

**Diplomarbeit**

**Evaluierung eines neuartigen, fluoreszenzbasierten,  
subkutanen Continuous Glucose Monitoring Systems**

eingereicht von

**Matthias Hartmann**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin Klinische Abteilung für**

**Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Julia K. Mader**

und

**Dr.med.univ. Daniel Hochfellner**

Graz, 11.10.2023

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 11.10.2023*

*Matthias Hartmann eh.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich insbesondere bei meiner Betreuerin Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia K. Mader bedanken. Sie hat mit ihrer unermüdlichen Unterstützung, Beratung und nicht zuletzt auch durch ihre Art einen zu motivieren maßgeblich zur Erstellung dieser Diplomarbeit beigetragen. Großer Dank gilt auch dem gesamten Studienteam. Ebenfalls möchte ich meinen Eltern, meinen Geschwistern und auch meinen Freund\*innen, sowie meinem Freund Marcel für die Unterstützung über all die Jahre danken.

## Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Mader J. et al. Glucose tracking with optical measurement in clinical evaluation – Profusa Lumee Glucose Platform. Journal. 2021. Available from: [ATTD 2021 Invited Speaker Abstracts | Diabetes Technology & Therapeutics](#)

Kopanz, J., Mader J., et al. The Lumee hydrogel optical glucose sensor in clinical evaluation for safety and performance in people with insulin-treated diabetes.

49. Jahrestagung der Österreichischen Diabetesgesellschaft 2021. Available from: [oedg.at](#)

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Danksagungen .....   | 3  |
| Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen .....   | 4  |
| Inhaltsverzeichnis .....   | 5  |
| Abkürzungen .....  | 7  |
| Abbildungsverzeichnis .....  | 8  |
| Tabellenverzeichnis .....  | 9  |
| Zusammenfassung .....  | 10 |
| Abstract .....   | 11 |
| 1 Einleitung .....   | 13 |
| 1.1 Einführung in die Thematik .....   | 13 |
| 1.2 Diabetes mellitus Typ 1 .....  | 14 |
| 1.2.1 Latent autoimmune Diabetes in the Adult (LADA) .....   | 14 |
| 1.3 Diabetes mellitus Typ 2 .....  | 15 |
| 1.3.1 Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) .....  | 15 |
| 1.4 Glukosemessung .....   | 15 |
| 1.5 Bestimmung der Glukose aus dem Blut .....  | 16 |
| 1.5.1 Messung aus Kapillarblut .....   | 16 |
| 1.5.2 Messung aus venösem Blut .....   | 16 |
| 1.6 Bestimmung der Blutglukose mittels Continuous Glucose Monitoring (CGM) Systemen .....  | 17 |
| 1.6.1 Real-time Continuous Glucose Monitoring (rtCMG) versus Intermittently Scanned<br>Continuous Glucose Monitoring (isCGM) ..... | 17 |
| 1.7 Bewertung der metabolischen Einstellung bei Diabetes mellitus .....  | 18 |
| 1.7.1 HbA1c .....  | 18 |
| 1.7.2 Time in range .....  | 18 |
| 1.7.3 Glykämische Variabilität .....   | 19 |
| 1.8 Continuous Glucose Monitoring .....  | 19 |
| 1.8.1 Glukoseoxidase-basiertes Verfahren .....   | 20 |
| 1.8.2 Fluoreszenzbasiertes Verfahren .....   | 21 |
| 1.8.3 Mikrodialyseverfahren .....  | 22 |
| 2 Material und Methoden .....  | 23 |
| 2.1 Studiendesign .....  | 23 |
| 2.2 Studienpopulation .....  | 24 |
| 2.3 Studienmaterial .....  | 24 |
| 2.3.1 Der Studiensensor .....  | 25 |
| 2.3.2 Applikationsgerät .....  | 25 |

|   |    |
|---|----|
| 2.3.3 Lesegerät .....   | 26 |
| 2.3.4 BLE-Dongles und Tablet-Computer .....                   | 26 |
| 2.3.5 Zusätzliche für die Studie verwendete Materialien ..... | 27 |
| 2.4 Ablauf der Studientage .....                              | 27 |
| 2.4.1 Screening .....   | 27 |
| 2.4.2 Zweite Visite / Tag 0 .....                             | 28 |
| 2.4.3 Dritte Visite / Tag 1 und folgende Visiten .....        | 28 |
| 2.5 Statistische Methoden.....                                | 29 |
| 2.5.1 MARD.....   | 29 |
| 2.5.2 Consensus-Error-Grid.....                               | 30 |
| 3 Ergebnisse .....  | 31 |
| 3.1 Akkuratheit des CGM-Systems.....                          | 31 |
| 3.2 Sicherheit.....   | 47 |
| 4 Diskussion .....  | 48 |
| Literaturverzeichnis.....                                     | 50 |

## Abkürzungen

DM – Diabetes mellitus

DM 1 – Diabetes mellitus Typ 1

LADA – Latent autoimmune Diabetes in the Adult / Latenter autoimmuner Diabetes der Erwachsenen

DM 2 – Diabetes mellitus Typ 2

MODY – Maturity-onset Diabetes of the Young / Altersdiabetes bei jungen Personen

BGSM – Blutglukoseselbstmessung

TIR – Time in range

GV – Glykämische Variabilität

CGM – Continuous Glucose Monitoring

rtCGM – Real-time Continuous Glucose Monitoring

isCGM – Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring  
GOD – Glucose-Oxidase

ALT- Alanin-Aminotransferase

CRP – C-reaktives Protein

INR- International normalized ratio

HIV – Humanes Immundefizienz-Virus

HCG – Humanes Choriongonadotropin

BLE – Bluetooth-Low-Energy

CRF – Case Report Form

MARD - Mittlere absolute relative Differenz

ARD – Absolute relative Differenz

POCT – Point-of-Care-Testing

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1 Schematische Darstellung eines hydrierten Sensors

Abbildung 2.2 Vorderseite des Lesegeräts mit Beschreibung der Leuchtdioden

Abbildung 2.3 Lesegeräte an einer Person

Abbildung 2.4 Formel zur Berechnung der ARD (1)

Abbildung 2.5 Formel zur Berechnung der MARD (1)

Abbildung 2.6 Consensus-Error-Grid

Abbildung 3.1 Legende für nachstehende Grafiken zur Darstellung der Messleistung der Sensoren

Abbildung 3.2 Messleistung Proband 07 nach 28 Tagen

Abbildung 3.3 Messleistung Probandin 08 nach 28 Tagen

Abbildung 3.4 Messleistung Proband 09 nach 28 Tagen

Abbildung 3.5 Messleistung Probandin 10 nach 28 Tagen

Abbildung 3.6 Messleistung Proband 11 nach 28 Tagen

Abbildung 3.7 Messleistung Proband 12 nach 28 Tagen

Abbildung 3.8 Messleistung Probandin 01 nach 70 Tagen

Abbildung 3.9 Messleistung Proband 02 nach 70 Tagen

Abbildung 3.10 Messleistung Proband 03 nach 70 Tagen

Abbildung 3.11 Messleistung Proband 04 nach 70 Tagen

Abbildung 3.12 Messleistung Proband 05 nach 70 Tagen

Abbildung 3.13 Messleistung Probandin 06 nach 70 Tagen

Abbildung 3.14 Korrelation im Zeitverlauf

Abbildung 3.15 MARD im Zeitverlauf

Abbildung 3.16 Parkes Error Grid der CGM Datenpaare

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1 Demographische Daten

Tabelle 2.2 Zeitplan der Studie

Tabelle 4.1 MARD und Bestimmtheitsmaß CGM vs Blutglukose

# Zusammenfassung

## Einleitung

Continuous Glucose Monitoring Systeme sind seit mittlerweile geraumer Zeit ein fester Bestandteil in der Versorgung von Menschen mit Diabetes sowohl im privaten, als auch im ambulanten Bereich und heutzutage nicht mehr wegzudenken. Durch die von ihnen gebotene Möglichkeit der kontinuierlichen Überwachung der Glukosewerte erleichtern sie es akkurate Therapieentscheidungen zu treffen. Die meisten im Handel verfügbaren Geräte machen sich zur Bestimmung der Glukosewerte Glukoseoxidase-Reaktionen zu Nutze. Eine neuartige Herangehensweise stellt hier im Bezug auf die alltägliche Nutzung die Verwendung von fluoreszenzbasierten Messsystemen dar. In der Studie, auf der diese Diplomarbeit aufbaut, wird ein neuartiger, fluoreszenzbasierter, vollständig implantierbarer Glukosesensor untersucht.

## Methodik

Es handelt sich hierbei um eine open-label, single-arm, monozentrische Studie. Die Studienpopulation setzte sich aus 8 Probanden und 4 Probandinnen zusammen. Von den Proband\*innen haben 9 Diabetes mellitus vom Typ 1 und drei Diabetes mellitus vom Typ 2. Die Studie gliederte sich in Screening, Setzen der Sensoren mit anschließender Messung unter Glukoseauslenkung, sowie 4 weiteren Studienvisiten mit Glukoseauslenkungen und Ermittlung von Referenzwerten mittel venösen Blutproben, welche über die Dauer der Studienvisiten viertelstündlich abgenommen wurden.

Zur statistischen Auswertung kamen die Mean Absolute Relative Difference (MARD), der Korrelationseffizient ( $R^2$ ) sowie das Parkes Consensus Error Grid zum Einsatz. Die Erstellung dieser Ergebnisse erfolgte unter retrospektiver Kalibration der Messwerte des Studiensensors. Als primärer Endpunkt wurde die Akkuratheit bestimmt und als sekundärer Endpunkt wurde auch die Sicherheit des Studiensensors untersucht.

## Ergebnisse

An Tag 0, an dem die Sensoren gesetzt wurden zeigte sich eine große Variabilität zwischen den Sensoren in Bezug auf MARD und Korrelation. Stabilisierte sich jedoch zunehmend über den Zeitverlauf der Studie bis schließlich alle untersuchten Sensoren mit einem  $R^2 \geq 0,5$  eine starke Korrelation zu den entsprechenden venösen Referenzblutglukosewerten aufwiesen. Auch die Diskrepanz der MARD zwischen den Studiensensoren ging zunehmend zurück bis sich die MARD schließlich bei 10,1% einpendelt. Die am Parkes Error Grid aufgetragenen Datenpaare befanden sich über einen Zeitverlauf von 10 Wochen zu 87,3% in Zone A und zu

12,7% in Zone B und somit im erstrebenswerten Bereich um negative Konsequenzen in der Therapieplanung zu vermeiden. Die statistische Aufarbeitung der Messdaten erfolgte unter Einsatz einer retrospektiven Kalibration.

Auch die Sicherheit des Studiensensors kann als gut eingestuft werden, da es zu keinen Adverse Device Effects, Serious Adverse Device Effects oder Serious Adverse Events gekommen ist.

### Diskussion

Diese Studie untersuchte ein neuartiges fluoreszenzbasiertes, subkutanes Continuous Glucose Monitoring System, welche in den Aspekten Akkuratheit und Sicherheit gute Ergebnisse erzielte. Zukünftige Studien werden notwendig sein um die Akkuratheit noch zu verbessern und auch ein zuverlässiges Messen von Glukosewerte ab dem Tag des Einsetzens des Sensors zu ermöglichen, sowie die langfristige Sicherheit des Sensors zu bestätigen.

## Abstract

### Introduction

Today Continuous Glucose Monitoring Systems play an integral role in managing glucose levels in people with diabetes in a private as well as in a clinical setting. As they offer the possibility of continuously surveying the glucose levels of people with diabetes they facilitate the making of accurate therapeutic decisions. Most currently commercially available Continuos Glucose Monitoring Systems make use of the glucoseoxidase reaction.

Fluorescence based systems represent a rather new approach at measuring glucose levels. In the study which makes up the foundation for this thesis a novel fluorescence based subcutaneous continuous glucose monitoring system is being investigated.

### Methods

The study is monocentric, single-arm, open-label.

The study population consists of 9 people with diabetes mellitus type 1 and 3 people with diabetes mellitus type 2. In total 8 male and 4 female subjects were included. The study timeline involved a screening visit, a study visit for placing the sensors in the subcutaneous tissue of the subjects with initial measurements and four study visits during which glucose excursions and the continuous taking of reference venous blood samples in 15 minute intervals took place.

For the statistical evaluation the mean absolute relative difference (MARD), the correlation ( $R^2$ ) and the Parkes Error Grid were used. The data for the statistical workup was retrospectively calibrated. Accuracy of the study sensor was defined as the primary endpoint and safety as the secondary endpoint.

### Results

On day 0 when the sensors were placed in the subcutaneous tissue of the subjects a great variability in MARD and correlation could be observed. It was determined that this issue was most likely related to injection trauma. Over time the discrepancy did stabilize though and the MARD averaged at around 10,1%. By week 4 all the study sensors reached a Correlation of  $R^2 \geq 0,5$  which indicates a strong correlation with the reference venous blood samples.

Of the data pairs, acquired over the time of 10 weeks, applied to the Parkes Error Grid 87,3% could be found in zone A and 12,7% in zone B. This represents the wanted area in which no negative consequences to the clinical decision making for the affected people are to be expected. The statistical processing of the data took place under the use of retrospective calibration.

Due to the lack of Adverse Device Effects, Serious Device Effects and Serious Adverse Events the safety of the investigational sensor can be regarded as sufficient.

### Discussion

During this study a novel fluorescence based subcutaneous continuous glucose monitoring system was investigated. Good results regarding accuracy and safety were yielded. There still is need of future studies to further improve the accuracy and look for possibilities to make the measurements useable for clinical decision making by the day of implantation. Furthermore there need to be further investigations regarding long term safety of the investigational sensor.

# 1 Einleitung

Continuous Glucose Monitoring (CGM) Systeme bieten einen großen Vorteil auf dem Gebiet des Diabetesmanagements. Sie ermöglichen den betroffenen Personen Veränderungen ihres Glukosespiegels in Echtzeit nachzuverfolgen und somit einen besseren Überblick über ihre Blutglukosetrends als bei Einzelmessungen zu erhalten. Dies kann in weiterer Folge zu einer besseren Therapieadhärenz und der Ermöglichung eines besseren Diabetesmanagements führen. (2)

Die derzeitig verfügbaren Systeme haben jedoch häufig eine konstant oberhalb der Haut liegende Komponente, welche zu Zwischenfällen wie einer Dislokation des Sensors führen kann. Weiters müssen manche Systeme immer regelmäßig mittels Kapillarblut ein bis mehrmals kalibriert werden und die Sensoren müssen bei den meisten am Markt verfügbaren Modellen nach spätestens 14 Tagen ausgetauscht werden. (3)

Damit einher gehen die Notwendigkeiten häufiger Fingerstiche für die Kalibrationen oder das Setzen eines neuen Sensors.

Selten kann es an den Sensorsetzstellen zu lokalen Infektionen kommen, häufiger zeigen sich Hautreizungen verursacht durch das Adhäsionsmaterial. (4)

Jene Nachteile erzeugen ein Interesse für die Entwicklung von Modellen, die ohne Kalibrierungen und häufiges Wechseln der Sensoren auskommen.

Eine Lösung dafür würden vollständig implantierbare Glukosesensoren darstellen.

Zu diesem Zweck wird in der Studie, auf welcher diese Arbeit aufbaut, ein vollständig implantierbarer, subkutan liegender, fluoreszenzbasierter Glukosesensor, insbesondere in Hinblick auf Akkuratheit und Reliabilität, untersucht.

## 1.1 Einführung in die Thematik

Bei Diabetes mellitus handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die im klinischen Alltag oftmals bei Prävention, Diagnostik und Therapie eine spezielle Herangehensweise und besondere Aufmerksamkeit auf, durch die Erkrankung entstehende, zusätzliche Bedürfnisse der Menschen mit Diabetes mellitus erforderlich macht.

Als Hauptmerkmal des Diabetes mellitus gilt eine chronische Hyperglykämie.

Diese kann durch eine inadäquate Sekretion von Insulin, eine unzureichende Wirksamkeit des Insulins an den Zielzellen, oder aber auch durch eine Kombination dieser beiden Mechanismen entstehen. (5)

Unterschieden werden als Hauptformen dieser Erkrankungen der Diabetes vom Typ 1 und 2. Eine weitere Form des Diabetes mellitus stellt etwa der Gestationsdiabetes dar, wobei es sich um die Entgleisung des Blutzuckers im Rahmen der Schwangerschaft handelt.

(5)

Besonderes Augenmerk soll bei dieser Arbeit jedoch nur auf Diabetes mellitus vom Typ 1 und 2 gelegt werden, da nur Personen mit einer dieser beiden Formen der Erkrankung in die Studie, auf welcher diese Arbeit aufbaut, eingeschlossen wurden.

## 1.2 Diabetes mellitus Typ 1

Im Rahmen einer Erkrankung an Diabetes mellitus vom Typ 1 kommt es in erster Linie zu einer chronischen Hyperglykämie durch inadäquate Insulinproduktion. Zu Beginn der Erkrankung handelt es sich zumeist um eine teilreduzierte Insulinproduktion, die jedoch in der Regel mit dem Voranschreiten der Erkrankung gänzlich sistiert. (6)

Die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 1 ist sehr heterogen, mit einer im Vordergrund stehenden autoimmunologisch vermittelten Destruktion der  $\beta$ -Zellen des Pankreas.

Hauptfaktoren sind die eben genannten autoimmun-Prozesse, Umwelteinflüsse und zu einem gewissen Teil auch die Genetik. Die wichtigsten mit der Entwicklung der Krankheit in Verbindung gebrachten Antikörper, die man auch am häufigsten im Serum von Menschen mit Typ 1 Diabetes nachweisen kann sind Insulinautoantikörper (IAA), Glutamat-Decarboxylase-Antikörper (GADA), Inselzellspezifische-Tyrosinphosphatase-Antikörper (IA-2A) und auch Zinktransporter-8-Antikörper (ZnT8-A). An der Entstehung der Erkrankung sind auch Polymorphismen im HLA-System, vor allem HLA-DQ und HLA-DR betreffend, als genetische Komponente beteiligt. (6)

### 1.2.1 Latent autoimmune Diabetes in the Adult (LADA)

Nennenswert ist an dieser Stelle auch der latente autoimmune Diabetes der Erwachsenen, oder kurz „LADA“ genannt. Hierbei handelt es sich um eine kombinierte Störung des Glukosestoffwechsels, welche sowohl durch Risikofaktoren für Diabetes mellitus vom Typ 2, als auch durch autoimmunologische Pathomechanismen, wie sie bei Diabetes mellitus vom Typ 1 zu beobachten sind, verursacht wird. Markant ist hierbei, dass sich parallel eine Insulinresistenz und eine Verringerung der Insulinsekretion einstellen. Ebenfalls wurde

beobachtet, dass die Menge an produziertem Insulin, im Vergleich zum Diabetes mellitus vom Typ 1, im klinischen Verlauf auch langsamer abnimmt. (7)

### 1.3 Diabetes mellitus Typ 2

Eine Erkrankung an Diabetes mellitus vom Typ 2 zeichnet sich durch die herabgesetzte Wirksamkeit des Insulins an den Zielzellen, eine erhöhte Insulinsekretion und als Reaktion darauf eine gesteigerte Gluconeogenese aus. Bei den meisten betroffenen Personen kann auch ein abnormaler Fettmetabolismus beobachtet werden. (8)

Primär äußert sich diese Form des (Diabetes mellitus) DM wie auch beim DM 1 durch eine chronische Hyperglykämie. Der Zustand der chronischen Hyperglykämie tritt hier jedoch in der Regel erst mit Fortschritt der Erkrankung auf, da die beta-Inselzellen des Pankreas zunächst die zunehmende Insulinresistenz der Zielzellen mit einer Up-Regulation der Insulinsekretion kompensieren können. (9)

Die Pathogenese des DM 2 ist, ähnlich der des DM 1, multifaktoriell. Es handelt sich dabei sowohl um unbeeinflussbare Risikofaktoren, wie Ethnizität und genetische Prädisposition, als auch um Risikofaktoren, die hauptsächlich auf Lifestyle-Varianten beruhen, wie etwa Übergewicht durch hochkalorische Ernährung, sedentärer Lebensstil und Bewegungsmangel. (10), (9)

#### 1.3.1 Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)

An dieser Stelle sei auch der MODY erwähnt, bei dem es zur Ausprägung einer für den DM 2 typischen Klinik kommt. Besonders ist hierbei jedoch, dass es sich dabei um Personen unter 25 Jahren, die in der Regel nicht unter Adipositas leiden und bei denen die beta-Zell-Funktion, und damit die Insulinsekretion, noch normal gegeben ist. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Abwesenheit von Autoantikörpern gegen beta-Zellen des Pankreas. Diese spezielle Form wird autosomal vererbt und tritt daher familiär gehäuft auf und kann durch eine genetische Untersuchung korrekt diagnostiziert werden. (11)

### 1.4 Glukosemessung

Für Menschen mit Diabetes mellitus ist es wichtig anzustreben die meiste Zeit innerhalb eines festgelegten glykämischen Bereichs zu bleiben, um Spätkomplikationen zu vermeiden. Dabei wird prinzipiell eine strukturierte Aufzeichnung der Glukosewerte, auch in Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme, Bewegung und Therapie, empfohlen. Häufigere Messungen werden unter anderem durch die Art der antihyperglykämischen Therapie, bei intensivierter Insulintherapie oder pumpengestützter Insulintherapie, oder bei einer Neigung zu Hypoglykämien erforderlich. (5, 12)

## 1.5 Bestimmung der Glukose aus dem Blut

### 1.5.1 Messung aus Kapillarblut

Die ersten Teststreifen wurden in Form der Dextrostix® durch ein Ames-Forschungsteam unter der Leitung von Ernie Adams entwickelt. Dabei wurde die Glukose-Oxidase/Peroxidase-Reaktion der im Blut gelösten Glucose mit den Reagenzien im Teststreifen ausgenutzt. Diese Methode war jedoch ausschließlich für die klinische Anwendung durchführbar und konnte somit nicht zur Blutglukoseselbstmessung (BGSM) eingesetzt werden. Da das Ergebnis durch eine Farbskala visualisiert wurde handelte es sich dabei um eine semiquantitative Messmethode, welche auch durch äußere Faktoren, wie etwa Intensität und Farbe des Umgebungslichts, ungünstig beeinflusst werden konnte. (13) Seitdem hat sich in der Entwicklung viel bewegt und die in modernen Blutzuckermessgeräten zum Einsatz kommenden Messstreifen, sowohl mit elektrochemischer, also auch mit enzymatischer Funktionsweise, benötigen viel kleinere Mengen Blut (einige Geräte nur 0,3µl) und weisen eine viel größere Spannweite des Hämatokritwertes (20-60 %), in welchem eine biaslose Messung ermöglicht werden kann, auf. (12, 14)

### 1.5.2 Messung aus venösem Blut

Die Bestimmung des Glukosewertes aus dem venösen Plasma stellt die exakteste und verlässlichste Methode dar. Für die Abnahme der erforderlichen Blutproben kommen mit Natriumfluorid, Citrat, oder einer Kombination derer versehene Teströhrchen zum Einsatz. Jene Stoffe bewirken eine Hemmung der Glykolyse, und damit des Abbaus von Glukose,

durch die im Blut befindlichen Erythrozyten und ermöglichen somit ein sehr genaues Bestimmen des Blutglukosewertes zum Zeitpunkt der Abnahme. (15, 16)

## 1.6 Bestimmung der Blutglukose mittels Continuous Glucose Monitoring (CGM) Systemen

CGM-Systeme ermöglichen eine kontinuierliche Messung der Glukosewerte. Sie sind in der Lage Blutzuckerwerte in Echtzeit auszugeben, Tagestrends darzustellen und viele verfügbare Geräte haben auch eine Warnfunktion für Hypo- und Hyperglykämien.

Jene Funktionen ermöglichen den Menschen mit Diabetes mellitus bessere Entscheidungen hinsichtlich der Therapie zu treffen, motivieren dazu, die Therapie zu verfolgen und helfen insbesondere jenen Personen, die zu nächtlichen und morgendlichen Hypoglykämien neigen, oder eine herabgesetzte Wahrnehmung für hypoglykämische Zustände haben.

Eine weitere Indikation für den Einsatz von CGM-Systemen stellen unter guter Therapieadhärenz nicht erreichte Zielwerte, HbA1c oder Time in Range, dar. (2, 5, 17)

### 1.6.1 Real-time Continuous Glucose Monitoring (rtCMG) versus Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring (isCGM)

Bei den rtCGM-Systemen handelt es sich um Sensoren, die mit Zugang zum subkutanen Gewebe an der Haut platziert werden und aus der interstitiellen Flüssigkeit die Glukose bestimmen. Diese wird in regelmäßigen Intervallen automatisch gemessen. Dazu stellen die derzeit verfügbaren Geräte Informationen zu Glukosetrends sowohl in Zahlen, als auch graphisch aufbereitet dar, um somit Veränderungen und auch mit welcher Geschwindigkeit diese voranschreiten darzustellen. Zusätzlich verfügen die Systeme über akustische und visuelle Alarmer, welche die Anwender\*innen über drohende Hypo- und Hyperglykämische Zustände informieren. (18)

Das prinzipielle Messprinzip ist bei isCGM-Systemen dasselbe. Auch die Position ist dieselbe, jedoch unterscheiden sie sich dahingehend, dass bei den isCGM-Systemen keine automatischen Messungen stattfinden. Die Anwender\*innen müssen die Messungen manuell initiieren. Daher ist auch die Aussagekraft von Glukosetrends von der Häufigkeit und dem Abstand der Messungen abhängig. (18, 19)

Das im Rahmen der Studie, auf die sich diese Arbeit stützt, wird ein Gerät vom Typ rtCGM untersucht.

## 1.7 Bewertung der metabolischen Einstellung bei Diabetes mellitus

### 1.7.1 HbA1c

Der HbA1c bietet die Möglichkeit einen Überblick über die Glukose-Levels der vergangenen 8-12 Wochen (durchschnittliche Lebensspanne eines Erythrozyten) zu erhalten. Dies wird durch die irreversible nicht-enzymatische Bindung von Glukose an das N-terminale Ende der beta-Kette des Hämoglobins ermöglicht. Bei anhaltend hohen Blutglukosewerten werden auch mehr solcher Bindungen eingegangen, was die Einschätzung der Durchschnittlichen Blutglukose ermöglicht. Der Schwellenwert für ein pathologisches Ergebnis liegt hier bei gleich oder über 6,5% (48 mmol/mol). (20)

Der empfohlene Zielwert für Personen mit Diabetes mellitus liegt hier bei Werten unter 7,0% (<53 mmol/mol). Zusätzlich sollen, wenn dies ohne schwere Hypoglykämien möglich ist, so niedrig wie mögliche HbA1c-Werte angestrebt werden. (5)

### 1.7.2 Time in range

Durch die Zunahme der Verwendung von CGM-Systemen mit der Fähigkeit zur kontinuierlichen Messung der Glukose etablierte sich die Time in range (TIR) als Messgröße zur Beurteilung der metabolischen Einstellung. Als TIR ist der prozentuelle Anteil der Zeit definiert, in dem sich eine Person mit Diabetes mellitus in einem festgelegten Zielbereich befindet. Der Glukose-Zielbereich befindet sich nach genereller Empfehlung für alle nicht-schwangeren zwischen 70 und 180 mg/dl, innerhalb dessen sich der Glukosewert >70% des betrachteten Zeitraums befinden sollte.

Dieser Konsensus hat sich etabliert, da in Studien ein relevanter Einfluss der TIR auf die Entwicklung und Progression eines Diabetes mellitus festgestellt werden konnte. Dabei konnte bei den Gruppen, deren Glukosewerte den größten Teil der beobachteten Zeiträume innerhalb dieser Schwellenwerte waren, die langsamste Progression von Spätfolgen festgestellt werden. Außerdem gestattet die TIR, sowie die Zeiträume in denen der Glukosespiegel außerhalb des Zielbereichs war, die individuelle glykämische Kontrolle zu evaluieren. Der empfohlene Zielbereich gilt sowohl für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch Typ 2. (21, 22)

### 1.7.3 Glykämische Variabilität

Die glykämische Variabilität (GV) beschreibt die Fluktuationen, denen der Glukosespiegel einer Person über einen festgelegten Zeitraum unterworfen ist. Die GV ist insbesondere bei Menschen mit Diabetes mellitus stärker ausgeprägt, als bei Personen mit einem physiologischen Glukosestoffwechsel. Diese Schwankungen im Glukosespiegel werden unter anderem durch Mahlzeiten, Bewegung und hormonelle Einflüsse im Rahmen des circadianen Rhythmus bewirkt. (23)

Um die GV zu quantifizieren, nutzt man vor allem Daten von CGM-Systemen. Sie wird rechnerisch ermittelt, indem man die Standardabweichung, den Variationskoeffizienten oder die mittlere Amplitude der glykämischen Auslenkungen berechnet. Von einer stabilen GV wird gesprochen, wenn sie bei unter 36% liegt. (24, 25, 26, 27)

### 1.8 Continuous Glucose Monitoring

Erste Geräte für die kontinuierliche Messung der Glukose wurden 1999 und Anfang 2000 am Markt vorgestellt. Anfänglich gab es jedoch starke Einschränkungen in der klinischen Anwendung, da es, im Vergleich zu den in vitro durchgeführten Studien, in vivo zu teils starken Einbußen in puncto Sensitivität über die anfänglich empfohlene Tragedauer von 3 Tagen kam. (3)

Ein solches System von Medtronic® wurde 1999 durch die FDA zugelassen und benötigte alle 6 bis maximal 12 Stunden eine Kalibration mittels einem Blutglukosewert aus Kapillarblut. Zusätzlich konnten die Anwender\*innen mit diesem Gerät ihre Blutzuckerwerte nicht in Echtzeit erfahren, da das Gerät in einer Einrichtung der Gesundheitsversorgung ausgelesen werden musste. (28)

Systeme für die BGSM kamen schließlich im Jahr 2005 erstmals auf den Markt. CGM-Systeme erfreuen sich seit der ersten kommerziellen Veröffentlichung stetig über Interesse von sowohl Anwender\*innen, als auch Mediziner\*innen und Forscher\*innen und wurden somit fortlaufend weiterentwickelt. Dies führte dazu, dass es mittlerweile eine große Vielfalt an CGM-Systemen gibt, welche eine Reduktion bis Redundanz von Kalibrationen mittels Glukosemessungen aus Kapillarblut, eine längere Tragedauer bis hin zu 14 Tagen und eine sich stets verbessernde Handhabbarkeit in Bezug auf Größe, Akkuratheit, Koppelbarkeit mit

Smartphones, sowie zusätzliche Funktionen, Alarmer für Hypo- und Hyperglykämien als Beispiel zu nennen, bieten. (19)

Moderne CGM-Systeme ermöglichen es den Anwender\*innen ihre Glukosewerte in Echtzeit zu verfolgen und somit früh und exakt auf Glukosewerte außerhalb der Sollwerte zu reagieren. Die Alarmfunktion, die viele der verfügbaren Geräte bieten erweisen sich als besonders nützlich für Personen mit einer Reduzierten Wahrnehmungsfähigkeit für Hypoglykämien, sowie für Personen, die zu nächtlichen Hypoglykämien neigen und betreuende Personen von Personen mit Diabetes mellitus. (2, 17, 29)

Im prinzipiellen Aufbau sind sich alle verfügbaren CGM-Systeme sehr ähnlich. Es handelt sich dabei um eine Kombination von Geräten, die miteinander kommunizieren, der Sensor ist dabei in Kontakt mit der interstitiellen Flüssigkeit, die Messungen werden dann über einen Transmitter an den Receiver übertragen, über welchen die gemessenen Werte dann auslesbar sind und, je nach Gerät, auch in graphische Darstellungen umgewandelt werden können. (30) Es gibt verschiedene Messverfahren, mit denen die derzeit verfügbaren CGM-Systeme arbeiten, auf welche im Folgenden näher eingegangen wird.

### 1.8.1 Glukoseoxidase-basiertes Verfahren

Die elektrochemische Bestimmung von Glukose aus der Interstitialflüssigkeit stellt die am häufigsten angewandte Messmethode der am derzeitigen Markt verfügbaren CGM-Systeme dar. Dazu wird in den meisten Fällen in das subkutane Fettgewebe eine Nadelelektrode eingebracht. Die Spitze jener Nadelelektrode aus Platin oder Gold wird mit dem Enzym Glucoseoxidase (GOD), welches durch die Anwendung von Polymeren immobilisiert wird, versehen. Diese Zusammensetzung katalysiert an der Nadelspitze die Oxidation von Glukose, wobei Gluconolacton und Wasserstoffperoxid entstehen. Bei dieser Reaktion wird auch ein elektrisches Signal erzeugt, welches, nach Kalibration mit Werten von Blutglukosewerten aus Kapillarblutmessungen, in Blutglukosewerte umgerechnet werden kann. (19, 31)

## 1.8.2 Fluoreszenzbasiertes Verfahren

### 1.8.2.1 Organische Farbstoffe

CGM-Systeme, die organische Farbstoffe anwenden, um mit Floreszenz die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit zu bestimmen, benötigen um zu funktionieren sogenannte Fluorophore. Darunter versteht man Moleküle, die die Eigenschaft besitzen, Energie in einer bestimmten Wellenlänge aufzunehmen und sie in einer anderen abzugeben. Ein Fluorophor-Molekül in einem Sensor besteht aus einer spezifischen Bindestelle für Glukose, sowie zwei Fluorophoren, bei denen eines den Donor und eines den Akzeptor bildet. Wenn Glukose an den Rezeptor bindet, wird der Elektronenaustausch zwischen Donor und Akzeptor reduziert und es kommt am Donor-Fluorophor zu einer verstärkten Fluoreszenz, welche durch eine photometrische Messung direkten Aufschluss über die in der Interstitialflüssigkeit herrschende Glukosekonzentration geben kann. (32, 33)

### 1.8.2.2 Quantum-Dots

Quantum-Dots sind aus fluoreszierenden Halbleitern bestehende Nanopartikel. Auszeichnend sind für sie ein gutes Verhältnis von Oberfläche zu Volumen, schmale Emissionsbanden, breite Absorptionsspektren und eine hohe Photostabilität. Die schmalen Emissionsbanden und die breiten Absorptionsspektren erlauben die Nanopartikel mit einer Wellenlänge, welche sich sehr von der später Emittierten unterscheidet, in einen Erregungszustand zu bringen. Diese Eigenschaften ermöglichen, durch eine Verringerung von Interferenzen, ein exaktes Bestimmen der Konzentration des Stoffes von Interesse, in diesem Fall Glukose. Die Photostabilität führt zu einer langen Lebensdauer der Partikel. Stark limitierende Faktoren dieser Stoffe stellen jedoch deren Toxizität und der hohe finanzielle Aufwand dar. Dies führte dazu, dass die Forschung zu Quantum-Dots für diesen Zweck abnahm. (32, 34)

### 1.8.2.3 Boronsäure-Farbstoffe

Fluoreszenzbasierte Messung von Glukose in der interstitiellen Flüssigkeit mit Hilfe von Boronsäure erfolgt mit dem Molekül Anthracen-Phenylboronat. Diese Verbindung hat die

Eigenschaft in der Abwesenheit von Glukose schwach bis gar nicht zu fluoreszieren, da es durch die freien Bindungselektronen des Stickstoffatoms zur intramolekularen Hemmung der Fluoreszenz des Anthracens kommt. Kommt die Verbindung in Kontakt mit Glukose formt sich eine starke Bindung zwischen dem Stickstoff und Bor. Somit sind die Bindungselektronen des Stickstoffes nicht mehr frei und können die Fluoreszenz des Anthracens nicht mehr hemmen. Diese Reaktion ist proportional zur Konzentration der anwesenden Glukose und lässt somit eine Quantifikation der im Interstitium befindlichen Glukose zu. (32, 34, 35)

### 1.8.3 Mikrodialyseverfahren

Bei der Methode der Mikrodialyse zur Bestimmung der Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit macht man sich Diffusion unter Anwendung einer semipermeablen Membran zunutze. Eine semipermeable Membran zeichnet sich dadurch aus, dass nur Moleküle bis zu einer bestimmten Größe hindurch passieren können, wie im Fall der auf dem Verfahren basierenden CGM-Systeme, Glukose. Der Unterschied zwischen Dialyse und Mikrodialyse liegt darin, dass statt mehreren hunderten oder tausenden von Filamenten zum Transport des Dialysats, bei der Mikrodialyse lediglich ein Filament zum Einsatz kommt. (36)

Die Messung der Glukosekonzentration erfolgt nach dem Transport der Glukose aus der interstitiellen Flüssigkeit in ein, zum Aufbau des Diffusionsgradienten glukoses, isotonisches, Perfusat mittels Diffusion, entlang des Filaments zur Messeinheit. Die Mikrodialyse bietet den Vorteil der direkten Messbarkeit des Dialysats, da durch die semipermeable Membran eine Verunreinigung des Dialysats durch Zellen und Makromoleküle, wie Proteine, verhindert wird. Die Pumpgeschwindigkeit, in der Regel zwischen 0,3 und 10  $\mu\text{l}/\text{min}$ , hat einen großen Einfluss auf die Zeit, in der eine Messung durchgeführt werden kann, da sie direkt beeinflusst, wie schnell das Dialysat von dem im Interstitium liegenden Filamentende zur Messeinheit transportiert wird. Diese notwendige Zeit für den Transport bestimmt letzten Endes auch mit, wie schnell ein Messergebnis erzielt werden kann, was vor allem für Hypoglykämien eine hohe Relevanz hat. Aufgrund jener Limitationen kommt dieses Verfahren in heutigen klinischen Settings nur noch äußerst selten zum Einsatz. (36, 37)

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Ziel dieser Arbeit ist es im Rahmen einer Studie zu evaluieren wie gut ein neuartiger fluoreszenzbasierter subkutaner Glukose-Sensor unter den Gesichtspunkten Akkuratheit und Reliabilität abschneidet.

Zu diesem Zweck wurden 12 Proband\*innen mit insulintherapiertem Diabetes mellitus vom Typ 1 oder 2, im Alter von über 18 Jahren und mit einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18 und 35 kg/m<sup>2</sup> nach ausführlicher Aufklärung über Natur und Hergang der Studie und des Einholens des von den Proband\*innen unterschriebenen Informed Consent Formulars in die open-label, single-arm, monozentrische Studie eingeschlossen.

Weitere Einschlusskriterien waren normwertige, oder nach Ermessen des Investigators nicht klinisch signifikant von den Normwerten abweichende, Alanin-Aminotransferase (ALT), Kreatinin, Harnstoff, Blutbild, C-reaktives Protein (CRP), Quick-Wert, International normalized ratio (INR), Screening auf Hepatitis B und C, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV).

Die Ausschlusskriterien wie folgt:

Proband\*innen mit einem Schrittmacher, implantierbaren Defibrillator oder anderen implantierten Geräten, die durch radiofrequenztelemetrische Messungen gestört werden könnten

bekannte Allergien gegen Nahtmaterial, Teile des zu implantierenden Sensors, des Applikators, oder Lokalanästhetika

bekannte Lichtempfindlichkeit oder Keloidneigung

Blutverdünnung (außer mittels Thrombozytenaggregationshemmung); Hauterkrankungen, die eine Implantation des Sensors oder das Anbringen des Lesegerätes behindern

Hautmodifikationen im Bereich des geplanten Implantationsareals wie Tätowierungen oder Narben, die die Funktionalität des Gerätes beeinflussen könnten

bekannte Lipodystrophie oder andere Erkrankungen des Bindegewebes im geplanten Implantationsareal

jegliche Zustandsveränderung einer/eines Proband\*in, welche nach Ermessen des Investigators die Sicherheit derer oder die wissenschaftliche Integrität der Studie beeinflussen könnte

Probandinnen im gebärfähigen Alter, die also nicht über ein Jahr medizinisch bestätigt steril oder in der Menopause sind, die Schwanger sind oder stillen, eine Schwangerschaft planen oder nicht gewillt sind ausreichende Verhütung während Ablauf der Studie zu betreiben  
Unmündigkeit oder Einschränkung derer  
Abhängigkeit von Sponsor oder des Clinical Investigators.

## 2.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus 12 Personen zusammen. Die demographischen Daten werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

|                          |                     |                 |
|--------------------------|---------------------|-----------------|
| Diabetes-Typ             | Typ 1               | 9 (75%)         |
|                          | Typ 2               | 3 (25%)         |
| Geschlecht               | Weiblich            | 4 (33.3%)       |
|                          | Männlich            | 8 (66.6%)       |
| Alter [Jahre]            | Mittelwert $\pm$ SD | 54,5 $\pm$ 18   |
|                          | [min-max]           | 29 - 82         |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ] | Mittelwert $\pm$ SD | 26,5 $\pm$ 5,4  |
|                          | [min-max]           | 21,6 - 40,1     |
| HbA1c [mmol/mol]         | Mittelwert $\pm$ SD | 59,8 $\pm$ 10,2 |
|                          | [min-max]           | 45 - 78         |

Tabelle 2.1 Demographische Daten

## 2.3 Studienmaterial

Das Studienmaterial setzt sich aus den Sensoren, Applikationsgeräten um die Sensoren in das subkutane Gewebe zu injizieren, Lesegeräten, Bluetooth-Low-Energy(BLE)-Dongles und Tablet-Computern zusammen. Im Folgenden wird genauer auf die Komponenten eingegangen.

### 2.3.1 Der Studiensensor

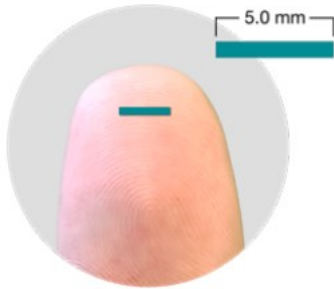


Abb. 2.1 Schematische Darstellung eines hydrierten Sensors

Dabei handelt es sich um ein Sensor-Hydrogel, welches im Interstitium im subkutanen Fettgewebe zu liegen kommt. Es reagiert mit der dort anwesenden Glukose in Abhängigkeit von derer Konzentration und soll mittels des, in den folgenden Unterkapiteln beschriebenen Lesegerätes, ein interpretierbares Fluoreszenz-Signal abgeben. Die Maße des Sensors liegen im trockenen bei  $2,9 \times 0,4 \times 0,38$  mm und im hydrierten Zustand bei  $5,0 \times 0,75 \times 0,65$  mm. Er ist aus biokompatiblen Materialien, auf einem Hydrogel mit einem Acrylamid-Grundgerüst, zusammengesetzt. Die Nutzbarkeit des Sensors ist auf einige Monate beschränkt, soll jedoch in der Zukunft im Körper verbleiben. Ein Anteil der in der Studie getesteten Sensoren wird jedoch entfernt.

### 2.3.2 Applikationsgerät

Bei dem Applikationsgerät handelt es sich um ein steriles Einmalprodukt. Es kommt in der Form eines Pens mit einer 19 Gauge starken Hohlneedle für die Injektion des Sensors in das subkutane Gewebe. Die Anwendung des Pens ist durch eine Fachkraft des Gesundheitswesens vorgesehen. Das Ziel ist es den Sensor unter Verwendung des Pens in eine Tiefe von 3-6 mm unterhalb der Hautoberfläche zu bringen.

### 2.3.3 Lesegerät

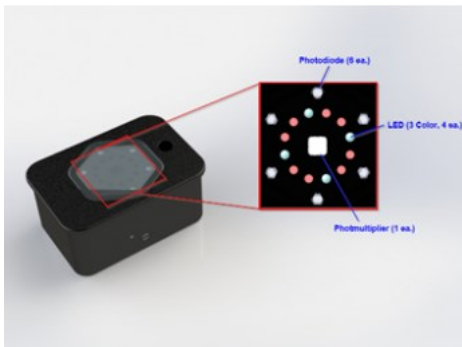


Abb. 2.2 Vorderseite des Lesegeräts mit Beschreibung der Leuchtdioden

Die in der Studie verwendeten Lesegeräte emittieren Licht mit einem niedrigen Energieniveau, welches mit den Sensoren interagiert. Das von den Sensoren als Antwort emittierte Licht wird dann von den Lesegeräten gemessen. Bei den Lesegeräten handelt es sich um eine non-invasive Komponente, die mit doppelseitigem medizinischen Klebefilm auf der Haut über der Injektionsstelle der Sensoren platziert wird. Zusätzlich wird an die Lesegeräte ein Silikonrahmen angelegt, um Interferenzen durch Umgebungslicht zu verhindern.



Abb. 2.3 Lesegeräte an einer Person

### 2.3.4 BLE-Dongles und Tablet-Computer

Eine Verbindung zwischen dem Lesegerät und einem Tablet-Computer wird mittels BLE-Dongles hergestellt. Auf den Tablet-Computern ist eine Software installiert, welche es ermöglicht Einstellungen an den Leuchtdioden und Detektoren der Lesegeräte vorzunehmen.

Zusätzlich verarbeitet die Software die Fluoreszenz-Signale der Sensoren und stellt sie dar. Die Anzeige der Signale erfolgt als Rohdaten in Form von Spannung, welche nicht direkt durch die Software in einen Glukosewert umgerechnet werden. Die Umrechnung erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt.

### 2.3.5 Zusätzliche für die Studie verwendete Materialien

Für zusätzliche Informationsgewinnung wird im Rahmen der Studie für jede Probandin und jeden Probanden ein Gerät mit der Fähigkeit zur Messung von Beschleunigungen, ein Drei-Achsen-Beschleunigungssensor von Axivity®, das Modell AX3, verwendet. Diese sollen dabei helfen, den Einfluss von Bewegungen auf die Mess-Performance der Lesegeräte zu ermitteln.

## 2.4 Ablauf der Studientage

| <u>Screening</u>                  | <u>Tag 0</u>  | <u>Tag 6 ± 2 Tage</u>                                | <u>Tag 14 ± 2 Tage</u>                               | <u>Tag 28 ± 5 Tage</u>                               | <u>Tag 84 ± 7 Tage</u>                               |
|-----------------------------------|---|--|--|--|--|
| Bis spätestens 6 Wochen vor Tag 0 | Sensorimplantation gefolgt von regelmäßigen Messungen und Glukoseauslenkung | Tag mit regelmäßigen Messungen und Glukoseauslenkung | Tag mit regelmäßigen Messungen und Glukoseauslenkung | Tag mit regelmäßigen Messungen und Glukoseauslenkung | Tag mit regelmäßigen Messungen und Glukoseauslenkung |

Tabelle 2.2, Zeitplan der Studie

### 2.4.1 Screening

Vor der Durchführung jedweder studienbezogener Tätigkeiten oder Maßnahmen, wurden als Proband\*innen in Frage kommende Personen über Ablauf, die Natur und den Nutzen der Studie aufgeklärt. Bei Einverständnis zur Teilnahme an der Studie wurde eine Unterschrift der Kandidat\*innen und einer/eines der Studienärztinnen/Studienärzte für das Informed Consent Formular eingeholt.

Eine Screening-Visite mit den für die Teilnahme an der Studie in Frage kommenden Personen wurde so terminisiert, dass jener spätestens 6 Wochen vor dem eigentlichen Studienbeginn stattfinden konnte.

Zu den Maßnahmen im Rahmen des Screening-Visits zählte die Anfertigung eines Routinelabors aus einer venösen Blutprobe. Bei weiblichen Personen wurde überdies ein Beta-Humanes-Choriongonadotropin(HCG)-Test mittels einer Harnprobe bestimmt. Zudem wurde durch eine Studienärztin oder einen Studienarzt eine klinisch körperliche Untersuchung, eine Evaluierung der Hautbeschaffenheit an den für die Injektion des Sensors in Frage kommenden Hautstellen und eine Bestimmung der Vitalparameter durchgeführt. Erhoben wurden ferner auch demographische Daten, wie Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit. Außerdem wurden jegliche Vorerkrankungen, Allergien und bestehende Dauermedikation der gescreenten Personen, sowie deren Körpergröße, Gewicht und daraus errechneter BMI festgehalten.

#### 2.4.2 Zweite Visite / Tag 0

Im Rahmen der zweiten Visite fand bei den erfolgreich gescreenten Personen, nun weiterführend als Proband\*innen bezeichnet, nach einer erneuten Prüfung, ob keine der Ausschlusskriterien erfüllt wurden, die Injektion von jeweils zwei Sensoren per Proband\*in in die zuvor festgelegten Injektionsstellen statt. Unter Zuhilfenahme des eigens dafür entwickelten Applikators wurde der Sensor unter sterilen Bedingungen, nach vorheriger visueller Überprüfung auf etwaige Defekte, in die Subkutis injiziert. Je Proband\*in wurden zwei Sensoren in das subkutane Fettgewebe mit einem Mindestabstand von ungefähr 10cm zueinander injiziert. Daraufhin wurden die Lesegeräte auf die Position gehalten, wo sich die Sensoren in der Subkutis befinden sollten. Sobald ein zufriedenstellendes Signal verzeichnet werden konnte, wurde die Stelle mit der höchsten Signalstärke ermittelt und eine Schablone angefertigt, um das Auffinden der Sensoren bei den künftigen Visiten zu erleichtern.

#### 2.4.3 Dritte Visite / Tag 1 und folgende Visiten

Folgender Ablauf war ab einschließlich der dritten Visite für alle weiteren identisch. Eingangs wurden alle Proband\*innen durch eine\*n Studienärzt\*in auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und die Sensorsetzstellen evaluiert. Nach der erfolgreichen Lokalisation der Sensoren und Sicherstellung einer ausreichenden Signalstärke, wurde den Proband\*innen nach der Befestigung der Lesegeräte ein intravenöser Zugang gelegt. Sobald das System

warmgelaufen war, wurde begonnen alle 15 Minuten eine venöse Blutprobe aus dem liegenden intravenösen Zugang zu entnehmen. Aus jener Blutprobe wurde immer paarig die Plasmaglukose unter Verwendung des Super GL® Glucose Analyzer bestimmt. Nach 30 Minuten, also nach der Entnahme zweier venöser Blutproben, fand die Phase der Glukoseauslenkung statt. Dazu wurde den Proband\*innen eine kohlenhydratreiche Mahlzeit verabreicht. Die ästimierte Kohlenhydratmenge wurde dabei in den Case Report Forms (CRF) festgehalten. Die Blutentnahmen im Abstand von 15 Minuten zueinander wurden über die gesamte restliche Dauer der Visite fortgeführt. Nach der Auswertung der letzten venösen Blutproben wurden die Messgeräte, nach dem Stoppen der Messung, von den Proband\*innen abgenommen und die Daten auf einen verschlüsselbaren USB-Stick übertragen. Nach Sicherstellung durch eine\*n Studienärzt\*in, dass sich alle Proband\*innen in einem euglykämischen Bereich befanden und klinisch in einem guten Zustand waren, konnten diese vom Durchführungsort der Studie entlassen werden.

## 2.5 Statistische Methoden

### 2.5.1 MARD

Die mittlere relative absolute Differenz (MARD) stellt für die Beurteilung der Akkuratheit der Messergebnisse von CGM-Systemen das Mittel der Wahl dar. Um die MARD zu berechnen benötigt man paarige Glukosewerte von sowohl den Messungen des zu untersuchenden CGM-Systems, als auch von Referenzmessungen. (1)

Für die Berechnung der MARD muss zunächst die absolute relative Differenz (ARD) ermittelt werden.

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

Abb. 2.4 Formel zur Berechnung der ARD (1)

In der zur Berechnung der ARD verwendeten Formel steht  $y_{CGM}$  für die Messwerte des zu untersuchenden CGM-Systems und  $y_{ref}$  für die Messwerte des Referenzsystems.  $T_k$  steht in der Formel für Zeiten in denen Messwerte vorhanden sind. Mit der ARD kann dann die MARD berechnet werden.

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

Abb. 2.5 Formel zur Berechnung der MARD (1)

Die Berechnung der MARD erfolgt durch die Ermittlung des Mittelwerts der ARD. Die MARD wird in Prozent angegeben. Je niedriger der Prozentwert ausfällt, umso näher liegen die Messergebnisse des CGM-Systems an den Referenzwerten. Eine analytisch gute Leistung wird in der Literatur CGM-Systemen mit einer MARD unter 10% zugeschrieben. (38)

### 2.5.2 Consensus-Error-Grid

Das Consensus-Error-Grid stellt eine Weiterentwicklung des durch William Clarke entwickelten Error-Grid, welches zur Quantifizierung der Akkuratheit von Messwerten von Point-of-Care-Testing (POCT) im Vergleich zu Plasmaglukosewerten dient, dar. (39, 40) Das Consensus-Error-Grid wurde durch Parkes und Kolleg\*innen, sowie den Konsensus von 100 Ärzt\*innen, die Menschen mit Diabetes mellitus betreuten, geschaffen und wird zur Ermittlung der Genauigkeit von Glukosemessgeräten verwendet. (40)

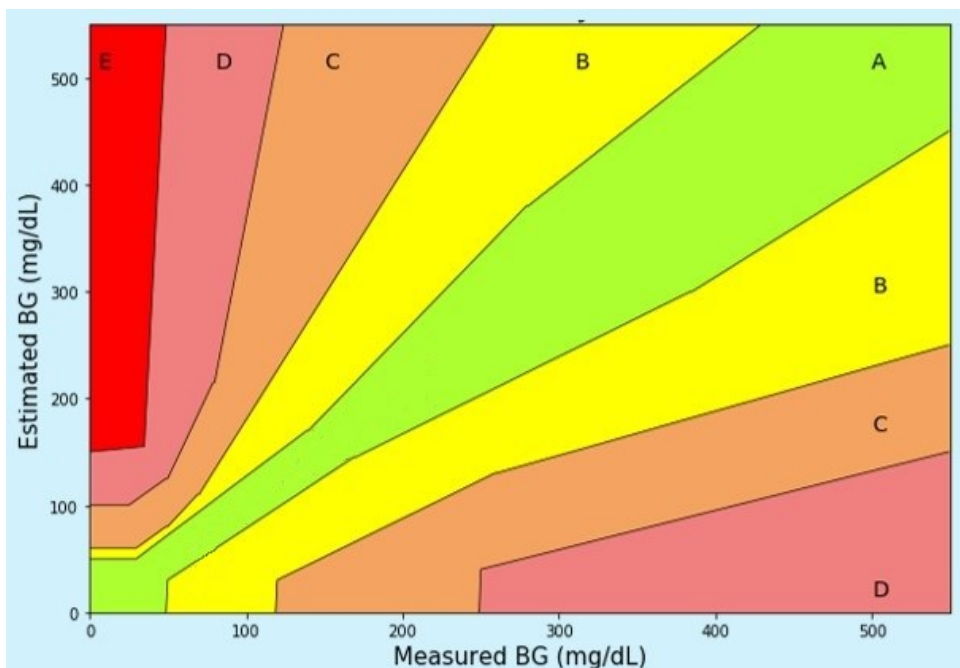


Abb. 2.6 Consensus-Error-Grid

Auf der Abszisse befinden sich die gemessenen und auf der Ordinate die geschätzten Glukosewerte. Die mit den Buchstaben A-E markierten Zonen repräsentieren den Risikograd von Falschmessungen. Die Bedeutung der Zonen ist wie folgt.

Zone A – Keine klinische Signifikanz

Zone B – Einfluss auf klinische Entscheidungen; keine oder geringe Auswirkung auf das therapeutische Ergebnis

Zone C – Einfluss auf klinische Entscheidungen; wahrscheinliche Auswirkung auf das therapeutische Ergebnis

Zone D – Einfluss auf klinische Entscheidungen; signifikantes Gesundheitsrisiko

Zone E – Einfluss auf klinische Entscheidungen; könnte gefährliche Konsequenzen nach sich ziehen (40)

### 3 Ergebnisse

Die in diesem Teil verwendeten Daten wurden auch für Präsentationen im Rahmen von Kongressen der Österreichischen Diabetesgesellschaft und der Advanced Technologies and Treatments for Diabetes verwendet.

#### 3.1 Akkuratheit des CGM-Systems

In der Tabelle 3.1 wird die MARD und das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) der Werte gemessener Blutglukose versus Sensorwerte über einen Zeitraum von rund 350 Minuten dargestellt. Es kommt dabei eine retrospektive Kalibrierung unter Verwendung von je 3 Datenpaaren pro Sensor zum Einsatz.

| <b>Tage nach Sensorinjektion</b> | <b>Proband*in</b> | <b>Sensor 1</b>                    | <b>Sensor 2</b>                    |
|----------------------------------|-------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 28                               | 07                | MARD: 12%<br>R <sup>2</sup> : 0,91 | MARD: 19%<br>R <sup>2</sup> : 0,82 |

|    |    |                                    |                                    |
|----|----|------------------------------------|------------------------------------|
| 28 | 08 | MARD: 5%<br>R <sup>2</sup> : 0,93  | MARD: 10%<br>R <sup>2</sup> : 0,60 |
| 28 | 09 | MARD: 10%<br>R <sup>2</sup> : 0,91 | MARD: 12%<br>R <sup>2</sup> : 0,74 |
| 28 | 10 | MARD: 11%<br>R <sup>2</sup> : 0,88 | MARD: 16%<br>R <sup>2</sup> : 0,82 |
| 28 | 11 | MARD: 14%<br>R <sup>2</sup> : 0,61 | MARD: 7%<br>R <sup>2</sup> : 0,91  |
| 28 | 12 | MARD: 9%<br>R <sup>2</sup> : 0,87  | MARD: 10%<br>R <sup>2</sup> : 0,88 |
| 70 | 01 | MARD: 3%<br>R <sup>2</sup> : 0,89  | MARD: 3%<br>R <sup>2</sup> : 0,85  |
| 70 | 02 | MARD: 7%<br>R <sup>2</sup> : 0,89  | MARD: 8%<br>R <sup>2</sup> : 0,90  |
| 70 | 03 | MARD: 6%<br>R <sup>2</sup> : 0,63  | MARD: 6%<br>R <sup>2</sup> : 0,63  |
| 70 | 04 | Unzureichende<br>Signalstärke      | Versagen des<br>Heftpflasters      |
| 70 | 05 | MARD: 9%<br>R <sup>2</sup> : 0,90  | MARD: 7%<br>R <sup>2</sup> : 0,93  |
| 70 | 06 | MARD: 10%<br>R <sup>2</sup> : 0,80 | MARD: 14%<br>R <sup>2</sup> : 0,65 |

Tabelle 3.1 MARD und Bestimmtheitsmaß CGM vs Blutglukose



Abbildung 3.1 Legende für nachstehende Grafiken zur Darstellung der Messleistung der Sensoren

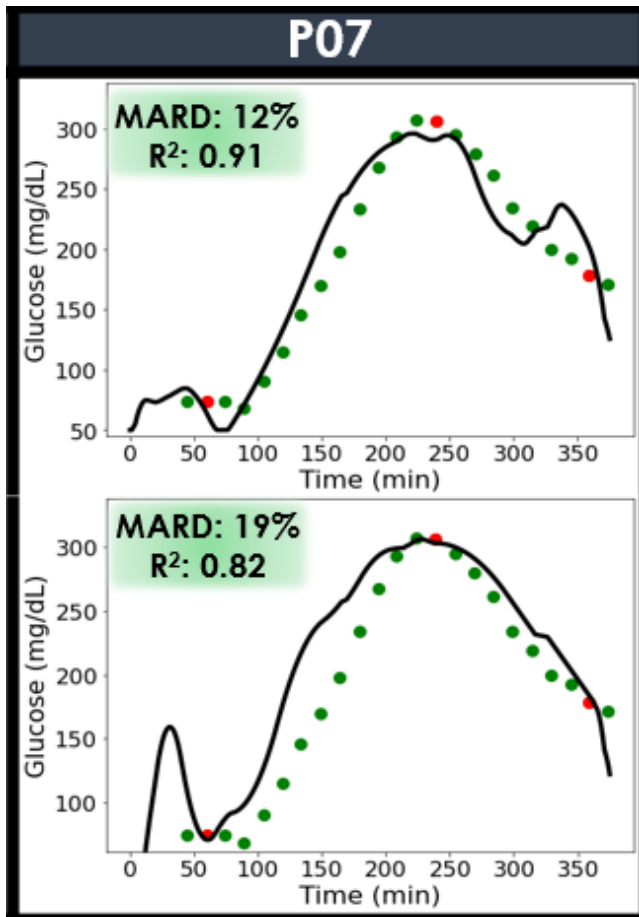


Abbildung 3.2 Messleistung Proband 07 nach 28 Tagen

Die in Abbildung 3.2 dargestellten Kurven wurden unter Verwendung der Messergebnisse bei Proband 07 am 28. Tag nach Setzen der Sensoren erstellt. Dabei kam eine retrospektive Kalibration unter Zuhilfenahme von 3 Datenpaaren je Sensor zum Einsatz. Die Datenverarbeitung erfolgte dabei bei jeder/jedem Probandin/Probanden identisch. Im Rahmen der Studienvisite konnten hier sowohl Werte im hohen, als auch niedrigen glykämischen Bereich aufgezeichnet werden. Mit einem  $R^2$  von 0,91 für Sensor 1 und 0,82 für Sensor 2 besteht für beide eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmaproben. Mit einer MARD von 12% für Sensor 1 und einer MARD für Sensor 2 ist der Zielwert von 10% oder kleiner nicht erreicht.

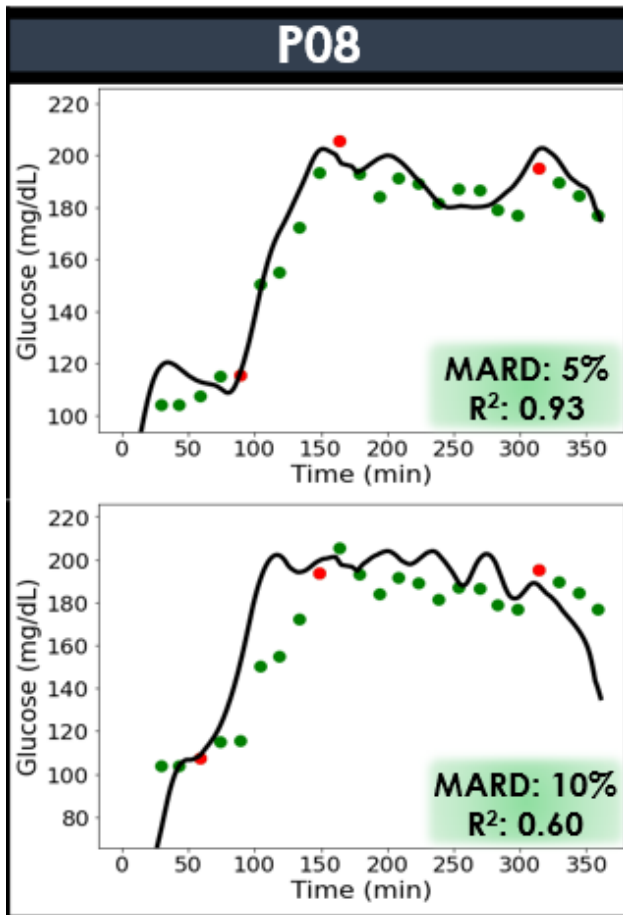


Abbildung 3.3 Messleistung Probandin 08 nach 28 Tagen

Für die Erstellung der Kurven in Abbildung 3.3 wurden die Messergebnisse von Tag 28 nach dem Setzen der Sensoren bei Probandin 08 verwendet. Im Rahmen der Studienvisite wurden Messwerte im normalen und im hohen glykämischen Bereich aufgezeichnet. Mit einem  $R^2$  von 0,93 für Sensor 1 und einem  $R^2$  von 0,60 für Sensor 2 besteht für beide eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmaproben.

Mit einer MARD von 5% für Sensor 1 und einer MARD von 10% für Sensor 2 befindet man sich im Zielbereich.

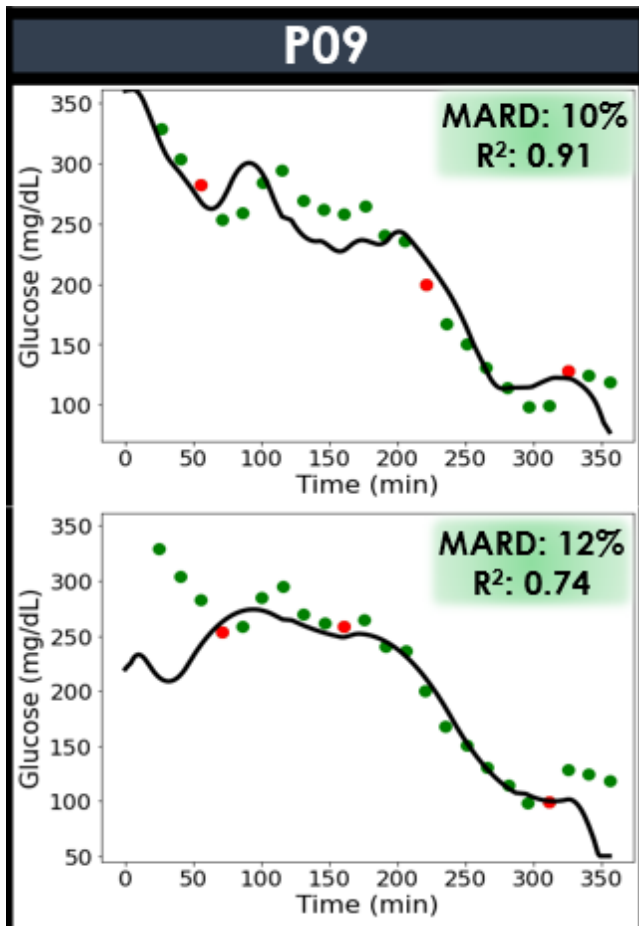


Abbildung 3.4 Messleistung Proband 09 nach 28 Tagen

Für die Erstellung der Kurven in Abbildung 3.4 wurden die Messergebnisse von Tag 28 nach dem Setzen der Sensoren bei Proband 09 verwendet. Im Rahmen der Studiervisite konnten sowohl Werte im hohen als auch normalen glykämischen Bereich aufgezeichnet werden. Mit einem  $R^2$  von 0,91 für Sensor 1 und einem  $R^2$  von 0,74 für Sensor 2 besteht für beide eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmaproben. Die MARD von 10% für Sensor 1 liegt im Zielbereich, die MARD von 12% für Sensor 2 liegt knapp darüber.

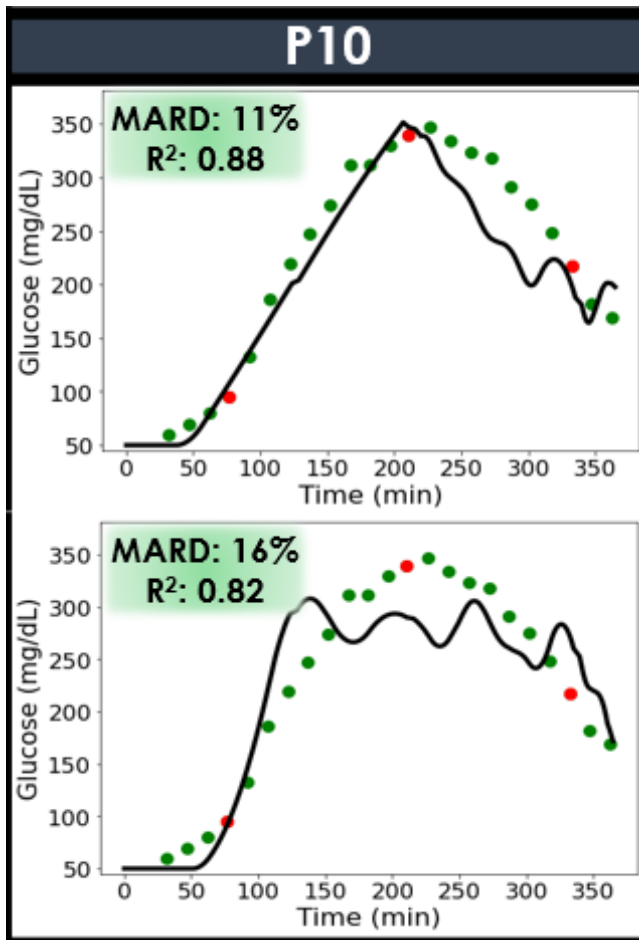


Abbildung 3.5 Messleistung Probandin 10 nach 28 Tagen

Für die Erstellung der Kurven in Abbildung 3.5 wurden die Messergebnisse vom 28. Tag nach dem Setzen der Sensoren bei Probandin 10 verwendet. Im Rahmen der Studiervisite konnten sowohl Messwerte im niedrigen als auch im hohen glykämischen Bereich aufgezeichnet werden.

Mit einem  $R^2$  von 0,88 für Sensor 1 und von 0,82 für Sensor 2 besteht für beide eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmaproben.

Mit einer MARD von 11% für Sensor 1 liegt diese geringgradig über dem Zielbereich. Mit einer MARD von 16% für Sensor 2 liegt diese über dem Zielbereich.

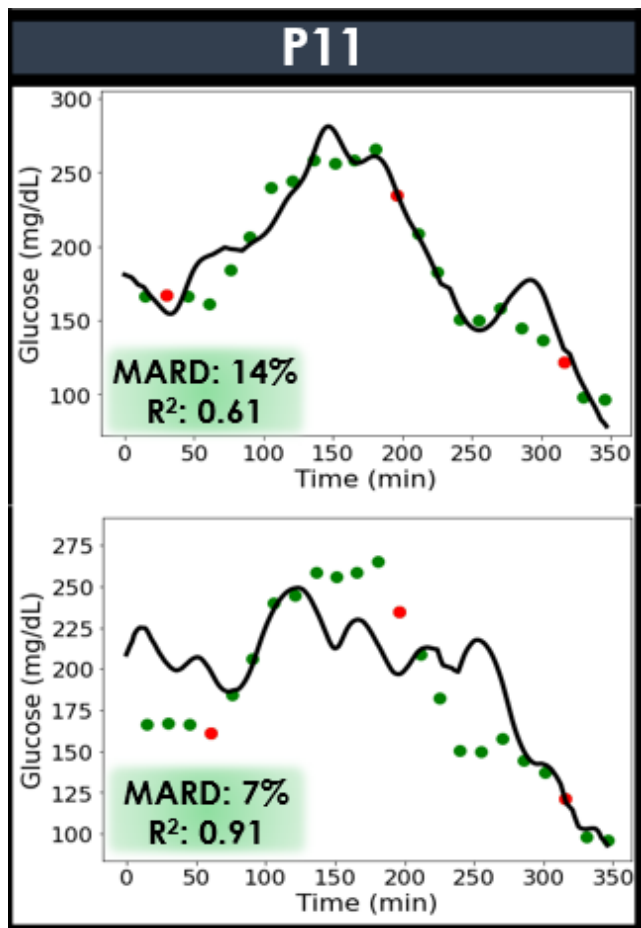


Abbildung 3.6 Messleistung Proband 11 nach 28 Tagen

Für die Erstellung der Kurven wurden die Messergebnisse vom 28. Tag nach dem Setzen der Sensoren bei Proband 11 herangezogen.

Im Rahmen der Studienvisite konnten Messwerte sowohl im normalen als auch niedrigen glykämischen Bereich aufgezeichnet werden.

Mit einem R<sup>2</sup> von 0,61 für Sensor 1 und von 0,91 für Sensor 2 besteht für beide eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmaproben.

Die MARD für Sensor 1 liegt mit 14% über dem Zielbereich.

Die MARD für Sensor 2 liegt mit 7% im Zielbereich.

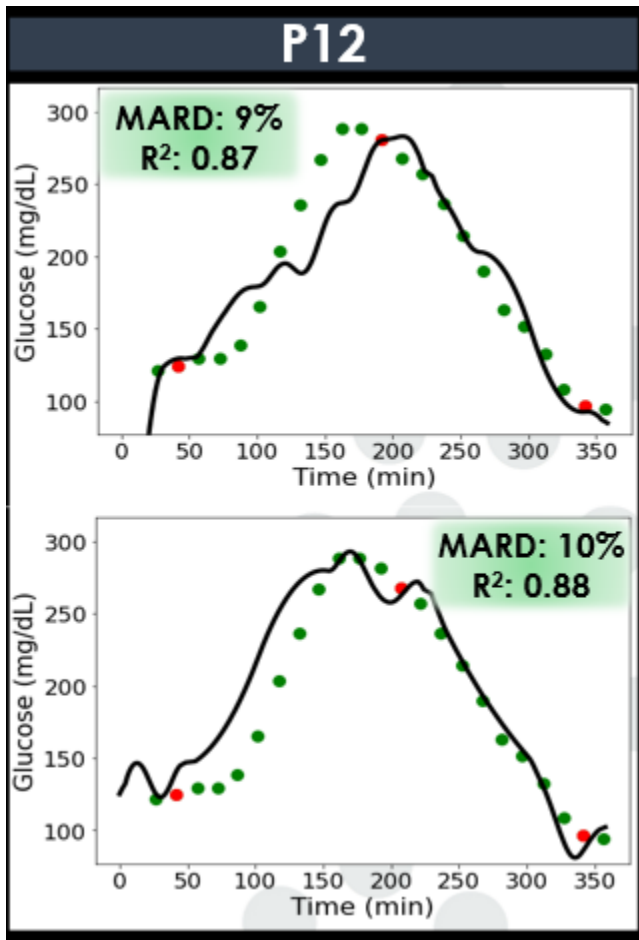


Abbildung 3.7 Messleistung Proband 12 nach 28 Tagen

Für die Erstellung der Kurven wurden die Messergebnisse von Tag 28 nach dem Setzen der Sensoren bei Proband 12 herangezogen.

Im Rahmen der Studienvsitate konnten sowohl Messwerte im normalen als auch im hohen glykämischen Bereich aufgezeichnet werden.

Mit einem R<sup>2</sup> von 0,87 für Sensor 1 und von 0,88 für Sensor 2 besteht für beide eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmabproben.

Mit einer MARD von 9% für Sensor 1 und von 10% für Sensor 2 liegt sie für beide Sensoren im Zielbereich.

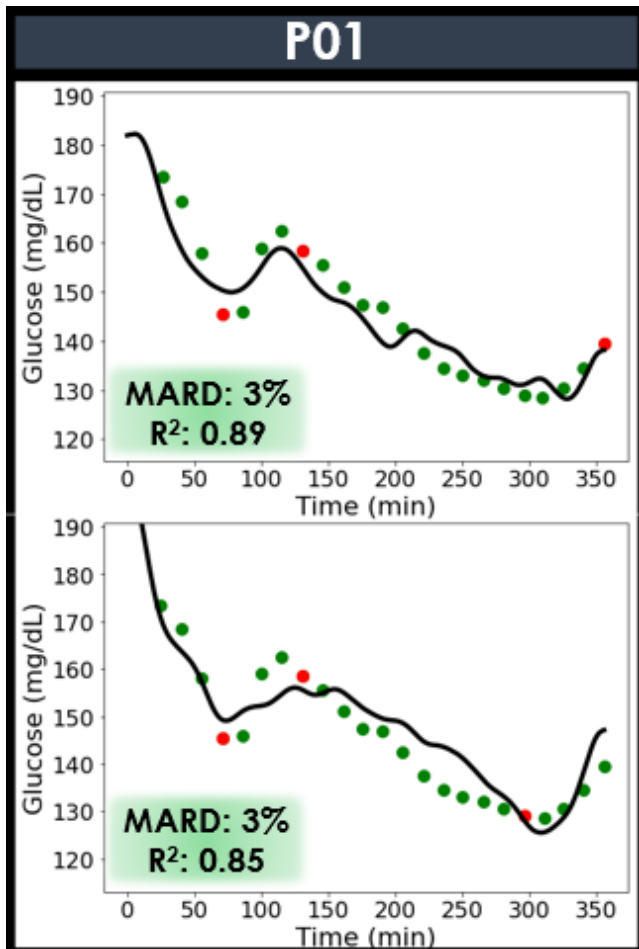


Abbildung 3.8 Messleistung Probandin 01 nach 70 Tagen

Für die Erstellung der Kurven wurden die Messergebnisse von Tag 70 nach dem Setzen der Sensoren bei Probandin 01 herangezogen.

Im Rahmen der Studienvsichte konnten Werte im hochnormalen bis hohen glykämischen Bereich aufgezeichnet werden.

Mit einem  $R^2$  von 0,89 für Sensor 1 und von 0,85 für Sensor 2 besteht für beide eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmabproben.

Mit einer MARD von 3% für beide Sensoren liegt sie für beide Sensoren im Zielbereich.

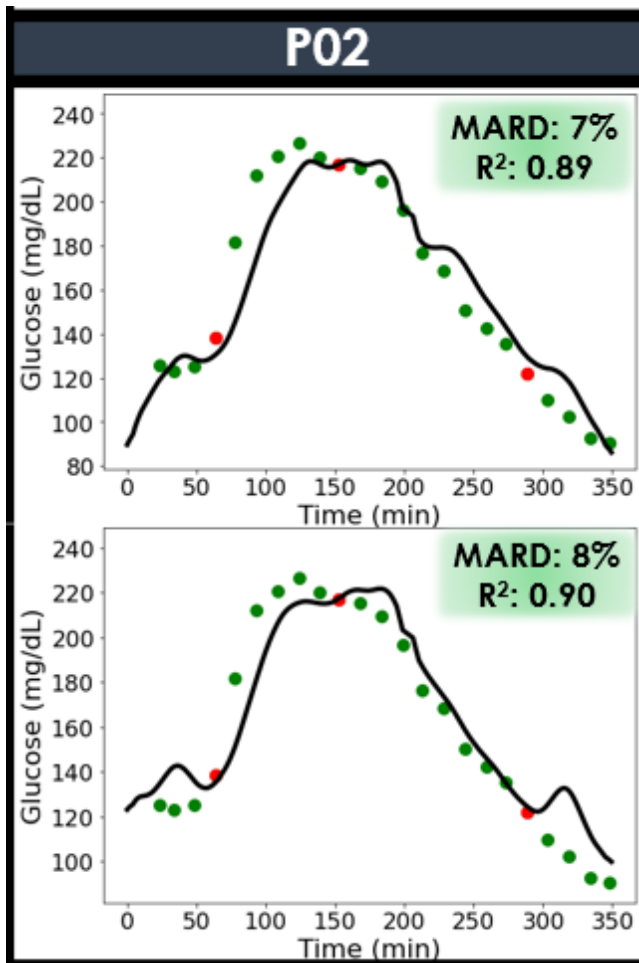


Abbildung 3.9 Messleistung Proband 02 nach 70 Tagen

Für die Erstellung der Kurven wurden die Messwerte am Tag 70 nach dem Setzen der Sensoren bei Proband 02 verwendet.

Während der Studienvisite konnten Werte im normalen bis hohen glykämischen Bereich aufgezeichnet werden.

Mit einem  $R^2$  von 0,89 für Sensor 1 und von 0,90 für Sensor 2 besteht für beide Sensoren eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmaproben.

Mit einer MARD von 7% für Sensor 1 und von 8% für Sensor 2 befindet sie sich für beide Sensoren im Zielbereich.

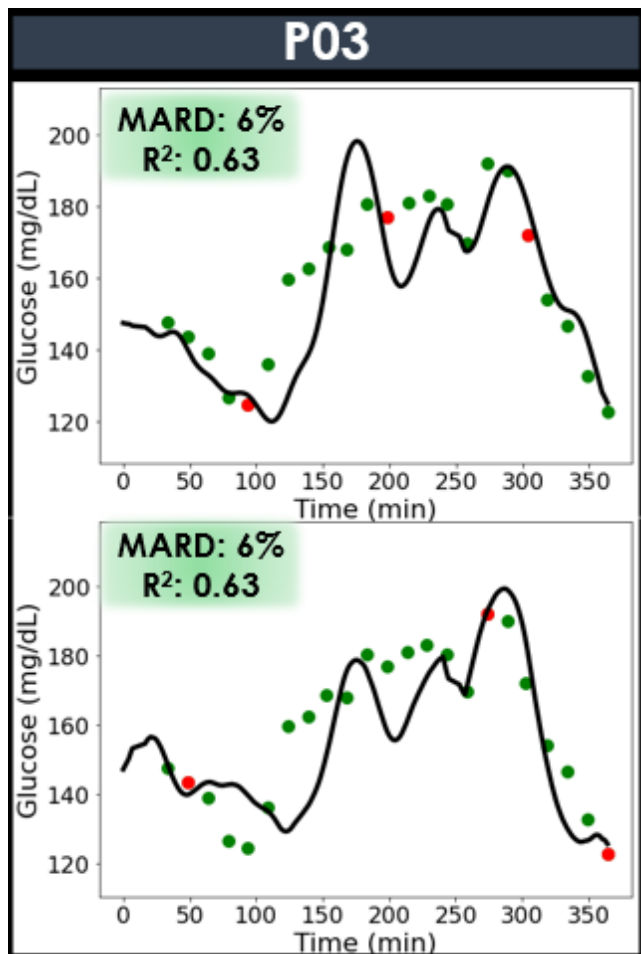


Abbildung 3.10 Messleistung Proband 03 nach 70 Tagen

Für die Erstellung der Kurve wurden die Messwerte an Tag 70 nach dem Setzen der Sensoren bei Proband 03 verwendet.

Während der Studienvsiste konnten Werte im hochnormalen bis hohen glykämischen Bereich aufgezeichnet werden.

Mit einem  $R^2$  von 0,63 bei Sensor 1 sowie Sensor 2 besteht für beide Sensoren eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmabproben.

Mit einer MARD von 6% für beide Sensoren liegt sie bei beiden Sensoren im Zielbereich.

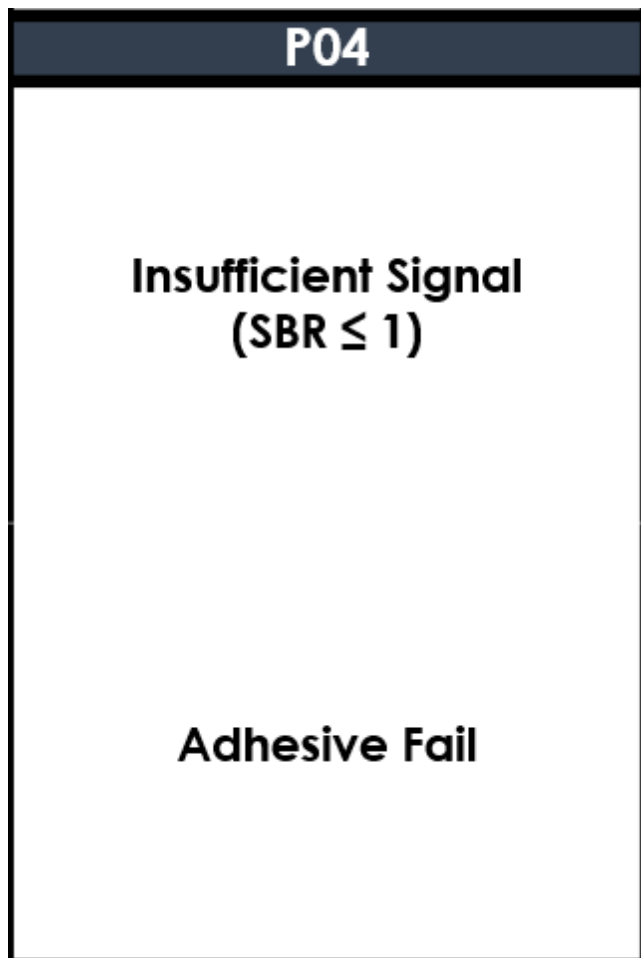


Abbildung 3.11 Messleistung bei Proband 04 nach 70 Tagen

Bei der Studienvisite, deren Messwerte für die Erstellung der Kurven angewendet wurden kam es bei Sensor 1 zu einer insuffizienten Signal-to-Background-Ratio, wodurch die Daten nicht verwendet werden konnten. Bei Sensor 2 löste sich die Befestigung des Lesekopfes und somit konnten die Daten nicht verwendet werden.

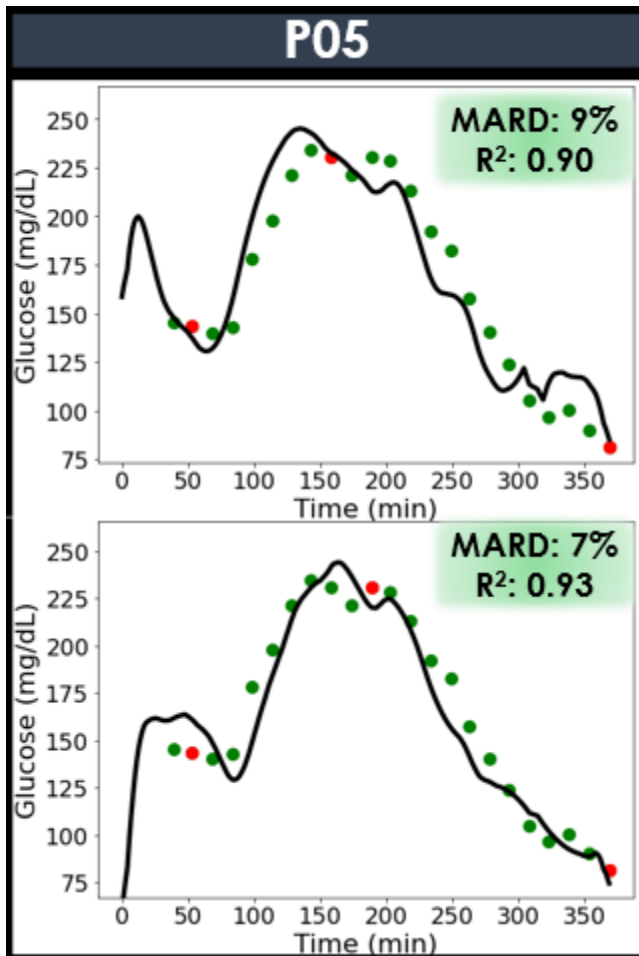


Abbildung 3.12 Messleistung bei Proband 05 nach 70 Tagen

Zur Erstellung der Kurven wurde die Messergebnisse an Tag 70 nach dem Setzen der Sensoren bei Proband 05 verwendet.

Im Rahmen der Studienvisite konnten Werte im normalen bis hohen glykämischen Bereich aufgezeichnet werden.

Mit einem  $R^2$  von 0,90 für Sensor 1 und einem  $R^2$  von 0,93 für Sensor 2 ergab sich für beide eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmaproben.

Mit einer MARD von 9% für Sensor 1 und einer MARD von 7% für Sensor 2 liegt sie bei beiden Sensoren im Zielbereich.

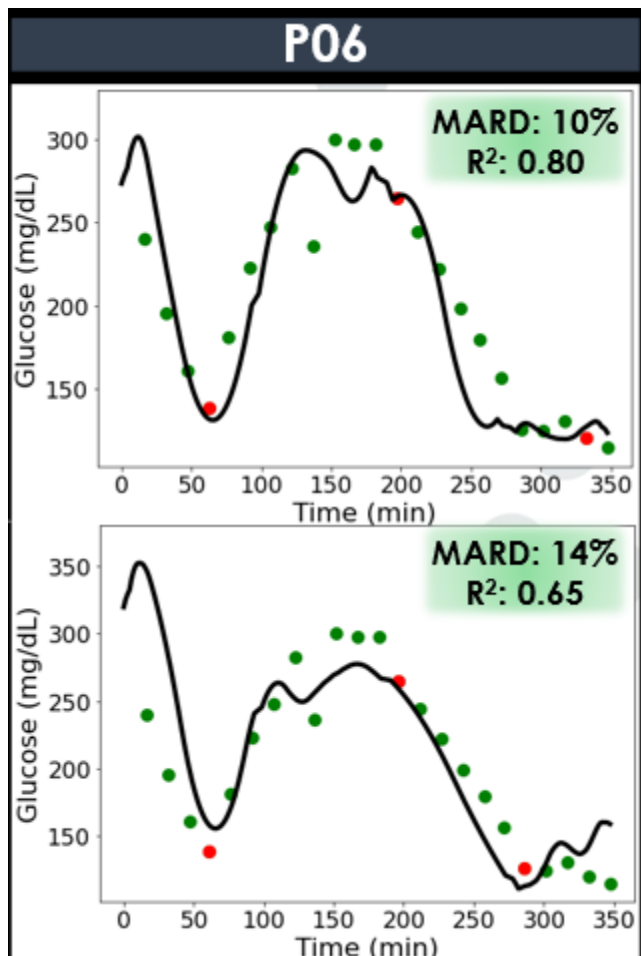


Abbildung 3.13 Messleistung bei Probandin 06 nach 70 Tagen

Zur Erstellung der Kurven wurden die Messergebnisse an Tag 70 nach dem Setzen der Sensoren bei Probandin 06 verwendet.

Im Rahmen der Studienvisite konnten Werte im normalen bis hohen glykämischen Bereich aufgezeichnet werden.

Mit einem  $R^2$  von 0,80 für Sensor 1 und von 0,65 für Sensor 2 ergibt sich für beide Sensoren eine starke Korrelation mit den venösen Blutplasmaproben.

Mit einer MARD von 10% für Sensor 1 liegt sie im Zielbereich.

Mit einer MARD von 14% für Sensor 2 liegt sie geringgradig über dem Zielbereich.

## Correlation ( $R^2$ ) Over Time

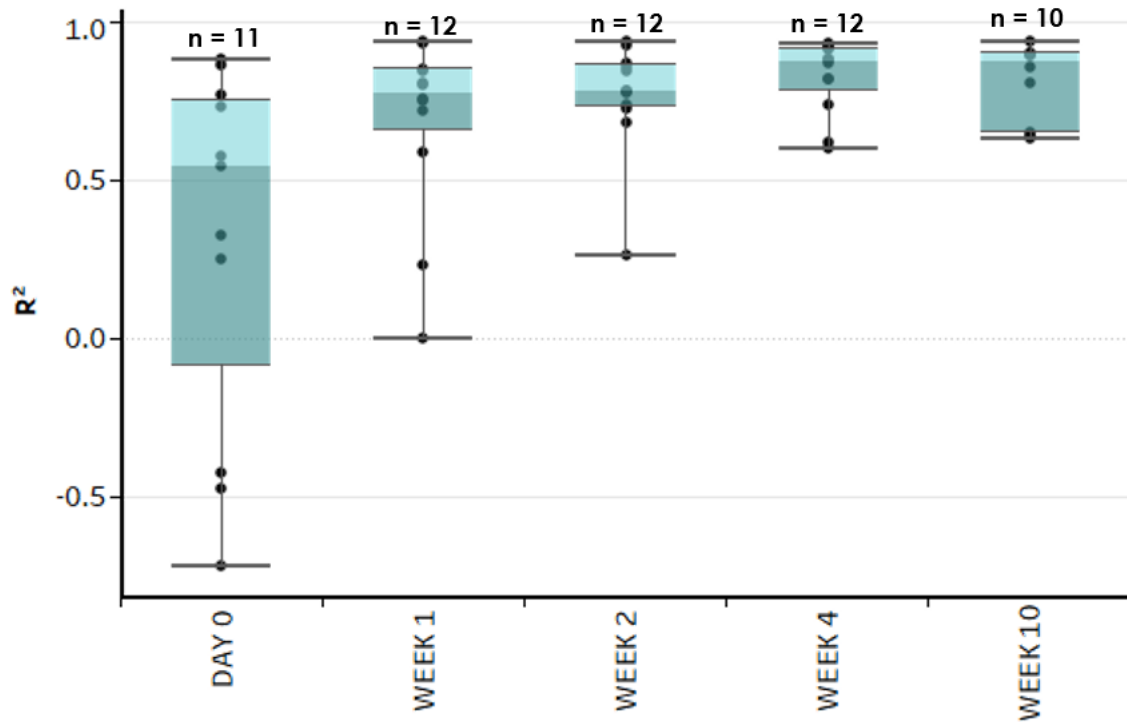


Abbildung 3.14 Korrelation im Zeitverlauf

Es konnte beobachtet werden, dass es in der Korrelation an Tag 0, dem Tag an dem die Sensoren gesetzt wurden, zu teils großen Differenzen mit starken Ausreißern kam. Dies stabilisierte sich jedoch über die Zeit bis hin zu Woche 10 nach dem Setzen der Sensoren maßgeblich, wobei bereits bei Woche 4 alle Sensoren eine starke Korrelation aufwiesen.

## MARD Over Time (excluding non-tracking)

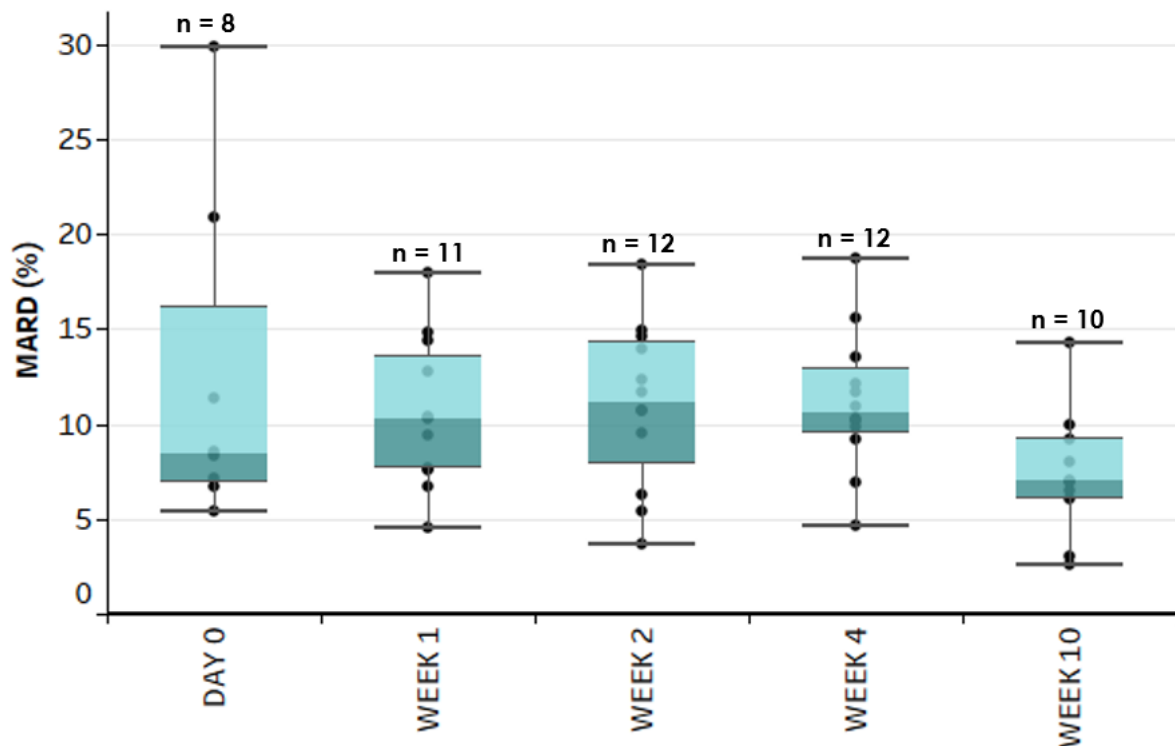


Abbildung 3.15 MARD im Zeitverlauf

Es fällt auf, dass auch bei der MARD an Tag 0, an dem die Sensoren gesetzt wurden, eine größere Variabilität auftritt. Sie stabilisiert sich jedoch über den zeitlichen Verlauf bis sie sich um 10% einpendelt.

## Parkes Error Grid

Subjects 01 – 12; MARD: 10.1%

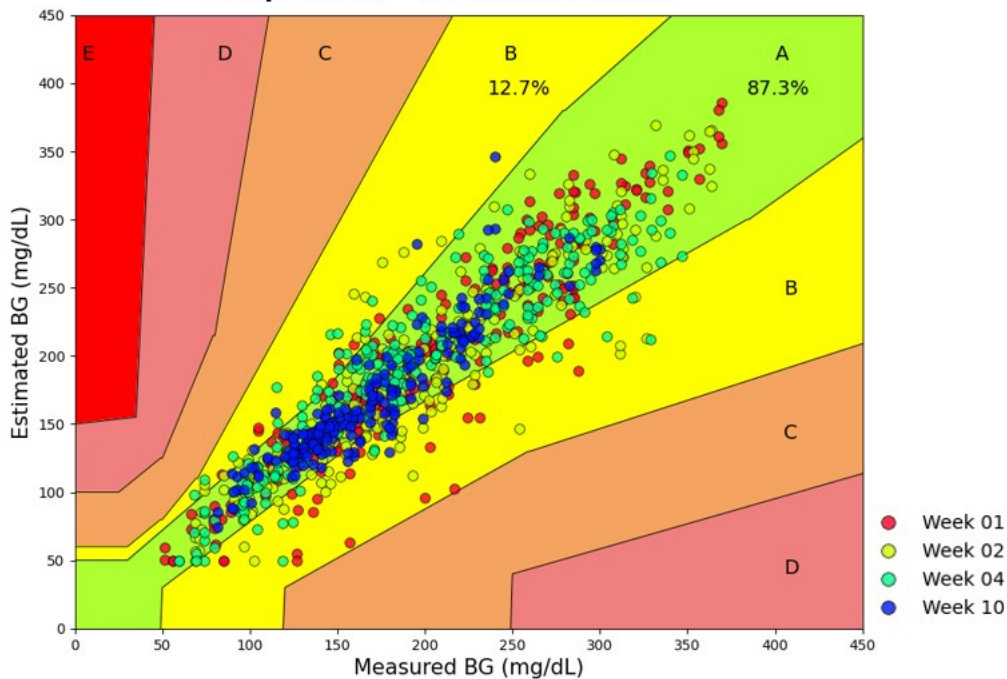


Abbildung 3.16 Parkes Error Grid der CGM Datenpaare

In dem in Abbildung 3.1 dargestellten Parkes Error Grid ist ersichtlich, dass sich 87,3% der Datenpaare in der erstrebenswertesten Zone A befinden. In Zone B befinden sich die übrigen 12,7% der Datenpaare. Die farbliche Hinterlegung der Punkte in der Graphik gibt, wie in der Legende unten rechts aufgeführt, Aufschluss darüber in welcher Woche nach dem Setzen der Sensoren, die korrelierenden Datenpunkte gemessen wurden. Die Erstellung des Parkes Error Grid und die Berechnung der MARD erfolgten unter Einsatz einer retrospektiven Kalibration.

### 3.2 Sicherheit

Während der Studie ist es zu keinen Adverse Device Effects, Serious Adverse Device Effects oder Serious Adverse Events gekommen.

Es kam zu einer Device Deficiency. Dabei ist vor dem Einsetzen eines Sensors der Sensor aus dem Applikator gefallen.

Insgesamt kam es über den Zeitraum der Studie, der für diese Arbeit herangezogen wird, zu 17 Adverse Events. Bei 15 davon handelte es sich um im Privaten entstandene Adverse Events, welche weder mit Tätigkeiten während der Studienvisiten, noch mit dem zu

untersuchenden Sensor in Verbindung gebracht werden konnten, wovon alle ohne Spätfolgen behoben werden konnten.

Bei zwei der Adverse Events handelte es sich um Hämatome an den Einstichstellen für die Entnahme der venösen Blutentnahmen.

## 4 Diskussion

CGM-Systeme haben sich bereits seit langer Zeit für die Nutzung im täglichen Alltag etabliert. Sie stellen eine Möglichkeit für Menschen mit Diabetes mellitus und das behandelnde Gesundheitspersonal dar, Glukosewerte zuverlässig und bei vielen Modellen in Echtzeit dargestellt zu bekommen. Dadurch ergibt sich ein positiver Effekt auf die Überwachung und die Einstellung des Blutzuckers, sowie eine Unterstützung für therapeutische Entscheidungen.

Viele der etablierten Systeme wenden hierfür die Glukoseoxidase-Reaktion zur Bestimmung der Glukose an. Im Gegensatz dazu ist der fluoreszenzbasierten Messung von Glukose bisher weniger Aufmerksamkeit geschenkt worden.

Das einzige bisher am Markt befindliche Gerät stellt hierbei der Eversense<sup>®</sup> von Ascensia dar. Das gegenwärtig aktuellste Modell ist der Eversense E3<sup>®</sup>. Der Sensor wird dabei durch medizinisches Fachpersonal vollständig ins Unterhautfettgewebe appliziert und misst dort laut Herstellerangaben für bis zu 6 Monate lang kontinuierlich Glukose.

Ein bestehender Nachteil dieses Sensors ist, dass zumindest erste Generationen nicht Magnetresonanz-tauglich sind und daher vor einer solchen Untersuchung entfernt werden müssten. Jenes Problem würde bei dem in der Studie untersuchten Sensor umgangen werden, da er aus einem Hydrogel besteht und somit keine Einschränkungen bei derartigen bildgebenden Verfahren darstellen würde.

Ebenfalls muss der Eversense<sup>®</sup>-Sensor nach der vorgesehenen Verwendungsdauer wieder entfernt werden, was laut Herstellerangaben einen ungefähr 5-6mm langen Hautschnitt unter sterilen Bedingungen erfordert, um den Sensor mit einer Klemme zu entfernen. Dies geht auch mit dem Auftreten von Narben einher.

Es ist denkbar, dass mit der in der Studie untersuchten Sensorart ein Entfernen gänzlich wegfallen könnte, da es sich bei der Zusammensetzung um langfristig biokompatible Substanzen handelt, welche in der Regel nicht mit anderen medizinischen Untersuchungen oder Eingriffen wechselwirken. Um diese Theorie zu überprüfen, werden jedoch weitere

Studien notwendig, um ausschließen zu können, dass der Sensor nach langer Zeit im Körper mit dem Gewebe reagiert oder zu wandern beginnt. Ebenfalls muss überprüft werden, dass es nach der Akkumulation einer gewissen Anzahl an Sensoren zu keiner Interaktion zwischen den Sensoren und somit zu einer Störung der Messungen kommt.

Einige Menschen mit Diabetes mellitus empfinden gegenüber ihrer Erkrankung auch eine gewisse Scham und deshalb würde der vollständig implantierbare fluoreszenzbasierte Sensor auch die Möglichkeit bieten, den Transmitter, sollte die Person mit Diabetes es wünschen, vorübergehend abzunehmen ohne einen Austausch des Sensors notwendig zu machen, wie bei herkömmlichen CGM-Systemen.

Ziel dieser Arbeit und der durchgeführten Studie war die Beurteilung des neu entwickelten fluoreszenzbasierten CGM-Systems in Bezug auf Akkuratheit und Sicherheit.

Bei der Untersuchung in der Studie ergab sich im Punkt Akkuratheit eine MARD von 10,1% über 10 Wochen. Ab Woche 4 der Untersuchung lag auch die Korrelation ( $R^2$ ) bei allen Sensoren mit der venösen Blutglukose bei über 0,5 und stellte damit eine starke Korrelation dar. Auf das Parkes Error Grid aufgetragen finden sich die gepaarten Glukosewerte über einen Beobachtungszeitraum von 10 Wochen zu 87,3% in Zone A und zu 12,7% in Zone B ein. Dem entsprechend könnte man nach den Messwerten des in der Studie untersuchten Sensors theoretisch bereits klinische Entscheidungen treffen, ohne negative Konsequenzen für die Anwender\*innen befürchten zu müssen. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Messwerte retrospektiv kalibriert wurden. Um in Zukunft tatsächlich klinische Entscheidungen vom Sensor abhängig machen zu können muss daher eine Möglichkeit gefunden werden, eine solche Akkuratheit ohne die Notwendigkeit einer retrospektiven Kalibration zu bewerkstelligen. Gerade am Tag der Injektion zeigte sich eine Hohe Variabilität bei MARD und  $R^2$  zwischen den einzelnen Sensoren, welche auf das Injektionstrauma zurückzuführen ist. Daher ist von Messungen am ersten Tag abzuraten, bis eine Möglichkeit gefunden wird den Feinheitsgrad der Nadel des Applikators auf mehr als 19 Gauge zu bringen.

Während der Untersuchung des Sensors kam es zu keinen Adverse Device Effects, Serious Device Effects, oder Serious Adverse Device Effects. Es kam zu einer Device Deficiency, wobei der Sensor vor dem Injizieren aus der Nadel des Applikators gefallen ist.

Während des für diese Arbeit beobachteten Zeitraumes der Studie kam es zu einer Gesamtzahl von 17 Adverse Events. Bei 15 der Adverse Events handelte es sich um im privaten Umfeld entstandene, nicht mit dem Studiensensor oder Tätigkeiten im Rahmen der Studienvisiten in Zusammenhang zu bringende Ereignisse. Alle konnten ohne Spätfolgen für

die betroffenen Proband\*innen behoben werden. Bei zwei der Adverse Events handelte es sich um Hämatome im Bereich der Entnahmestellen für die venösen Blutproben, welche ohne Spätfolgen abheilten.

Insgesamt kann man daher aussagen, dass es sich um ein sicheres System für die Anwendung am Menschen handelt.

Abschließend kann man sagen, dass es sich um ein vielversprechendes CGM-System in Bezug auf Akkuratheit und Sicherheit handelt. Als Limitationen sind die derzeit vorliegende Notwendigkeit einer retrospektiven Kalibration der Messwerte, die geringe Proband\*innenanzahl und die starke Beeinflussung der initialen Messgenauigkeit durch ein entstehendes Injektionstraum an der Einsetzstelle der Sensoren durch eine geringe Nadelfeinheit des Applikators.

Diese Studie konnte zeigen, dass sich ein fluoreszenzbasiertes CGM-System mit großem Potential in der Entwicklung befindet. Weitere Studien mit größeren Proband\*innenkollektiven sind jedoch notwendig, um die Messgenauigkeit des Sensors weiter zu verstärken und eine Unabhängigkeit einer retrospektiven Kalibration zu erreichen.

## Literaturverzeichnis

1. 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. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(1):59-67.
2. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(22):2262-72.
3. Didyuk O, Econom N, Guardia A, Livingston K, Klueh U. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation. *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15(3):676-83.
4. Asarani NAM, Reynolds AN, Boucher SE, de Bock M, Wheeler BJ. Cutaneous Complications With Continuous or Flash Glucose Monitoring Use: Systematic Review of Trials and Observational Studies. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(2):328-37.

5. Clodi M, aliud e. Diabetes mellitus Leitlinien für die Praxis 2023 Kurzfassung [Online]. In: Diabetes-Gesellschaft Ö, editor. 2023.
6. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):635-50.
7. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2019;10:320.
8. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389(10085):2239-51.
9. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17).
10. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):21-35.
11. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1047-56.
12. Kirk JK, Stegner J. Self-monitoring of blood glucose: practical aspects. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(2):435-9.
13. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012;69(2):83-93.
14. Lee H, Hong YJ, Baik S, Hyeon T, Kim DH. Enzyme-Based Glucose Sensor: From Invasive to Wearable Device. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(8):e1701150.
15. Wei H, Lan F, He Q, Li H, Zhang F, Qin X, et al. A Comparison Study Between Point-of-Care Testing Systems and Central Laboratory for Determining Blood Glucose in Venous Blood. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(3).
16. Turchiano M, Nguyen C, Fierman A, Lifshitz M, Convit A. Impact of blood sample collection and processing methods on glucose levels in community outreach studies. *J Environ Public Health*. 2013;2013:256151.
17. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S3):S25-S37.
18. Haskova A, Radovnicka L, Petruzelkova L, Parkin CG, Grunberger G, Horova E, et al. Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2744-50.
19. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J*. 2019;43(4):383-97.

20. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95-104.
21. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-5.
22. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
23. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J*. 2015;39(4):273-82.
24. Verges B, Pignol E, Rouland A, Bouillet B, Baillet-Rudoni S, Quilot E, et al. Glycemic Variability Assessment with a 14-Day Continuous Glucose Monitoring System: When and How Long to Measure MAGE (Mean Amplitude of Glucose Excursion) for Optimal Reliability? *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16(4):982-7.
25. Umpierrez GE, B PK. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci*. 2018;356(6):518-27.
26. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
27. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832-8.
28. Medtronic. Innovation Milestones04.08.2023. Available from: <https://www.medtronicdiabetes.com/about-medtronic-innovation/milestone-timeline>.
29. Mian Z, Hermayer KL, Jenkins A. Continuous Glucose Monitoring: Review of an Innovation in Diabetes Management. *Am J Med Sci*. 2019;358(5):332-9.
30. Wong J. Continuous Glucose Monitoring2023 06.08.2023. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/managing-diabetes/continuous-glucose-monitoring#:~:text=A%20CGM%20has%20three%20parts,be%20placed%20inside%20your%20body>.
31. Chen C, Zhao XL, Li ZH, Zhu ZG, Qian SH, Flewitt AJ. Current and Emerging Technology for Continuous Glucose Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2017;17(1).

32. Klonoff DC. Overview of fluorescence glucose sensing: a technology with a bright future. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(6):1242-50.
33. Pickup JC, Hussain F, Evans ND, Rolinski OJ, Birch DJ. Fluorescence-based glucose sensors. *Biosens Bioelectron*. 2005;20(12):2555-65.
34. Mello GPC, Simoes EFC, Crista DMA, Leitao JMM, Pinto da Silva L, Esteves da Silva JCG. Glucose Sensing by Fluorescent Nanomaterials. *Crit Rev Anal Chem*. 2019;49(6):542-52.
35. Kawanishi T, Romey MA, Zhu PC, Holody MZ, Shinkai S. A study of boronic acid based fluorescent glucose sensors. *J Fluoresc*. 2004;14(5):499-512.
36. Heinemann L, Glucose Monitoring Study G. Continuous glucose monitoring by means of the microdialysis technique: underlying fundamental aspects. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5(4):545-61.
37. Freckmann G, Jendrike N, Pleus S, Buck H, Bousamra S, Galley P, et al. Use of microdialysis-based continuous glucose monitoring to drive real-time semi-closed-loop insulin infusion. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(6):1074-80.
38. Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Hinzmann R, Kassab A, Freckmann G, et al. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(1):135-50.
39. Sengupta S, Handoo A, Haq I, Dahiya K, Mehta S, Kaushik M. Clarke Error Grid Analysis for Performance Evaluation of Glucometers in a Tertiary Care Referral Hospital. *Indian J Clin Biochem*. 2022;37(2):199-205.
40. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1143-8.
41. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):141-51.
42. Walther B. Bland-Altman-Plot 2022 [updated Dec. 1, 2022; cited 2023 13.08.2023]. Available from: <https://bjoernwalther.com/bland-altman-plot/#:~:text=1%20Zweck%20des%20Bland%2DAltman%2DPlots,-1.1%20Ein%20Anwendungsfall&text=Goldstandard%20in%20der%20Messung%3A%20im,mit%20Augentropfen%20bet%C3%A4ubten%20Auges%20vermessen.>