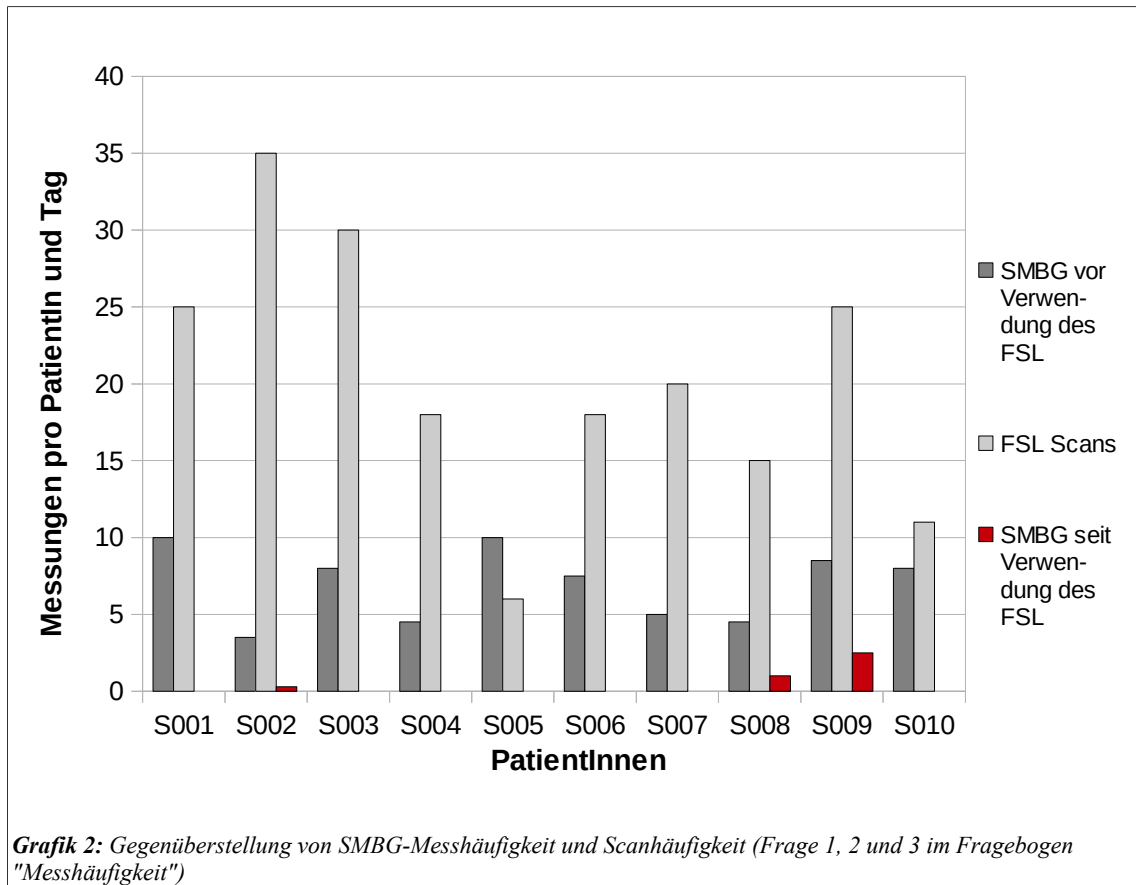
Grafik 1: Veränderung der SMBG-Häufigkeit vor und unter Verwendung des FSL-Systems

Erkennbar ist hierbei eine deutliche Reduktion der täglichen SMBG, bei sieben von zehn PatientInnen bis auf 0 SMBG-Messungen pro Tag. Im Mittel nahmen die täglichen SMBG von $7,0 \pm 2,4$ auf $0,4 \pm 0,8$ ab.

Als Anmerkung wurde von PatientIn S004, S005 und S010 angegeben, nur bei unerklärlichen gescannten Glukosewerten eine kapilläre Messung durchzuführen. S004 gab zusätzlich an, bei Sensorwechsel am 1. Tag vier und 2. Tag eine Kontrollmessung durchzuführen. S009 gab an, im Rahmen von Sport o.Ä. zusätzlich invasive

Kontrollmessungen zu machen.

Grafik 2 zeigt eine Gegenüberstellung der täglichen SMBG vor und nach Verwendung des FSL-Systems mit der täglichen Scanhäufigkeit des FSL-Gerätes (Frage 1, 2 und 3 im Fragebogen "Messhäufigkeit").



Hier zeigt sich generell mit durchschnittlich $20,3 \pm 8,7$ eine im Vergleich zur Messhäufigkeit mittels SMBG wesentlich höhere Scanhäufigkeit des FSL. Mit Ausnahme von Patientin S005 gaben alle PatientInnen an, den FSL wesentlich häufiger zu scannen als sie zuvor SMBG durchführten.

Wie bereits beschreiben und hier nochmals sichtbar geht diese hohe Scanfrequenz gleichzeitig mit starkem Rückgang der SMBG einher.

Eine vor Verwenden des FSL-Systems vergleichsweise hohe SMBG-Messfrequenz ging nicht unbedingt mit einer nun sehr hohen Scanfrequenz einher.

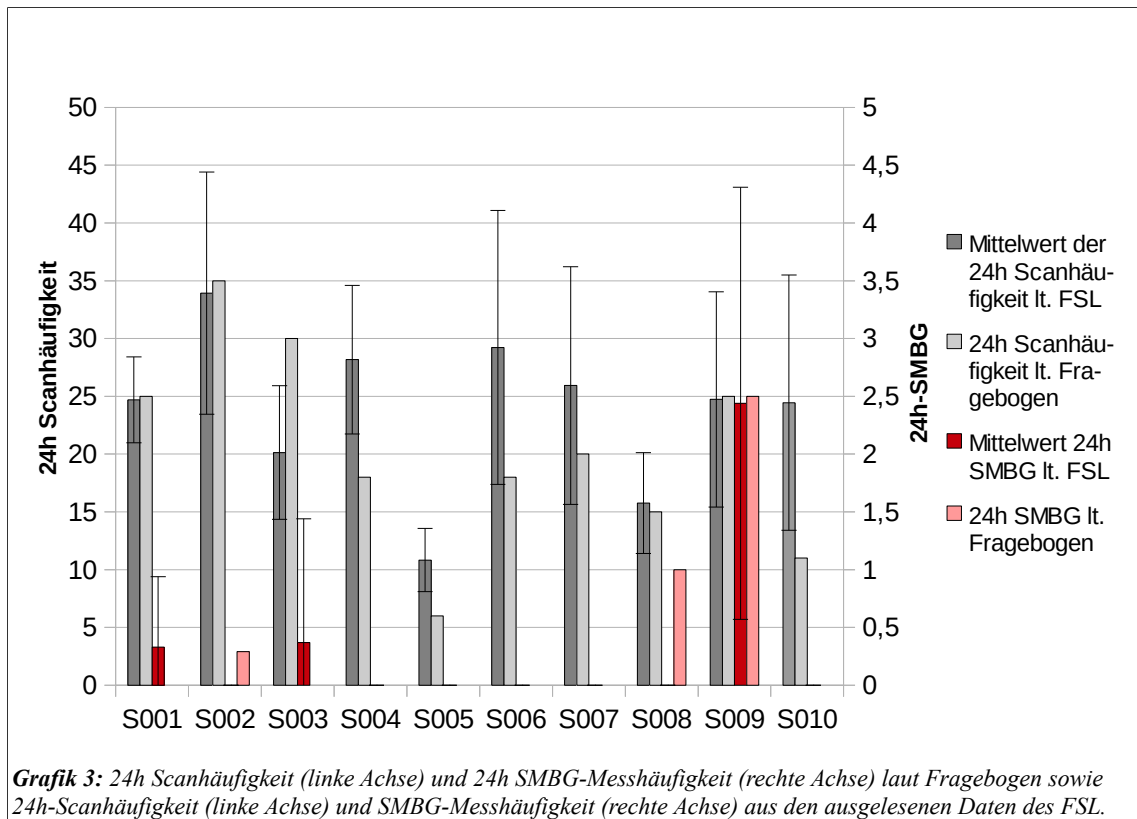
Grafik 3 zeigt eine Gegenüberstellung zwischen der im Fragebogen angegebenen Häufigkeit von SMBG während Verwendung des FSL (Frage 3) und FSL-Scans (Frage 1)

gegenüber der Häufigkeit derselben Parameter, die aus den ausgelesenen Daten der FSL-Geräte ermittelt wurde.

Die 24h-Scanhäufigkeit aus den ausgelesenen Daten und die angegebene Häufigkeit im Fragebogen zeigen dabei unterschiedlich gute Übereinstimmung. Während die beiden Werte bei S001, S002, S008 und S009 sehr gut übereinstimmen, zeigen diese bei S003, S004, S005, S006 und S007 größere Abweichungen. Bei S010 war die durchschnittliche 24h-Scanhäufigkeit sogar doppelt so hoch wie im Fragebogen angegeben.

Der Vergleich der Häufigkeit von SMBG aus den ausgelesenen Daten und laut Fragebogen zeigt bei S009 gute Übereinstimmung. S002 und S008 gaben zwar im Fragebogen regelmäßige SMBG-Messungen an, im Auslesezeitraum konnten jedoch keine erfasst werden. S001 und S003 machten laut Fragebogen keine SMBG unter Verwendung des FSL mehr, in den ausgelesenen Daten konnten jedoch einige Messungen nachgewiesen werden. S004, S005, S006, S007 und S010 führten im Auslesezeitraum keine SMBG durch und gaben dies auch so im Fragebogen an.

Es muss erwähnt werden, dass sich die angegebene Anzahl der durchgeführten Messungen mittels SMBG nur auf die Daten der FSL-Geräte stützt. Eventuelle Messungen mit Zweitgeräten wurden im Fragebogen nicht abgefragt und nicht erfasst, da aktuell in der Diabetesambulanz des LKH Universitätsklinikums Graz nicht alle SMBG-Gerätetypen ausgelesen werden können. Desweiteren wurde im Rahmen der Untersuchung keine Auswertung der Diabetestagebücher der PatientInnen vorgenommen.

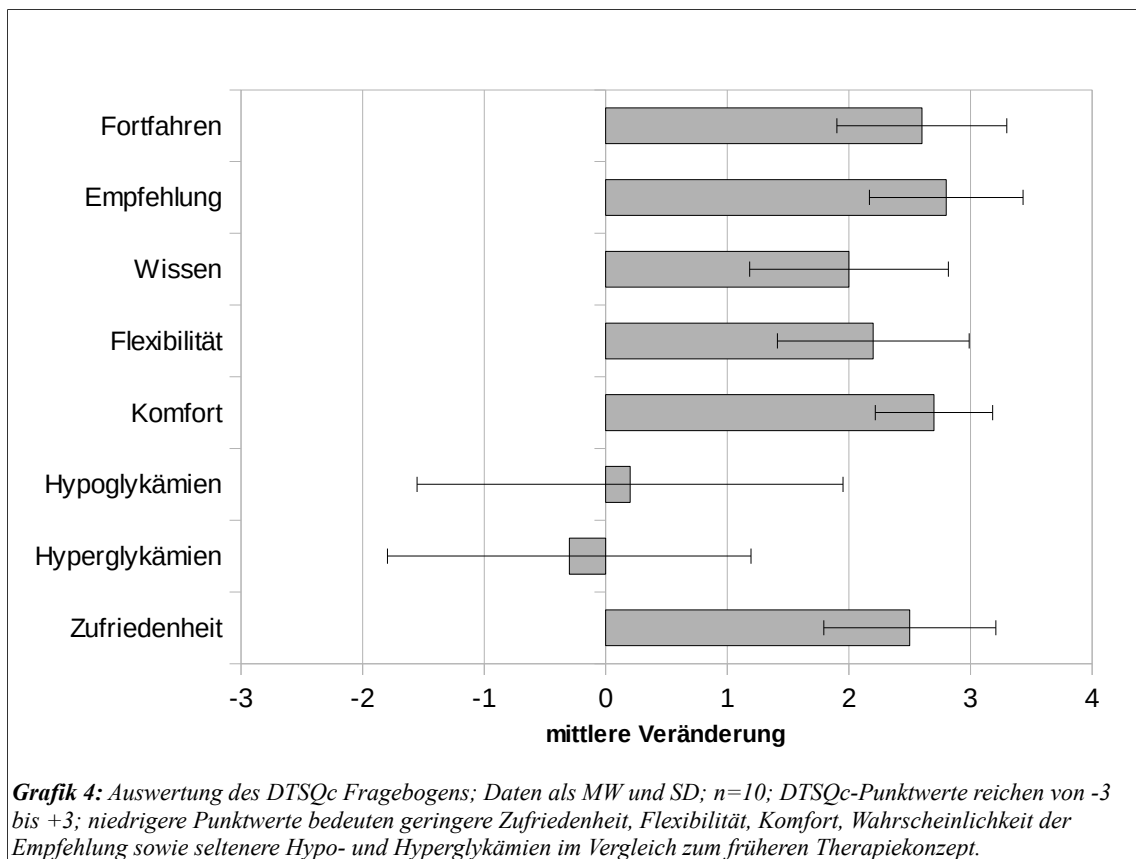


5.3.2 Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung: Fragebögen DTSQs und DTSQc

Der Fragebogen DTSQs erfragte die Zufriedenheit der PatientInnen mit der Diabetestherapie vor der Verwendung des FSL-Systems (i.e. mit dem SMBG-Messkonzept).

Aufgrund eines Formfehlers im erklärenden Text des Fragebogens kam es zur Fehlinterpretation auf Seiten der PatientInnen. Dadurch konnte der Fragebogen DTSQs nicht ausgewertet werden und wurde verworfen.

Grafik 4 zeigt die Auswertung des Fragebogens DTSQc. Dieser soll mit 8 Fragen die Zufriedenheit mit einem aktuellen Therapiekonzept (i.e. Verwendung des FSL-Monitoringsystems) gegenüber einem früher angewendeten Therapiekonzept (i.e. SMBG) ermitteln.



Bei den Fragen nach der Zufriedenheit mit der Behandlung, des Komforts, der Flexibilität, des Wissens über Diabetes, der Empfehlung sowie der Zufriedenheit bei Fortführen der Therapie gaben alle PatientInnen eine Verbesserung gegenüber dem Zustand zuvor an. Bei den Fragen nach der Häufigkeit verspürter Hypo- und Hyperglykämien sind die Ergebnisse äußerst inhomogen.

5.3.3 Glukosevariabilität, HbA1c und Scanhäufigkeit

Die FSL-Geräte der PatientInnen wurden ausgelesen und es konnten für unterschiedliche Zeiträume Messwerte gewonnen werden. Es wurde Wert darauf gelegt, möglichst komplette Profile zu erhalten, weswegen Tage ohne lückenlose FSL-Verwendung verworfen wurden. Somit ergaben sich für die PatientInnen folgende Auslesezeiträume:

S001: 30 Tage (02.02.2016 – 02.03.2016)

S002: 30 Tage (13.02.2016 – 13.03.2016)

S003: 30 Tage (09.03.2016 – 07.04.2016)

S004: 30 Tage (08.03.2016 – 06.04.2016)

S005: 30 Tage (12.03.2016 – 10.04.2016)

S006: 30 Tage (11.02. - 12.02.2016, 19.02. – 02.03.2016, 19.03.– 31.03.2016, 08.04. – 09.04.2016)

S007: 30 Tage (12.03. - 15.03.2016, 17.03. - 11.04.2016)

S008: 30 Tage (11.03. - 03.04.2016, 06.04.2016 – 11.04.2016)

S009: 27 Tage (16.02. - 24.02.2016, 27.03.2016 – 13.04.2016)

S010: 30 Tage (23.03. - 21.04.2016)

PatientInnen	S001	S002	S003	S004	S005	S006	S007	S008	S009	S010	n= 10
Mittelwert des 24h Glukosespiegels (mg/dl)	104,9	163,4	157,7	140,3	191,4	142,4	152,9	233,7	133,0	141,6	156,1 ± 35,2
SD 24h Glukosespiegel (mg/dl)	12,6	29,4	31,7	20,6	26,5	27,9	26,5	42,9	20,1	19,5	25,8 ± 8,3
CV (%) des Glukosespiegels	12,0	18,0	20,1	14,7	13,9	19,6	17,3	18,4	15,1	13,8	16,3 ± 2,8
HbA1c (%)	n.a.	8,6	7,1	6,6	8,2	5,9	6,2	9,7	9,7	6,7	7,6 ± 1,5
HbA1c (mmol/mol)	n.a.	70,0	54,0	49,0	66,0	41,0	44,0	83,0	50,0	50,0	56,3 ± 13,8
Mittelwert der 24h Scanhäufigkeit	24,7	33,9	20,1	28,2	10,8	29,2	25,9	15,8	24,7	24,5	23,8 ± 6,7
SD der 24h Scanhäufigkeit	3,7	10,5	5,8	6,4	2,7	11,9	10,3	4,4	9,3	11,1	7,6 ± 3,4

Tabelle 5: Ausgelesene Daten: Glukosespiegel, Glukosevariabilität, HbA1c und Scanhäufigkeit im Vergleich; MW und SD aller zehn PatientInnen in letzter Spalte

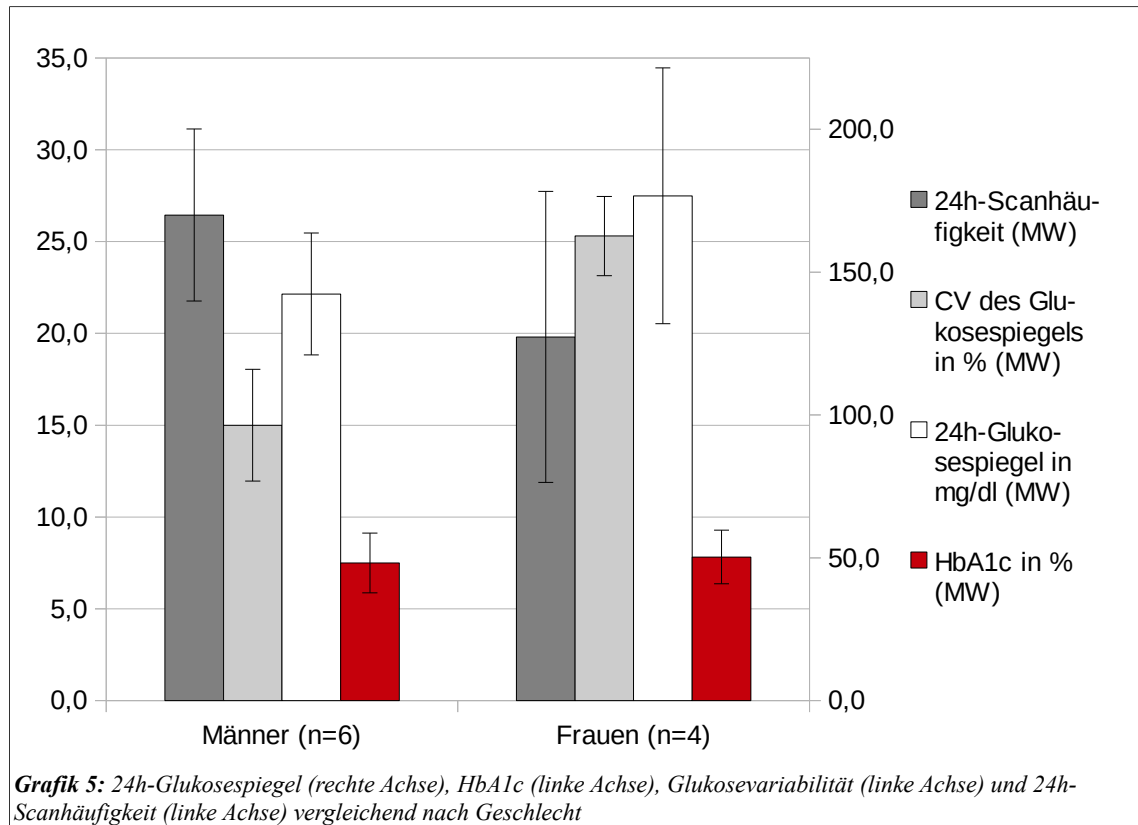
Tabelle 5 zeigt den Mittelwert des 24h-Glukosespiegels und den Mittelwert der täglichen Scanhäufigkeit des Auslesezeitraumes, den aktuellen HbA1c sowie die Glukosevariabilität der 10 PatientInnen im Vergleich. Die durchschnittliche 24h-Scanhäufigkeit betrug $23,8 \pm 6,7$, der durchschnittliche HbA1c lag bei $7,6 \pm 1,5$ % bzw. $56,3 \pm 13,8$ mmol/mol. Der mittlere 24h-Glukosespiegel war $156,1 \pm 35,2$ mg/dl und dessen Variationskoeffizient betrug im Mittel $16,3 \pm 2,8$ %.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen 24h-Scanhäufigkeit und dem CV des Glukosespiegels betrug 0,15, jener zwischen 24h-Scanhäufigkeit und HbA1c-Wert betrug -0,34 und zwischen Scanhäufigkeit und 24h-Glukosespiegel wurde ein Korrelationskoeffizient von -0,58 ermittelt.

Grafik 5 zeigt die untersuchten Parameter 24h-Glukosespiegel, HbA1c, Glukosevariabilität und 24h-Scanhäufigkeit im Vergleich zwischen Männern und Frauen.

Hierbei kann man erkennen, dass bei den Männern die 24h-Scanhäufigkeit mit $26,4 \pm 4,7$

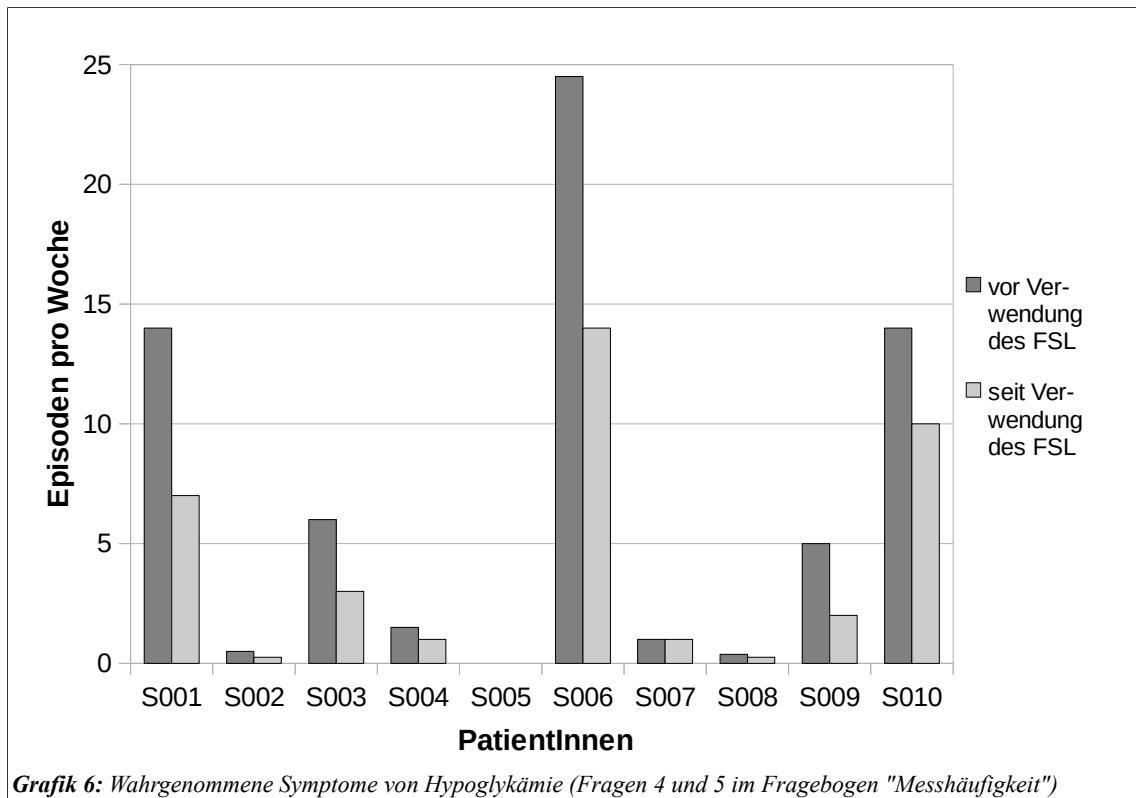
höher ist, als bei den Frauen mit $19,8 \pm 7,9$. Gleichzeitig liegen bei den Männern Glukosevariabilität mit $15,0 \pm 3,0$ % und der 24h-Glukosespiegel mit $142,4 \pm 21,4$ mg/dl niedriger als bei den Frauen mit $25,3 \pm 2,2$ % bzw $176,7 \pm 44,8$ mg/dl, während der HbA1c mit $7,5 \pm 1,6$ % und $7,8 \pm 1,5$ % in etwa vergleichbar ist.



5.3.4 Hypoglykämie-Symptomatik und Scanhäufigkeit

Im Fragebogen "Messhäufigkeit" wurde die Häufigkeit des Auftretens von Symptomen erfragt, die auf eine Hypoglykämie hinweisen, und zwar vor und seit der Verwendung des FSL-Systems (Frage 4 und 5).

Grafik 6 zeigt die Gegenüberstellung dieser beiden Fragen.

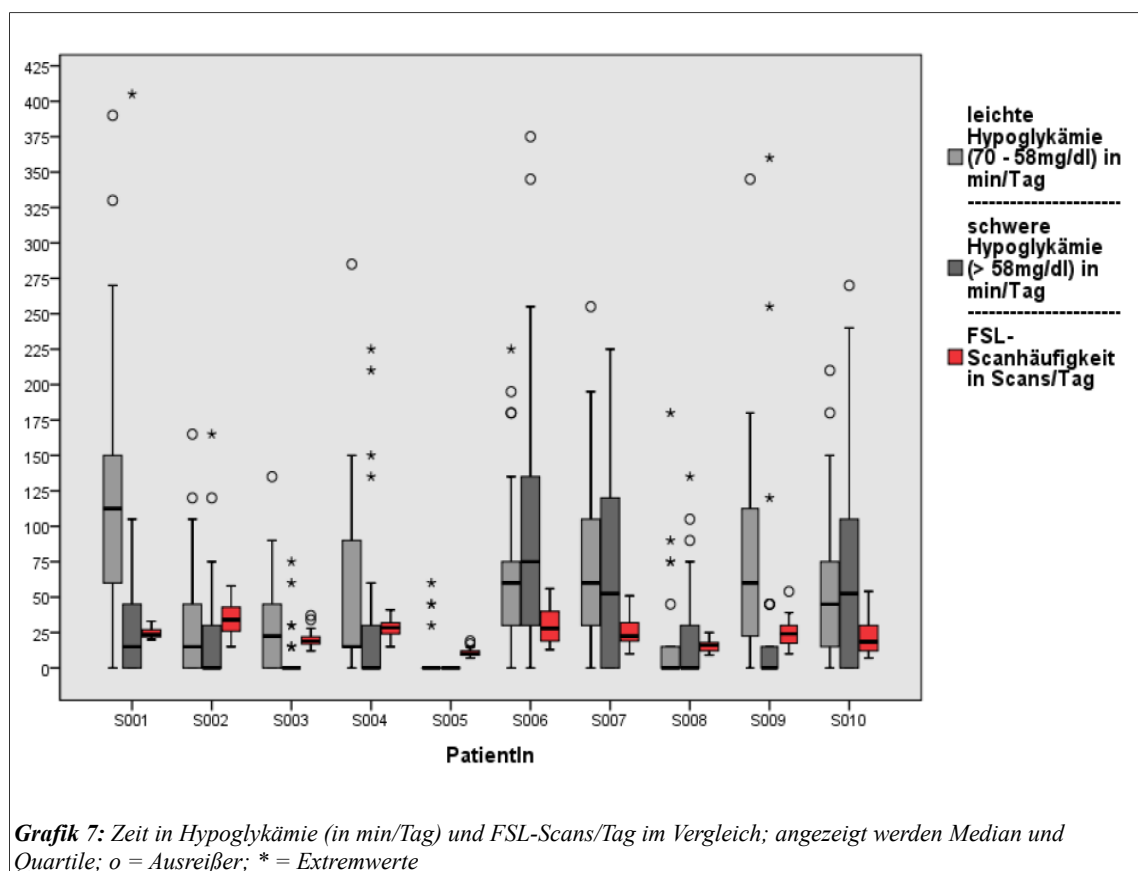


Neben sehr stark variierender Häufigkeit dieser Symptome per se, vergleicht man beispielsweise S006 mit S002, ist hier ein recht einheitliches Bild zu erkennen, was die Veränderung der Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien angeht. Die meisten PatientInnen berichteten unabhängig von der Ausgangshäufigkeit von einer deutlichen Reduktion der Symptome. S005 und S007 bemerkten keine Veränderung, wobei S005 mit 0 Ereignissen vor Verwendung des FSL ebenfalls nie regelmäßig Symptome der Hypoglykämie bemerkt hatte.

S002 merkte an, dass es unter Verwendung des FSL anfangs bis zu einmal täglich zu derartigen Symptomen gekommen war, da er bei steigendem Glukosespiegel zu oft korrigiert habe.

S004 fügte hinzu, dass sich vor Verwendung des FSL die Symptomatik erst bei sehr niedrigem Blutzuckerspiegel und dann sehr ausgeprägt manifestiert hätte. Unter Verwendung des FSL sei es ihr möglich, rechtzeitig gegenzusteuern und die Symptomatik sei nun weniger stark ausgeprägt. S009 betonte ebenfalls, dass es ihm durch häufiges Scannen und der Trendanzeige nun möglich sei, bei abfallendem Glukosespiegel frühzeitig zu reagieren.

Mit Hilfe der ausgelesenen Daten wurden die Zeiten erfasst, die die PatientInnen tatsächlich im hypoglykämischen Bereich verbrachten, unterteilt in leichte (< 70mg/dl), mittelgradige (<58mg/dl) und schwere (< 40mg/dl) Hypoglykämie. Da das FSL-System Glukosewerte < 40mg/dl nicht messen kann, werden mittelgradige und schwere Hypoglykämien im Folgenden als schwergradig zusammengefasst dargestellt. Grafik 7 zeigt den Median und Quartile der Parameter Hypoglykämie (leicht- und schwergradig) in Minuten pro Tag und tägliche Scanhäufigkeit der einzelnen PatientInnen im Auslesezeitraum.



Das Ergebnis ist nicht einheitlich (siehe auch Tabelle 5). S002 und S004 wiesen eine hohe tägliche Scanhäufigkeit auf, und lagen nur wenige Minuten im hypoglykämischen Bereich. S001, S006 und S007 hingegen verbrachten bei ebenfalls hoher 24h-Scanfrequenz wesentlich längere Zeit täglich in der Hypoglykämie. S003, S005 und S008 wiederum bewegten sich nur wenige Minuten pro Tag im hypoglykämischen Bereich bei relativ geringer 24h-Scanhäufigkeit.

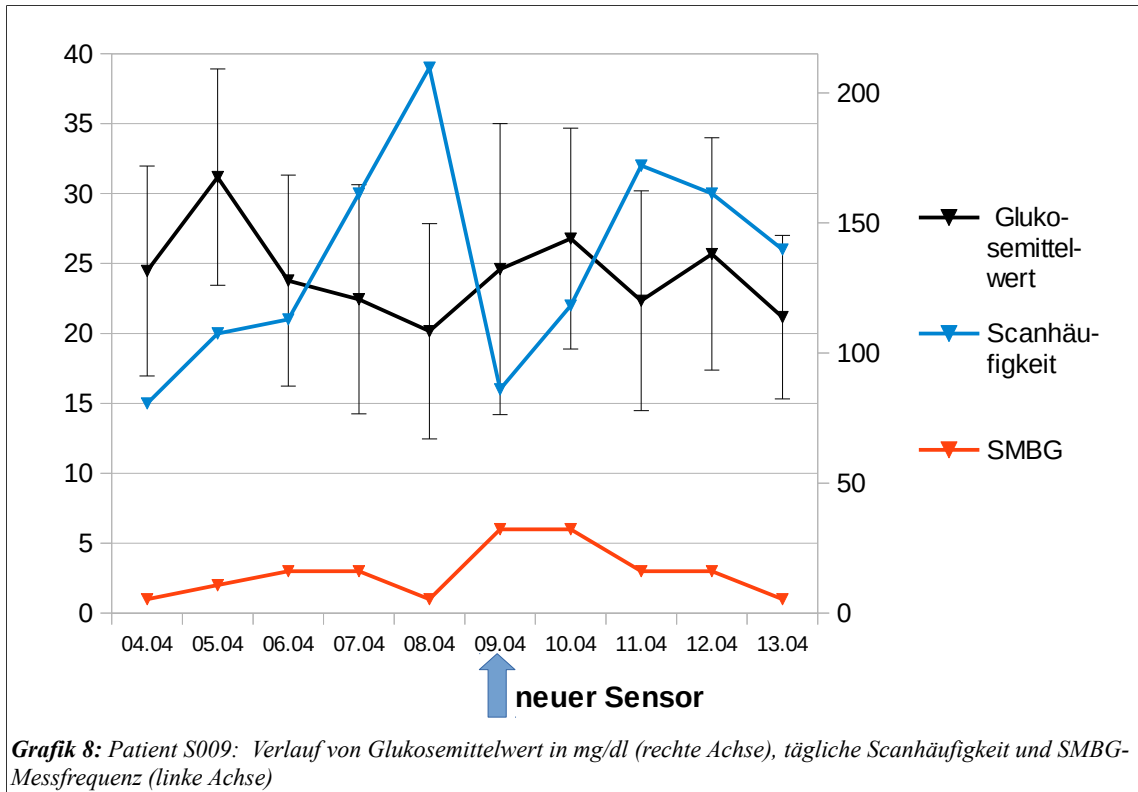
PatientIn	FSL-Scans/Tag	leichte Hypoglykämie in min/Tag	schwere Hypoglykämie in min/Tag
S001	24 (22; 27)	113 (56; 158)	15 (0; 45)
S002	34 (26; 43)	15 (0; 45)	0 (0; 34)
S003	19 (17; 22)	23 (0; 45)	22,5 (0; 45)
S004	29 (24; 32)	15 (11; 90)	15 (11; 90)
S005	10 (9; 15)	0 (0; 0)	keine
S006	28 (19; 40)	60 (30; 79)	75 (26; 139)
S007	23 (19; 33)	60 (30; 105)	52,5 (0; 120)
S008	16 (12; 18)	0 (0; 15)	0 (0; 34)
S009	24 (17; 30)	60 (15; 120)	0 (0; 15)
S010	19 (12; 30)	45 (15; 79)	52,5 (0; 105)

Tabelle 6: FSL-Scans/Tag, Zeit in leichter (70-58 mg/dl) und schwerer (< 58 mg/dl) Hypoglykämie in min/Tag, n=10, Werte als Median und IQR

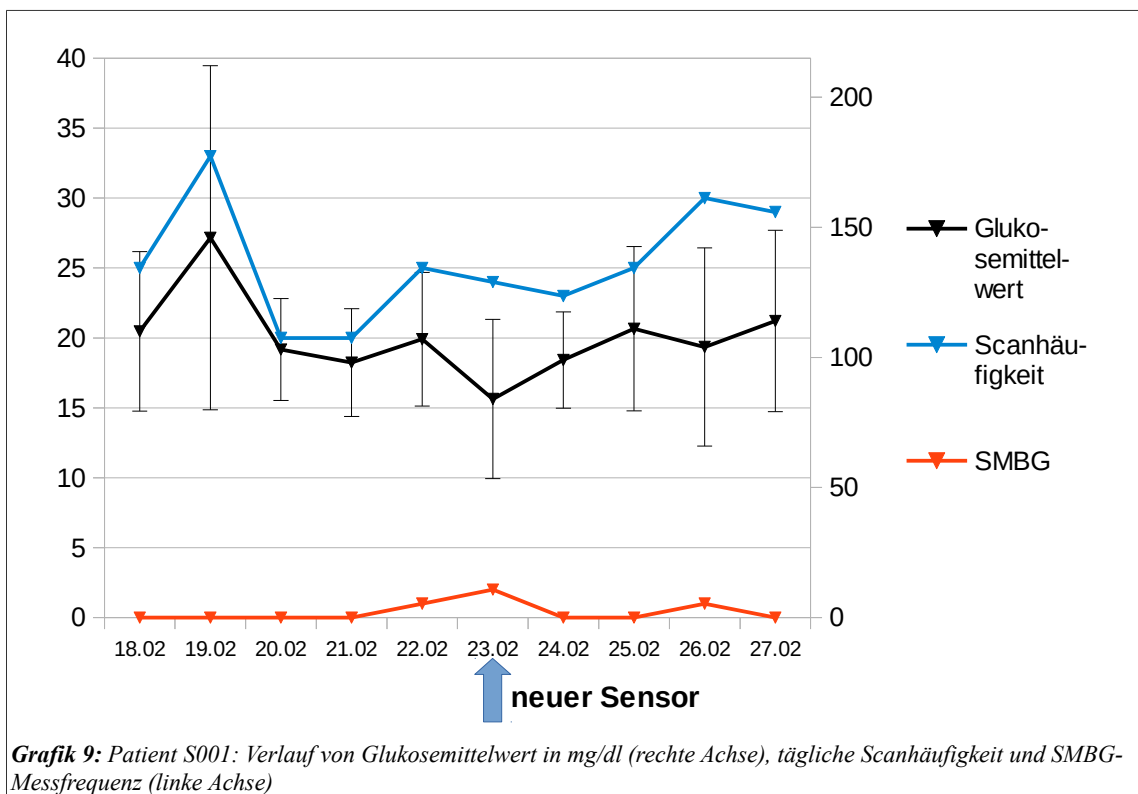
5.3.5 Profile ausgewählter PatientInnen

Um einen beispielhaften Überblick über die Dynamik der Scanhäufigkeit des FSL-Systems und der invasiven Messhäufigkeit zu gewinnen, wurden die Daten einzelner PatientInnen detailliert betrachtet, die im Folgenden präsentiert werden.

Grafik 8 zeigt das Verlaufsprofil von S009 aus den ausgelesenen Daten des FSL mit der Häufigkeit von FSL-Scans, SMBG und dem Glukosemittelwerten der einzelnen Tage: Es ist zu sehen, dass die Anzahl an SMBG pro Tag am Tag des Sensorwechsels und dem Folgetag (09.04. und 10.04.) mit sechs Messungen deutlich zunimmt, ehe sie bis zum 13.04. wieder bis auf eine Messung täglich abfällt. Gleichzeitig erhöht sich in der Zeit nach dem Sensorwechsel wieder die Scanhäufigkeit.



Grafik 9 zeigt das Verlaufsprofil von S001 aus den ausgelesenen Daten des FSL mit der Häufigkeit von FSL-Scans, SMBG und dem Glukosemittelwerten der einzelnen Tage:



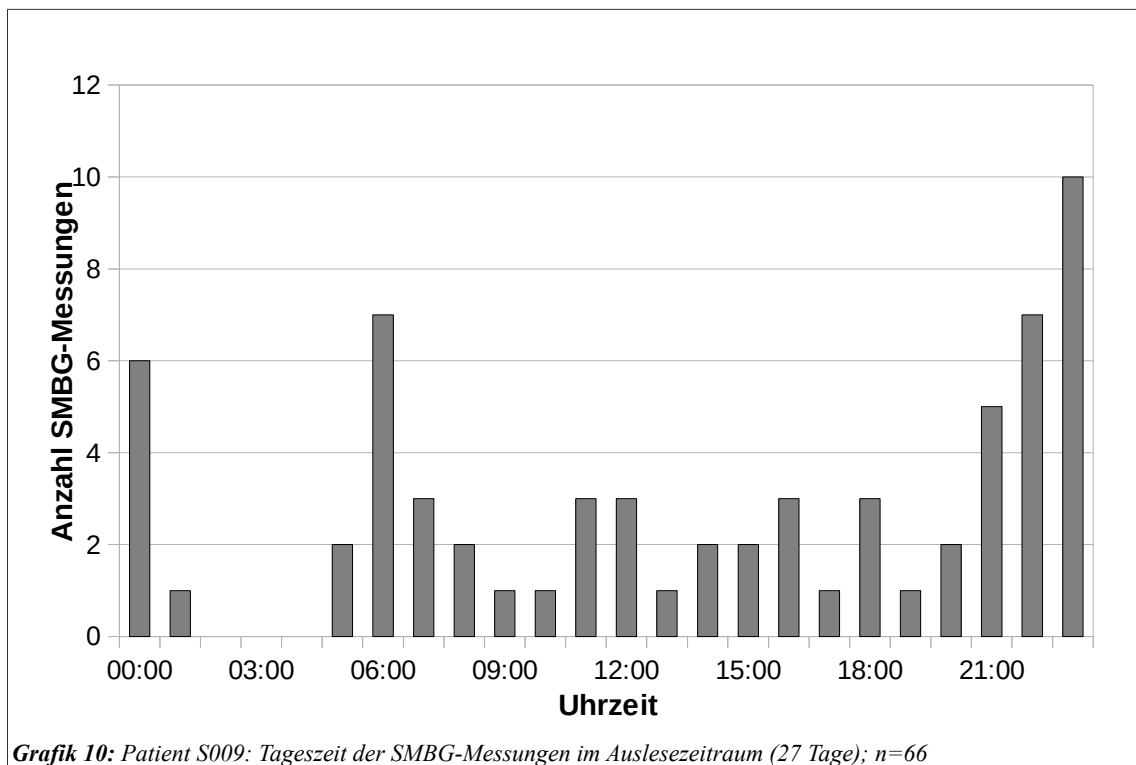
Wie bei S009 ist auch hier ist zu erkennen, dass das SMBG am Tag des Sensorwechsels (23.02.) mit zwei Messungen eine höhere Frequenz zeigt als an den anderen Tagen. Die Scanhäufigkeit des FSL zeigt indes keine besonderen Auslenkungen. Der Glukosemittelwert bewegt sich am Tag des Sensorwechsels eher im niedrigen Bereich.

Patient S009 war die Person, die während des Auslesezeitraumes am häufigsten SMBG-Messungen durchführte (siehe Grafik 3). Daher wurde in Grafik 10 bei diesem Patienten ein genauerer Blick auf die Zeitpunkte der SMBG-Messungen geworfen und die Messwerte mit denen des FSL verglichen.

Dabei fällt auf, dass invasive Messungen wiederholt am Morgen (6:00 - 7:00 Uhr) und am späten Abend (ca. 22:00 - 01:00 Uhr) durchgeführt wurden.

Diese Messungen mittels SMBG wurden mit den zeitlich am nächsten liegenden 15-minütigen Messwerten oder Scans des FSL verglichen. Dabei wurden 6 SMBG-Werte ausgeschlossen, da deren zugehörige FSL-Messung bzw. Scan mehr als drei Minuten zeitlichen Abstand aufwies.

Dadurch ergaben sich 60 Wertepaare, auf deren Grundlage der MARD-Wert des FSL-Sensors gegenüber dem SMBG-System, das im Lesegerät des FSL eingebaut ist, berechnet wurde. bei Patient S009 ergab sich daraus eine MARD von $17,7 \pm 18,5 \%$ ($n=60$).



6 Diskussion

Das Hauptziel dieser Pilotstudie war die Erfassung der Häufigkeit invasiver diskontinuierlicher Blutzuckermessungen (SMBG) während routinemäßiger Verwendung des FGM-Systems FreeStyle® Libre (FSL) bei 10 PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1.

Nebenzielgrößen umfassten die Erhebung der Zufriedenheit mit der Diabetestherapie, die Scanhäufigkeit des FSL-Systems in Bezug zum mittleren Glukosespiegel, Glukosevariabilität und HbA1c sowie die Erfassung der Zeit in Hypoglykämie.

Invasive Messhäufigkeit (SMBG) und Scanhäufigkeit:

Die in der Befragung erhobenen Daten zeigen eine deutliche Reduktion der täglich durchgeführten SMBG-Messungen an, sobald eine Umstellung auf das FSL-System erfolgte. Sieben von zehn PatientInnen gaben an, gar keine SMBG-Messungen mehr durchzuführen. Dies deckt sich teilweise mit den aus den FSL-Geräten ausgelesenen Daten, denen zufolge im Auslesezeitraum von meist 30 Tagen ebenfalls nur drei von zehn PatientInnen überhaupt SMBG-Messungen durchführten und nur ein Patient durchschnittlich mehr als eine Messung pro Tag vornahm.

Dies legt den Schluss nahe, dass die meisten PatientInnen die für die Insulintherapie nötigen SMBG-Messungen nahezu vollständig durch FSL-Scans ersetzen.

Bolinder et al. (2016) kommen zu vergleichbaren Ergebnissen und sehen dies als Indikator für großes Vertrauen der PatientInnen in das Monitoringpotenzial des FSL-Systems, was neben dem aktuellen Glukosewert auch auf den Trendpfeile und den historischen Glukosedaten beruht.

Ein Patient gab in diesem Zusammenhang jedoch im Fragebogen an, am Tag, an dem ein neuer Sensor eingesetzt wird, einige SMBG-Messungen durchzuführen, was auch bei mindestens zwei anderen Patienten erkennbar war (Grafik 8 und 9). Also wird das Monitoring des neuen Sensors zu Beginn mit SMBG-Messungen abgedeckt, obwohl ein neuer Sensor bereits 60 Minuten nach der Insertion den ersten Glukosewert anzeigt.

Bailey et al. (2015) fanden in der Tat eine niedrigere Sensorgenauigkeit am Tag, an dem ein neuer Sensor eingesetzt wurde, verglichen mit den folgenden 13 Tagen der Anwendung.

Als Ursache dafür wird eine minimale Entzündungsreaktion im Gewebe durch die Sensorinsertion für möglich gehalten, die die Glukosekonzentration im Gewebe verändert (Kenneth 2008).

Diese reduzierte Messgenauigkeit haben möglicherweise durch den routinemäßigen Gebrauch des FSL-Systems auch manche PatientInnen rasch bemerkt und führen deswegen an Tagen des Sensorwechsels vermehrt invasive Kontrollmessungen mittels Fingerstich durch.

SMBG-Messungen unter Verwendung des FSL haben dennoch Ausnahmecharakter. Drei PatientInnen gaben an, nur bei unerklärlichen gescannten Glukosewerten eine Kontrollmessung durchzuführen, was jedoch bei keinem dieser PatientInnen im Auslesezeitraum laut den Daten der FSL-Geräte vorkam.

Der starke Rückgang an SMBG-Messungen geht einher mit einer hohen Frequenz an täglichen FSL-Scans, die die Häufigkeit der SMBG-Messungen vor Verwendung des FSL-Systems laut Fragebogen bei neun von zehn PatientInnen deutlich übersteigt.

PatientInnen, die von einer hohen SMBG-Messfrequenz vor Verwenden des FSL-Systems berichteten gaben nicht unbedingt eine vergleichsweise hohe Scanfrequenz an (und umgekehrt). Auch dieses Verhalten suggeriert unterschiedliches Vertrauen der PatientInnen in das FSL-System bzw. das Monitoring.

Bezüglich der SMBG-Messfrequenz und der FSL-Scanfrequenz stimmten die Ergebnisse laut Fragebogen und laut der FSL-Geräte bei der Mehrzahl der PatientInnen gut überein. Dies spricht für eine gute Selbstwahrnehmung bzw. dafür, dass die PatientInnen selbst ihre FSL-Geräte auslesen, und sich im Protokoll diese Daten anzeigen lassen (Abbott Diabetes Care Ltd. 2013).

Glukosevariabilität, HbA1c und Scanhäufigkeit

Die Daten zeigen mit $r = -0,34$ eine geringe gegensinnige Korrelation zwischen HbA1c-Wert und täglicher Scanhäufigkeit sowie mit $r = -0,58$ eine mittlere gegensinnige Korrelation zwischen Glukosespiegel und täglicher Scanhäufigkeit. Also je höher im PatientInnen-Vergleich die Scanfrequenz, desto niedriger der HbA1c-Wert und der mittlere Glukosewert.

Dies könnte damit zusammenhängen, dass manche PatientInnen durch häufiges Scannen häufiger z.B. postprandiale Hyperglykämien entdecken und daher häufiger den

Glukosespiegel durch zusätzliche Insulininjektionen korrigieren.

Dass der Gebrauch von kontinuierlichem Glukosemonitoring Auslenkungen des Glukosespiegels aufdecken kann, wurde bereits beschrieben. Fiallo-Scharer (2005) fand in einer Untersuchung für das Diabetes Research in Children Network, dass bei Berechnung des Glukosespiegels auf Grundlage von CGM-Daten die postprandialen Glukosewerte zwei- bis dreimal höher waren verglichen mit den SMBG-Messwerten.

Zwar zeigt das FSL-System nicht automatisch kontinuierliche Messwerte in real-time an, wie es CGM-Systeme tun, jedoch übersteigt, wie oben gezeigt, eine tägliche Scanfrequenz von $23,8 \pm 6,7$ die zuvor angegebene SMBG-Frequenz deutlich. Außerdem zeigt das Lesegerät bei jedem Scan die historischen Glukosewerte der letzten Stunden bis zum aktuell gescannten Wert als Kurve an (siehe 4.2.2), was eine gute Abschätzung des Glukoseprofils und der Trends ermöglicht.

Somit können Auslenkungen des Glukosespiegels entdeckt werden, die basierend auf SMBG-Messung bisher verborgen geblieben sind.

Masud (2012) errechnete in einem Experiment mit zwei PatientInnen, dass man mindestens alle 44 Minuten eine punktuelle Messung des Glukosespiegels durchführen müsste, um nach dem Shannon-Nyquist Abtasttheorem den Kurvenverlauf des Glukosespiegels mit seiner maximal möglichen Kinetik näherungsweise korrekt abzubilden.

Das FSL-System speichert alle 15 Minuten einen Messwert, was diese hypothetische Abtastrate weit übertrifft. Bei den untersuchten PatientInnen wäre sogar die Scanfrequenz ohne historische Glukosewerte ausreichend, um bei angenommenen 8h Schlaf diese Bedingung zu erfüllen (mit einem Scan alle 41 Minuten). Dem gegenüber steht die ermittelte SMBG-Messhäufigkeit vor Verwedung des FSL-Systems, die bei einer Messung alle 2,3 Stunden den Glukoseverlauf eines Tages diesem Beispiel zufolge nicht zutreffend darstellen kann.

Trotzdem gibt es beim Messkonzept mittels SMBG eine Korrelation zwischen Verbesserung des HbA1c-Wertes und der Messhäufigkeit. Schütt et al. (2006) fanden in einer multizentrischen Analyse in Deutschland und Österreich, dass eine zusätzliche SMBG-Messung pro Tag mit einer HbA1c-Reduktion um durchschnittlich 0,26 % assoziiert war. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Ziegler et al. (2011).

Eine Korrelation zwischen Glukosevariabilität und täglicher Scanhäufigkeit ist nicht vorhanden bzw. sehr schwach gegenseitig ausgeprägt.

Lediglich im geschlechterspezifischen Vergleich kann man beobachten, dass bei den Männern die tägliche Scanhäufigkeit höher, die Glukosevariabilität und der Glukosespiegel gleichzeitig jedoch niedriger war als bei den Frauen. Der HbA1c-Wert war bei den Frauen geringfügig höher als bei den Männern.

Dies ähnelt den Ergebnissen von El-Laboudi et al. (2016), demzufolge sich die meisten Parameter für Glukosevariabilität (so auch der Variationskoeffizient) bei CGM-Gebrauch verringern, also der Glukosespiegel "geglättet" wird.

Rosenbauer et al. (2012) weisen auch darauf hin, dass bei Frauen die glykämische Kontrolle signifikant schlechter ist als bei Männern.

Bei den vorliegenden Daten kommt jedoch die geringe Fallzahl bei der zusätzlichen Unterteilung nach Geschlecht besonders schwerwiegend zur Geltung.

Zufriedenheit mit der Diabetestherapie

Die erhobenen Daten des DTSQs-Fragebogens mussten wie oben beschrieben, verworfen werden. Dieser Umstand stört die Ergebnisse des DTSQc-Fragebogens zwar nicht, jedoch wären die Ergebnisse des DTSQs-Fragebogens durchaus interessant gewesen, um die generelle Zufriedenheit mit dem Messkonzept des SMBG bei PatientInnen mit FGM-Erfahrung zu erhalten.

Die Daten des DTSQc-Fragebogens wiesen bzgl. der Items Fortfahren mit FGM, Empfehlung des FSL-Systems, Wissen über Diabetes, Flexibilität und Komfort des Monitoringkonzepts und allgemeiner Zufriedenheit deutlich in Richtung Verbesserung gegenüber des zuvor praktizierten SMBG.

Bolinder et al. (2016) berichten ebenfalls von größerer Zufriedenheit mit dem FSL-System und in der per-protocol Analyse auch von einer Verbesserung der diabetesspezifischen Lebensqualität.

Dem gegenüber steht eine Studie zu CGM-Systemen, die mit diversen Fragebögen zur diabetesspezifischen Lebensqualität keine bedeutende Verbesserung durch Verwendung von CGM-Systemen finden konnten (Lawrence 2010). Eine andere Untersuchung jedoch fand durchaus eine solche Verbesserung (Polonsky & Hessler 2013).

An dieser Stelle muss jedoch nochmal auf die unterschiedliche Funktionsweise von CGM- und FGM-Systemen hingewiesen werden. Wie in 3.1. beschrieben, entfallen bei FGM-Systemen tägliche Kalibrierungen und das FSL-System hat keine akustischen Alarme, die von Anwendern des CGM oft als störend beschrieben werden (Rodbard 2016).

Zu viele Alarme sind auch häufig der Grund, warum PatientInnen CGM-Systeme nicht mehr verwenden wollen (Wong et al. 2014; Ramchandani et al. 2011).

Somit führt die Funktionsweise des FSL-Systems deshalb möglicherweise eher zu einer Verbesserung der Lebensqualität als es bei CGM-Systemen der Fall ist. Trotzdem ist die Datenlage zur diabetesspezifischen Lebensqualität und Zufriedenheit mit FGM-Systemen bisher noch spärlich.

Hypoglykämien

Im Fragebogen "Messhäufigkeit" wurde die Häufigkeit von auftretenden Hypoglykämiesymptomen unter FSL-Verwendung gegenüber zum vorherigen Zustand unter SMBG abgefragt.

Die meisten PatientInnen gaben an, mit dem FSL-System seltener Hypoglykämiesymptome zu verspüren als zuvor. Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen von Bolinder et al. (2016) zum FSL-System, die sowohl von einer Reduktion der hypoglykämischen Ereignisse, als auch von einer um 38% verringerten Zeit im hypoglykämischen Bereich berichteten.

Die in der hier vorliegenden Arbeit ermittelten Zeiten in Hypoglykämie variieren sehr stark von PatientIn zu PatientIn. Im Vergleich zwischen den PatientInnen konnte keine Korrelation zwischen Scanhäufigkeit und Zeit in Hypoglykämie gefunden werden. Jedoch muss bedacht werden, dass neben den Zeiten in Hypoglykämie auch Glukosemittelwerte und HbA1c der PatientInnen stark variierten. Außerdem wurden die PatientInnen nicht auf gestörte Hypoglykämiewahrnehmung hin befragt bzw. untersucht. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, ist keine statistische Power vorhanden, um signifikante Unterschiede zwischen den PatientInnen herausarbeiten zu können.

Es fehlt hier auch der Vergleich zur Zeit in Hypoglykämie vor der FSL-Verwendung bei den selben PatientInnen.

Eine hohe tägliche Scanfrequenz des FSL hängt nicht kausal mit einer Verbesserung des Glukosemittelwertes bzw. Reduktion von Hypoglykämien zusammen. Um dies zu

erreichen muss dem Scannen der Glukosewerte natürlich eine entsprechende therapeutische Handlung folgen.

Folglich wäre auch ein umgekehrter Zusammenhang zwischen Scanhäufigkeit und Zeit im hypoglykämischen Bereich denkbar: dass also PatientInnen möglicherweise deshalb häufig FSL-Scans durchführten, weil sie eben in den hypoglykämischen Bereich geraten waren und den Glukoseverlauf nun engermaschiger kontrollieren wollten.

Ludwig-Seibold et al. (2012) konnten hierzu feststellen, dass eine Reduktion des HbA1c-Wertes und von schweren Hypoglykämien bei PatientInnen mit einer CGM-Verwendung von > 30 Tagen größer war als bei PatientInnen, die erst seit kürzere Zeit ein CGM-System verwendeten. Es ist also eine gewisse Erfahrung mit CGM-Systemen nötig, um die glykämische Kontrolle zu verbessern. Die in dieser Pilotstudie untersuchten PatientInnen erfüllten diese Bedingung zwar (siehe 5.2.1), dennoch kann bei den vorliegenden Daten mit heterogenem PatientInnengut und der geringen Fallzahl festgehalten werden, dass man von hoher täglicher FSL-Scanfrequenz nicht direkt auf eine Reduktion Zeit im hypoglykämischen Bereich schließen kann.

Messgenauigkeit des FSL-Sensors im Vergleich zum FSL-Blutglukosemesssystem:

Bei Patient S009 wurde anhand von 60 Messwertepaaren ein MARD des FSL-Sensors von $17,7 \pm 18,5\%$ ermittelt. Dies liegt über den MARD-Werten für dieses System, welche in anderen Studien ermittelt wurde (Bailey et al. 2015; Bolinder et al. 2016).

Zu bedenken ist jedoch die kleine Stichprobe und die Referenzmethode (Blutzuckermessgerät des selben Systems). Außerdem gab S009 im Fragebogen "Messhäufigkeit" an, v.a. bei Sport oder ähnlichen "belastenden" Ereignissen Kontrollmessungen mittels SMBG durchzuführen, also in Situationen, für die eine höhere Diskrepanz zwischen FSL-Werten und SMBG-Werten zu erwarten ist.

Eine höhere MARD könnte in diesem Fall als dezente Bestätigung der schlechteren Messgenauigkeit des FSL-Systems bei starker Dynamik des Glukosespiegels verstanden werden. Für einen konkreten Beleg muss dies aber umfassend untersucht werden.

Die Daten der vorliegenden Untersuchung werden v.a. durch die geringe PatientInnenzahl stark limitiert. Da diese Untersuchung vor September 2016 und damit vor dem Beschluss der Kostenübernahme durch die Sozialversicherungsträger stattfand, ist die kleine

Stichprobe durch den damals wenig verbreiteten Gebrauch des FSL-Systems bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 zu erklären.

In Zukunft wäre für weiterführende Studien eine größere Stichprobe zu erwarten.

Für diese wäre dann auch eine stärkere Differenzierung im PatientInnengut hinsichtlich HbA1c, Glukosemittelwert, und Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung möglich.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Kontinuierliches Glukosemonitoring durch einen Sensor im Unterhautfettgewebe ist kommerziell bereits seit vielen Jahren verfügbar (Rodbard 2016). Ein Subtyp der bisherigen CGM-Systeme ist das seit 2014 erhältliche FreeStyle® Libre System, welches in seiner Funktionsweise ein wenig anders zu klassifizieren ist, da es nicht über Alarme verfügt und die Glukosewerte aktiv durch Scannen des Sensors abgerufen werden müssen. Es gibt jedoch bisher noch wenig Literatur zum FSL-System bezüglich Lebensqualität und genauer Analyse der Messdaten von routinemäßigen AnwenderInnen.

In der vorliegenden Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass das FSL-System bei den 10 untersuchten PatientInnen die Blutglukosemessung mittels Fingerstich weitgehend ersetzt hat. Ferner stieg die Zufriedenheit mit der Diabetestherapie unter Verwendung des FSL-Systems deutlich an. Die Selbsteinschätzung der PatientInnen bezüglich Scan- und SMBG-Frequenz erwies sich als relativ präzise.

Eine Veränderung der Glukosevariabilität und der hypoglykämischen Ereignisse konnte aufgrund des Studiendesigns nicht konkret untersucht werden, jedoch kann die bloße Scanfrequenz nicht als alleiniger Prädiktor für diese Parameter herangezogen werden. Die Fallzahl ist sehr klein, was hauptsächlich an der geringen Verbreitung des FSL-Systems aus Kostengründen lag.

Da die Sozialversicherungsträger in Österreich im September 2016 die Kosten für das FSL-System bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 übernahmen und dieses konsekutiv weiter verbreitet sein wird, ist in Zukunft ein Anwachsen der Literatur zu diesem Thema zu erwarten. Insbesondere Daten zu Lebensqualität im Vergleich zu CGM-Systemen sowie zu Scanfrequenz in bestimmten Situationen wären aufschlussreich, um das FSL-System als eine eigene Kategorie des Glukosemonitorings herauszuarbeiten.

Insofern ist die Entscheidung der Krankenkassen zur Kostenübernahme des FSL-Systems

zu begrüßen, um diese Art des Glukosemonitorings fest in das Gefüge der Diabetestherapie einzugliedern.

8 Literaturverzeichnis

A

- Abbott Diabetes Care, 2017. FreeStyle Libre Starter Paket. Available from: URL: <http://www.freestylelibre.de/freestyle-libre-starter-pack-de-at.html>. Accessed January 2, 2017.
- Abbott Diabetes Care Ltd., 2013. *Abbott FreeStyle Benutzerhandbuch*, Witney, Oxon.
- Abbott Diabetes Care Ltd., 2008. *FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System; Benutzerhandbuch*, Witney, Oxon.
- Abbott Diabetes Care Ltd., 2011. *FreeStyle Navigator II System zur kontinuierlichen Glukosemessung; Expertenanleitung*, Witney, Oxon.
- Abbott Diabetes Care Österreich, 2016. *Verordnungsleitfaden FreeStyle Libre*. Available from: URL: https://www.abbott-diabetes-care.at/freestyle_libre.html#krankenkassen. Accessed January 31, 2017.
- Accu-Chek® Aviva. Available at: URL: www.accu-chek.de/produkte/de/blutzuckermessung/aviva/index.jsp#. Accessed January 26, 2017.
- AGDT, 2016, *Stellungnahme der AGDT zum Ersatz von Blutglukosemessungen durch Messungen mit Systemen zum kontinuierlichen Glukosemonitoring (CGM) oder Flash-Glukosemonitoring (FGM)*. Available from: URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2016/AGDT_Stellungnahme_Replacement_20160130-L.pdf. Accessed January 31, 2017.
- Ahmed A, History of Diabetes Mellitus. *Saudi Med J*. 2002;23(4):373–8.
- American Diabetes Association, Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes care*. 1987;10(1):95–9.

B

- Bailey TS, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S, The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015;17(11):787-94.
- Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement.

Endocrine Practice. 2016;22(2):231–61.

Baysal N, Cameron F, Buckingham BA, Wilson DM, Chase HP, Maahs DM et al. A novel method to detect pressure-induced sensor attenuations (PISA) in an artificial pancreas. *Journal of diabetes science and technology*. 2014;8(6):1091–6.

Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes : a multicentre , non-masked , randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;6736(16):1–10.

Bonora B, Maran A, Ciciliot S, Avogaro A, Fadini GP. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(12):1391-9.

Brooks KE, Rawal N & Henderson AR. Laboratory assessment of three new monitors of blood glucose: Accu-Chek II, Glucometer II, and Glucoscan 2000. *Clinical chemistry*. 1986;32(12):2195–2200.

Brown MS, Nelson S & Stewart BJ. Detection of neonatal hypoglycemia--a comparison of three reagent strips. *The Nurse practitioner*. 1988;13(10):15–6,18,23–4.

Buckingham B. Clinical overview of continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(2 t):300–6.

Burton DM, Enigk MG & Lilly JW. Blood glucose meters and accessibility to blind and visually impaired people. *Journal of diabetes science and technology*. 2012;6(2):242–5.

C

Cheah JS & Wong AF. A rapid and simple blood sugar determination using the Ames reflectance meter and Dextrostix system: a preliminary report. *Singapore medical journal*. 1974;15(1):51–2.

Chernow B, Diaz M, Cruess D, Balestrieri F, Uddin D, Rainey TG et al. Bedside blood glucose determinations in critical care medicine: a comparative analysis of two techniques. *Critical care medicine*. 1982;10(7):463–5.

Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4160–2.

Clarke SF & Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *British Journal of Biomedical Science*. 2012;69(2):83–93.

Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick L, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes care*. 1987;10(5):622–8.

D

DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *The American journal of medicine*. 1991;90(4):450–9.

Deutsche Diabetes Gesellschaft, Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Götz S, Martin S. S3-Leitlinie: Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0. Available from: URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf. Accessed February 9, 2017.

Deutsche Diabetesgesellschaft & Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie, Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW et al. S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Available from: URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/DM_im_Kinder-_und_Jugendalter_20151206.pdf. Accessed February 6, 2017.

Dexcom Inc., 2013. *Dexcom G4 System zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung; Bedienungsanleitung*, San Diego. Available from: URL: http://www.dexcom.com/sites/dexcom.com/files/international/user_guides/dexcomG4-UsersGuide-German-mgdl24hr.pdf. Accessed February 7, 2017.

Diabetes Austria, 2016. Flash Glukose Messsystem - Patienten mit Erstattung sehr zufrieden. Available from: URL: <http://www.diabetes-austria.com/detail.php?stID=2231>. Accessed January 31, 2017.

Dufaitre-Patouraux L, Vague P & Lassmann-Vague V. Technologie et fiabilité de l'autosurveillance glycémique : historique et état actuel. *Diabetes & Metabolism*. 2003;29(2 pt 2):2S7–2S14.

E

El-Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, Oliver NS. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(12):806–12

F

- Fiallo-Scharer R. Eight-point glucose testing versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(6):3387–91.
- Finkenauer-Ganz N. Jetzt auch für Kinder zugelassen! 2016. Available from: URL: <http://www.diabetes-online.de/a/1754047>. Accessed January 18, 2017.
- Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G et al. Comparative Analysis of the Efficacy of Continuous Glucose Monitoring and Self-Monitoring of Blood Glucose in Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2012;6(5):1094–1102.
- Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, Bailey TS, Blevins T, Garg SK et al. Continuous Glucose Monitoring: a Consensus Conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016
- Free AH, Adams EC, Kercher ML, Free HM, Cook MH. Simple specific test for urine glucose. *Clinical chemistry*. 1957;3(3):163–8.
- Free AH & Free HM. Self testing, an emerging component of clinical chemistry. *Clinical Chemistry*. 1984;30(6):829–38.
- FreeStyle Blood Glucose Monitoring Systems. Available at: URL: <https://www.myfreestyle.com/products>. Accessed January 26, 2017.

G

- Golden SH, Brown T, Yeh HC, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z et al. Methods for insulin delivery and glucose monitoring: comparative effectiveness. Comparative Effectiveness Review 57, AHRQ Publication 12-EHC036-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; Juli 2012. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. Accessed February 10, 2017.
- Goldstein D, Little R, Lorenz RA, Malone JJ, Nathan D, Peterson CM et al. Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(1):106–8.
- Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kaye DM, Reed JH, White NH et al. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes technology & therapeutics*. 2000;2(1):49–56.
- Grunberger G, Bailey TS, Cohen, AJ, Flood TM, Handelsman Y, Hellman R et al.

Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. *Endocrine Practice*. 2010;16(5):746–62.

H

Hay WW & Osberg IM. The “eyetone” blood glucose reflectance colorimeter evaluated for in vitro and in vivo accuracy and clinical efficacy. *Clinical Chemistry*. 1983; 29(3):558–60.

Heinemann L & DeVries JH. Reimbursement for Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016;18(2):248–52.

Heinemann L & Freckmann G. CGM Versus FGM; or, Continuous Glucose Monitoring Is Not Flash Glucose Monitoring. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2015;9(5):947–50.

Hommel E, Olsen B, Battelino T, Conget I, Schütz-Fuhrmann I, Hoogma R et al. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetologica*. 2014;51(5):845–51.

I

IBMS History Committee. *From Matula to Mass Spectrometry: a history of urine tests in the investigation of human disease*. London: IBMS, 2005.

J

Jarrett RJ, Keen H & Hardwick C. “Instant” blood sugar measurement using Dextrostix and a reflectance meter. *Diabetes*. 1970;19(10):724–6.

Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Monitoring Study Group. Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in a Clinical Care Environment. *Diabetes Care*. 2010;33(1):17–22

Ji L, Guo X, Guo L, Ren Q, Yu N, Zhang J et al. A Multicenter Evaluation of the Performance and Usability of a Novel Glucose Monitoring System in Chinese Adults With Diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. 2016, August 23..

K

- Kalk WJ, Constable J, Osler C, Rowe P. Evaluation of a new blood glucose reflectance meter and comparison with visually interpreted strips. *South African Medical Journal*. 1985;67(11):407–9.
- Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil GM. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: a review of current technology. *Journal of diabetes science and technology*. 2009;3(5):1207–14.
- Kenneth WW. A review of the foreign-body response to subcutaneously-implanted devices: the role of macrophages and cytokines in biofouling and fibrosis. *Journal of diabetes science and technology*. 2008;2(5):768–77.
- Klonoff DD. Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes care*. 2005;28(5):1231–9.
- Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes technology & therapeutics*. 2015;17(3):177–86.
- Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL. Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: Continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1922–8.

L

- Lawrence J. Quality-of-Life Measures in Children and Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(1):10–2.
- Leroux ML & Desjardins PR. Ward level evaluation of the “One Touch” glucose meter. *Clinical chemistry*. 1988;34(9):1928.
- Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A. Evidenz und Konsens für den klinischen Einsatz von CGM. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2012;21(1):34-47.
- Ludwig-Seibold C, Holder M, Rami B, Raile K, Heidtmann B, Holl RW. Continuous glucose monitoring in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes mellitus: Analysis from the prospective DPV diabetes documentation and quality management system from Germany and Austria. *Pediatric Diabetes*. 2012;13(1):12–4.

M

- Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J et al. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1876-82..
- Mader JK, Hajnsek M, Aberer F, Rumpler M, Zenz S, Puffing A et al. Standardized Evaluation of Three Continuous Glucose Monitoring Systems under Routine Clinical Conditions. *Cinical Therapeutics/New Technology–Glucose Monitoring and Sensing*. 2016;A223.
- Masud, SM. Dissertation: *Blutglukose – Sensorik*. Technische Universität München. 2012. Available from: URL: <https://mediatum.ub.tum.de/doc/1006188/1006188.pdf>. Accessed February 10, 2017.
- Matthew dobson (1735?-1784) clinical investigator of diabetes mellitus. *JAMA.*; 1968; 205(10):698.
- Mazzaferri EL, Skillman TG, Lanese RR, Keller MP. Use of test strips with colour meter to measure blood-glucose. *Lancet*. 1970;1(7642):331–3.
- Medtronic MiniMed Inc., 2008. *Medtronic Paradigm® Veo™; Bedienungsanleitung*, PJ Heerlen. Available from: URL: https://www.medtronic-diabetes.at/sites/austria/medtronic-diabetes.at/files/bedienungsanleitung_minimed_veo-_april_2013.pdf. Accessed February 10, 2017.
- Medtronic MiniMed Inc., 2014. *MiniMed™ 640G System- Benutzerhandbuch*, PJ Heerlen. Available from: URL: https://www.medtronic-community.de/wp-content/uploads/IFU_MiniMed-640G_german_mg.pdf. Accessed February 10, 2017.
- Mendosa D. History of Blood Glucose Meters: Transcripts of the Interviews, 2006. Available at: www.mendosa.com/history.htm. Accessed February 10, 2017.
- Moodley N, Ngxamngxa U, Turzyniecka MJ, Pillay TS. Historical perspectives in clinical pathology : a history of glucose measurement. *Journal of Clinical Pathology*. 2015;68(4):258–64.
- Munekage M, Yatabe T, Sakaguchi M, Kitagawa H, Tamura T, Namikawa T et al. Comparison of subcutaneous and intravenous continuous glucose monitoring accuracy in an operating room and an intensive care unit. *Journal of Artificial Organs*. 2016;19(2):159–66.

N

Nathan D, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(25):2643–53.

North DS, Steiner JF, Woodhouse KM, Maddy JA. Home monitors of blood glucose: comparison of precision and accuracy. *Diabetes care*. 1987;10(3):360–6.

O

Obermaier K, Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Klötzer H, Kirchsteiger H, Eikmeier H et al. Performance Evaluations of Continuous Glucose Monitoring Systems: Precision Absolute Relative Deviation Is Part of the Assessment. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2013;7(4):824–32.

OneTouch Verio® meter. Available at: URL: <http://www.onetouch.com/product/verio>. Accessed January 26, 2017.

P

Pacelli SR. DexCom(TM) Receives CE Mark Approval for the SEVEN(R) PLUS Continuous Glucose Monitoring System. 2009. Available from: URL: <http://investor.shareholder.com/dexcom/releasedetail.cfm?ReleaseID=413142>. Accessed January 18, 2017.

Polonsky WH & Hessler D. What are the quality of life-related benefits and losses associated with real-time continuous glucose monitoring? A survey of current users. *Diabetes technology & therapeutics*. 2013;15(4):295–301.

Poolsup N, Suksomboon N & Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2013;5(1):39.

PR Newswire. Abbott Receives Approval in Australia for FreeStyle® Libre--the Revolutionary Glucose Monitoring System for People with Diabetes. 2016. Available from: URL: <http://www.prnewswire.com/news-releases/abbott-receives-approval-in-australia-for-freestyle-libre—the-revolutionary-glucose-monitoring-system-for-people-with-diabetes-300220424.html>. Accessed January 18, 2017.

R

- Ramchandani N, Arya S, Ten S, Bhandari S. Real-life utilization of real-time continuous glucose monitoring: the complete picture. *Journal of diabetes science and technology*. 2011;5(4):860–70.
- Reiterer F, Polterauer P, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Freckmann G, Heinemann L et al. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017;11(1):59-67
- Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(2):2-3–2-13.
- Rosenbauer J, Dost A, Karges B, Hungele A, Stahl A, Bächle C et al. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: A trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care*. 2012;35(1):80–6.
- Ross D, Heinemann L & Chantelau EA. Short-term evaluation of an electro-chemical system (ExacTech) for blood glucose monitoring. *Diabetes research and clinical practice*. 1990;10(3):281-5.

S

- Schersten B, Kuhl C, Hollender A, Ekman R. Blood Glucose Measurement with Dextrostix and New Reflectance Meter. *Bmj*. 1974;3(5927):384–7.
- Schier GM, Moses RG, Gan IE, Blair SC. An evaluation and comparison of Reflolux II and Glucometer II, two new portable reflectance meters for capillary blood glucose determination. *Diabetes research and clinical practice*. 1988;4(3):177–81.
- Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2006;114(7):384–8.
- Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Hofer S, Stadler M, Bischof M, Zlamal-Fortunat S et al. Kontinuierliche Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bei Diabetes mellitus. *Wiener klinische Wochenschrift*, 128(S2):184–7.
- Simoni R, Hill R & Vaughan M. Benedict's Solution a Reagent for Measuring Reducing Sugars the Clinical Chemistry of Stanley R Benedict. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(16):10–11.
- Smith JL. The Pursuit of Noninvasive Glucose : “ Hunting the Deceitful Turkey”, Fourth

Edition : Revised and Expanded. 2015. Available from: URL:
[http://www.mendosa.com/The%20Pursuit%20of%20Noninvsive%20Glucose,
%20Fourth%20Edition.pdf](http://www.mendosa.com/The%20Pursuit%20of%20Noninvsive%20Glucose,%20Fourth%20Edition.pdf). Accessed February 11, 2017.

Sommer R & Herbinger W. Blood-sugar determination with the Refloamat (author's transl). *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 1975;100(34):1697–701.

Stewart TC. Evaluation of a reagent-strip method for glucose in whole blood, as compared with a hexokinase method. *Clinical chemistry*. 1976;22(1):74–8.

T

Thabit H, Bally L & Hovorka R. Available at a flash: a new way to check glucose. *The Lancet*. 2016;388(10057):2213–4.

Thai AC, Yeo PP, Lui KF, Cheah JS. The laboratory evaluation of home blood glucose monitoring instruments. *Singapore medical journal*. 1981;22(5):275–9.

Tonyushkina K & Nichols JH. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *Journal of diabetes science and technology*. 2009;3(4):971–80.

Two Laboratory Evaluations of the Ames Glucometer. *Clinical chemistry*. 1982;28(12):2448–50.

V

Valgimigli F, Lucarelli F, Scuffi C, Morandi S, Sposato I. Evaluating the clinical accuracy of GlucoMen®Day: a novel microdialysis-based continuous glucose monitor. *Journal of diabetes science and technology*. 2010;4(5):1182–92.

Vashist S. Continuous Glucose Monitoring Systems: A Review. *Diagnostics*. 2013;3(4):385–412.

Vigersky RA. The benefits, limitations, and cost-effectiveness of advanced technologies in the management of patients with diabetes mellitus. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(2):320–30.

W

Walford S, Gale EA, Allison SP, Tattersall R. Self-monitoring of blood-glucose. Improvement of diabetic control. *Lancet*. 1978;1(8067):732–5.

- Wang B, Takahashi S, Du X, Anzai JI. Electrochemical biosensors based on ferroceneboronic acid and its derivatives: A review. *Biosensors*. 2014;4(3):243–56.
- Webb DJ, Lovesay M, Ellis A, Knight AH. Blood glucose monitors : a laboratory and patient assessment. *British Medical Journal*. 1980;280(6211):362–4.
- Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2013.
- Wentholt IME, Hart AAM, Hoekstra JBL, Devries JH. Relationship between interstitial and blood glucose in type 1 diabetes patients: delay and the push-pull phenomenon revisited. *Diabetes technology & therapeutics*. 2007;9(2):169–75.
- Willms B & Unger H. Self-control of blood sugar (author’s transl). *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 1982;107(8):290–3.
- Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2702–9.

Y

- Yoo E-H & Lee S-Y. Glucose biosensors: an overview of use in clinical practice. *Sensors*. 2010;10(5):4558–76.

Z

- Ziegert J. Blutzuckermessgeräte: Neue ISO-Norm erhöht die Systemgenauigkeit. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*. 13. Jun. 2014. Available from: URL: <http://www.faz.net/asv/50-plus-sicherheit-innovation-technik/blutzuckermessgeraete-neue-iso-norm-erhoeht-die-systemgenauigkeit-12988578.html>. Accessed February 11, 2017.
- Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2011;12(1):11–7.
- Zijlstra E, Heinemann L, Fischer A, Kapitza C. A Comprehensive Performance Evaluation of Five Blood Glucose Systems in the Hypo-, Eu-, and Hyperglycemic Range. *Journal of diabetes science and technology*. 2016;10(6):1316-23.

Anhang – Fragebögen

Fragebogen "Messhäufigkeit"

Name der Studie: Einfluss der semikontinuierlichen subkutanen Glukosemessung auf das invasive Blutzuckermessverhalten bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Pilotstudie)		Studien-ID: ABBOTT_01
Version 02	Patienten Code: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 2016 <small>dd mm</small>
Ort der Untersuchung: LKH Graz, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel - Diabetes-Ambulanz		

Fragebogen "Messhäufigkeit"

Im Folgenden werden sie zu ihrem Blutzucker-Messverhalten befragt. Bitte beantworten Sie die Fragen, indem Sie die leerstehenden Felder ausfüllen. Nutzen Sie gegebenenfalls die Zeile "Anmerkungen" für Erläuterungen.

allgemeine Daten

Alter: _____

Geschlecht: männlich weiblich (*bitte ankreuzen*)

Seit wann leiden Sie an Diabetes mellitus Typ 1 (Diagnosezeitpunkt?): _____

Seit wann verwenden Sie regelmäßig das FreeStyle® Libre System?: _____

Fragen zur Messfrequenz

(1) Wie oft lesen Sie Ihren FreeStyle® Libre Sensor im Durchschnitt täglich ab? _____mal

Anmerkungen: _____

(2) Wie oft haben Sie vor Verwendung des FreeStyle® Libre Systems Ihren Blutzucker mittels Fingerstich gemessen? (durchschnittlich pro Tag) _____mal

Anmerkungen: _____

Name der Studie: Einfluss der semikontinuierlichen subkutanen Glukosemessung auf das invasive Blutzuckermessverhalten bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Pilotstudie)		Studien-ID: ABBOTT_01
Version 02	Patienten Code: _ _ _ _	Datum: _ _ _ _ 2016 dd mm
Ort der Untersuchung: LKH Graz, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel - Diabetes-Ambulanz		

(3) Wie oft messen Sie seit Verwendung des FreeStyle® Libre Systems Ihren Blutzucker mittels Fingerstich? (durchschnittlich pro Tag) _____mal

Anmerkungen: _____

(4) Wie häufig kam es vor Verwendung des FreeStyle® Libre Systems zu Symptomen der Unterzuckerung (Hypoglykämie) wie z.B. Schwitzen, Unruhe, Schwindel, Herzrasen ?

_____mal pro o Tag o Woche o Monat

Anmerkungen: _____

(5) Wie häufig kam es seit Verwendung des FreeStyle® Libre Systems zu Symptomen der Unterzuckerung (Hypoglykämie) wie z.B. Schwitzen, Unruhe, Schwindel, Herzrasen ?

_____mal pro o Tag o Woche o Monat

Anmerkungen: _____

Fragebogen DTSQs

Name der Studie: Einfluss der semikontinuierlichen subkutanen Glukosemessung auf das invasive Blutzuckermessverhalten bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Pilotstudie)		Studien-ID: ABBOTT_01
Version: 02	Patienten Code: _ _ _ _	Datum: _ _ _ _ 2016 dd mm
Ort der Untersuchung: LKH Graz, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel - Diabetes-Ambulanz		

Fragebogen „Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung“ - DTSQs

Die folgenden Fragen betreffen die Behandlung ihres Diabetes (inklusive Insulin, Tabletten und/oder Diät) und ihre Erfahrungen während der letzten paar Wochen. Bitte beantworten Sie jede Frage durch Einkreisen einer Zahl in jeder Skala.

1. Wie zufrieden sind Sie mit ihrer jetzigen Behandlung?

Sehr zufrieden	6	5	4	3	2	1	0	Sehr unzufrieden
----------------	---	---	---	---	---	---	---	------------------

2. Wie oft haben Sie unakzeptabel hohe Blutzuckerwerte in letzter Zeit verspürt?

Sehr oft	6	5	4	3	2	1	0	Nie
----------	---	---	---	---	---	---	---	-----

3. Wie oft haben Sie unakzeptabel niedrige Blutzuckerwerte in letzter Zeit verspürt?

Sehr oft	6	5	4	3	2	1	0	Nie
----------	---	---	---	---	---	---	---	-----

4. Wie komfortabel war die Behandlung in letzter Zeit?

Sehr komfortabel	6	5	4	3	2	1	0	Sehr unkomfortabel
------------------	---	---	---	---	---	---	---	--------------------

5. Wie flexibel war die Behandlung in letzter Zeit?

Sehr flexibel	6	5	4	3	2	1	0	Sehr unflexibel
---------------	---	---	---	---	---	---	---	-----------------

6. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Wissen über Diabetes

Sehr zufrieden	6	5	4	3	2	1	0	Sehr unzufrieden
----------------	---	---	---	---	---	---	---	------------------

7. Würden Sie diese Art der Behandlung jemandem mit der gleichen Art des Diabetes weiterempfehlen?

Ja, ich würde die Behandlung weiterempfehlen	6	5	4	3	2	1	0	Nein, ich würde die Behandlung sicher nicht weiterempfehlen
--	---	---	---	---	---	---	---	---

8. Wie zufrieden würden Sie sein, wenn Sie die jetzige Behandlung fortführen würden?

Sehr zufrieden	6	5	4	3	2	1	0	Sehr unzufrieden
----------------	---	---	---	---	---	---	---	------------------

Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils eine Zahl pro Skala eingekreist haben.

Erstellt am 12.02.2016

Seite 1 von 1

Fragebogen DTSQc

Name der Studie: Einfluss der semikontinuierlichen subkutanen Glukosemessung auf das invasive Blutzuckermessverhalten bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Pilotstudie)		Studien-ID: ABBOTT_01						
Version 02	Patienten Code: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 2016 <small>dd mm</small>						
Ort der Untersuchung: LKH Graz, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel - Diabetes-Ambulanz								
<p>Fragebogen „Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung“ (Veränderung): DTSQc Seit einiger Zeit verwenden Sie das FreeStyle® System der Firma Abbott zur Blutzuckerkontrolle. Heute würden wir gerne wissen ob sich durch das neue Messsystem (inklusive Medikation und DIät) im Vergleich zur Behandlung vor dessen Verwendung etwas verändert hat. Bitte beantworten Sie jede Frage durch Einkreisen einer Zahl in der Skala. Wenn sich unter der neuen Behandlung nichts geändert hat kreuzen Sie bitte die Zahl „0“ ein.</p>								
1. Wie zufrieden sind sie mit Ihrer derzeitigen Therapie?								
viel zufriedener als vorher	3	2	1	0	-1	-2	-3	viel unzufriedener als vorher
2. Wie oft haben Sie unakzeptabel hohe Blutzuckerwerte in letzter Zeit verspürt?								
viel öfters als vorher	3	2	1	0	-1	-2	-3	viel seltener als vorher
3. Wie oft haben Sie unakzeptabel niedrige Blutzuckerwerte in letzter Zeit verspürt?								
viel öfters als vorher	3	2	1	0	-1	-2	-3	viel seltener als vorher
4. Wie komfortabel war die Behandlung in letzter Zeit?								
viel komfortabler als vorher	3	2	1	0	-1	-2	-3	viel unkomfortabler als vorher
5. Wie flexibel war die Behandlung in letzter Zeit?								
viel flexibler als vorher	3	2	1	0	-1	-2	-3	viel unflexibler als vorher
6. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Wissen über Diabetes								
viel zufriedener als vorher	3	2	1	0	-1	-2	-3	viel unzufriedener als vorher
7. Wie wahrscheinlich würden Sie die jetzige Behandlung jemand anderem weiterempfehlen, der auch Ihre Art des Diabetes hat?								
Ja, ich würde die Behandlung sehr wahrscheinlich weiterempfehlen	3	2	1	0	-1	-2	-3	Nein, ich würde die Behandlung sehr unwahrscheinlich weiterempfehlen
8. Wie zufrieden würden Sie sein, wenn Sie die jetzige Behandlung fortführen würden?								
Sehr zufrieden	3	2	1	0	-1	-2	-3	Sehr unzufrieden
Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils eine Zahl pro Skala eingekreist haben.								
Erstellt am 12.01.2016								
Seite 1 von 1								