

Diplomarbeit

**Bewertung der Sensorperformance eines neuen
kontinuierlichen Glukosemesssystems bei
Personen mit Typ 1 Diabetes**

eingereicht von

Marlene Theresa Taucher

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia Mader,

Ass. Dr. Daniel Hochfellner

Graz am 12.04.2022

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 12.04.2022

Marlene Theresa Taucher eh.

Danksagung

Zuerst möchte ich einen herausragenden Dank an meine Diplomarbeitbetreuer*innen, Fr. Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia Mader und Hr. Ass. Dr. Daniel Hochfellner, aussprechen, die mir mit ihrer unerschöpflichen Geduld und unaufhörlichen Unterstützung die bestmögliche Betreuung im Rahmen der Erstellung dieser Diplomarbeit zukommen ließen. Ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können.

Auch möchte ich an dieser Stelle noch den Menschen ein paar Worte widmen, die mich durch mein Studium begleitet haben.

Einerseits möchte ich meinen Freunden vom Studium danken, mit denen ich die Erfahrungen, Herausforderungen und Freuden der letzten Jahre teilen durfte. Ich bin froh sie als Mitstudierende kennengelernt zu haben, aber noch mehr freue ich mich darüber in ihnen Freunde fürs Leben gefunden zu haben.

Auch möchte ich meinen langjährigen Freundinnen aus der Kindheit danken, die mir ausnahmslos immer bei Seite gestanden sind, auch wenn sie nicht in der selben Stadt wohnten.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich noch an meine Eltern richten, die mich auf jeglich denkbare Weise unterstützt haben und mir immer Geduld und aufmunternde Worte entgegenbrachten, als ich sie brauchte. Ohne sie wäre weder mein Studium, noch diese Diplomarbeit möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|-----------------------|------|
| Danksagung | ii |
| Abkürzungsverzeichnis | v |
| Abbildungsverzeichnis | vii |
| Tabellenverzeichnis | viii |
| Zusammenfassung | ix |
| Abstract | x |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | <i>EINLEITUNG</i> | 1 |
| 1.1 | Diabetes Mellitus | 1 |
| 1.2 | Grundlagen des Glukosestoffwechsels: | 1 |
| 1.2.1 | Insulin | 1 |
| 1.2.2 | Glukagon: | 3 |
| 1.3 | Diabetes Mellitus Typ 1 | 4 |
| 1.3.1 | Epidemiologie: | 4 |
| 1.3.2 | Ätiologie: | 4 |
| 1.3.3 | Pathophysiologie: | 5 |
| 1.3.4 | Symptomatik bei Erstmanifestation: | 5 |
| 1.3.5 | Diagnostik: | 6 |
| 1.3.6 | Akute Folgen und Komplikationen des DM1 | 9 |
| 1.3.7 | Chronische Folge und Komplikationen des DM1 | 12 |
| 1.3.8 | Therapie des DM1 | 13 |
| 1.4 | Glukose-Messmethoden | 18 |
| 1.4.1 | Glukosebestimmung im Harn | 18 |
| 1.4.2 | Diabetesselbstmanagement bei Diabetes mellitus Typ 1 | 18 |
| 1.4.3 | Kontinuierliche Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring (CGM)) | 21 |
| 2 | <i>MATERIAL UND METHODEN</i> | 40 |
| 2.1 | Studiendesign: | 40 |
| 2.2 | Studienpopulation | 40 |
| 2.2.1 | Einschlusskriterien: | 40 |
| 2.2.2 | Ausschlusskriterien: | 41 |
| 2.2.3 | Ausschlusskriterien am Studientag: | 41 |
| 2.2.4 | Fallzahlberechnung | 42 |
| 2.3 | Studienablauf | 42 |
| 2.4 | Zu untersuchendes CGM-Gerät | 46 |
| 2.5 | Referenzgeräte | 48 |
| 2.5.1 | YSI 2300 STAT PLUS-Labormessgerät | 48 |
| 2.5.2 | Blutzuckermessgerät | 48 |
| 2.6 | Datenanalyse | 48 |
| 2.7 | Ziel der Studie | 49 |
| 3 | <i>ERGEBNISSE</i> | 51 |
| 3.1 | Primäres Ergebnis | 51 |

| | |
|---|-----------|
| Genauigkeit mit YSI-Gerät als Referenz..... | 51 |
| 3.2 Sekundäre Ergebnisse | 54 |
| 3.2.1 Messgenauigkeit mit SMBG als Referenz | 54 |
| 3.2.2 Präzision | 55 |
| 3.2.3 Benutzerfreundlichkeit..... | 56 |
| 4 DISKUSSION | 57 |
| 5 QUELLENVERZEICHNIS | 60 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------------|---|
| ADA | American Diabetes Association |
| AGEs | advanced glycation end products |
| AK | Antikörper |
| App | Smartphone-Applikation |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BE | Broteinheit |
| BZ | Blutzucker |
| CEG | Consensus Error Grid |
| CGM | Continuous Glucose Monitoring |
| DKA | Diabetischen Ketoazidose |
| DM1 | Diabetes Mellitus Typ 1 |
| DM2 | Diabetes Mellitus Typ 2 |
| FAD | Flavin-Adenin-Dinucleoti |
| GCP | Good Clinical Practice |
| GDH | Glukose-Dehydrogenase |
| GIP | Glucose-dependent Insulin-releasing Peptide |
| GLP1 | Glucagon-Like Peptide 1 |
| GLUT-4 | Glukosetransporter Typ 4 |
| GOD | Glukose-Oxidase |
| H ₂ O ₂ | Wasserstoffperoxid |
| Hb | Hämoglobin |
| HbA1c | Glykiertes Hämoglobin |
| HLA | Human Leukocyte Antigen |
| HWZ | Halbwertszeit |
| IAA | Insulin Auto-Antibodies |
| ICA | Islet Cell Antibodies |
| IE | Internationale Einheit (Insulin) |
| IIT | Intensivierte Insulintherapie |

| | |
|----------------|--|
| is-CGM | intermittently scanned CGM |
| ISO | International Organization for Standardization |
| i.v | intravenös |
| LADA | Latent Autoimmune Diabetes in Adults |
| MARD | Mittlere Absolute Relative Differenz |
| MedARD | Medianen absoluten relativen Differenz |
| O ₂ | Sauerstoff |
| OGTT | Oraler Glukosetoleranztest |
| PARD | Precision Absolute Relative Difference |
| pAVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| POD | Peroxidase |
| rt-CGM | real-time Continuous Glucose Monitoring |
| SMBG | Self Monitoring of Blood Glucose |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| <u>Abbildung 1, Illustration Guardian 3 Sensor mit Insulinpumpe Minimed 670 (55)</u> ... | 29 |
| <u>Abbildung 2, Parkes Error Grid für DM 1 und DM 2 (67)</u> | 39 |
| <u>Abbildung 3, Zeitplan der Studie</u> | 42 |
| <u>Abbildung 4, Zeitliches Schema der Mahlzeiten/Insulin-Challenge</u> | 46 |
| <u>Abbildung 5, Schematische Darstellung von wiederverwendbarer Setzhilfe und Transmitter des zu untersuchenden CGM-Systems und Smart-Gerät</u> | 47 |
| <u>Abbildung 6, Consensus Error Grid der CGM-YSI Datenpaare</u> | 54 |
| <u>Abbildung 7, Consensus Error Grid (CEG) von CGM-SMBG Datenpaaren</u> | 55 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| <u>Tabelle 1, HbA1c-Richtwerte, Übersicht (8,9)</u> | 8 |
| <u>Tabelle 2, Wirkprofile verschiedener Insulinklassen (16,25)</u> | 15 |
| <u>Tabelle 3, BZ-Zielwerte unter IIT (8,16,27)</u> | 16 |
| <u>Tabelle 4, Eigenschaften ausgewählter CGM-Sensoren (43,57)</u> | 30 |
| <u>Tabelle 5, Messgenauigkeit CGM vs. YSI aller Sensoren</u> | 52 |
| <u>Tabelle 6, Genauigkeit CGM vs. YSI (MARD, MAD) bei verschiedenen Blutglukose-Konzentrationen</u> | 53 |
| <u>Tabelle 7, Genauigkeit CGM vs. SMBG (MARD, MAD) bei verschiedenen Blutglukose-Konzentrationen</u> | 54 |

Zusammenfassung

Ziel

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Genauigkeit eines neuen CGM-Systems im Vergleich zu einem Labormessgerät als Referenz zu beurteilen. Das untersuchte Gerät ist ein modernes System zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung (CGM), welches mittels einer nadelfreien Methode eingeführt wird und bis zu 14 Tage lang subkutan verbleiben kann und minütlich einen Glukosemesswert liefert.

Material und Methoden

Acht Personen mit Typ-1-Diabetes (3 Frauen, 5 Männer, Alter $41,6 \pm 13,3$ Jahre, BMI $28,0 \pm 6,1$ kg/m², HbA1c $55,6 \pm 12,2$ mmol/mol, Diabetesdauer $13,9 \pm 6,5$ Jahre) verwendeten das CGM-System unter Routinebedingungen im Zeitraum von zwei Wochen. Allen Proband*innen wurden zwei CGM-Systeme parallel in das subkutane Gewebe des Abdomens eingeführt, wo sie vierzehn Tage verblieben. An den Tagen vier und zehn wurde in der Klinik ein fünfstündiges Mahlzeiten-/Insulin-Experiment durchgeführt, um die Messleistung des CGM-Systems während schneller Glukoseexkursionen zu beurteilen. Die Serumglukosekonzentration wurde in 20-Minuten-Intervallen mit einem Labormessgerät mittels Glukose-Oxidase-Methode bestimmt. Um die Genauigkeit des CGM-Systems zu bewerten, wurde die gesamte mediane absolute relative Differenz (MARD) und die mittlere absolute Differenz (MAD) berechnet und die Consensus Error Grid (CEG)-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse

Die berechnete MARD und MAD während des innerklinischen Mahlzeiten-/Insulin-Experiments betragen 9,7 (2,6–14,6) % bzw. 20,5 (9,5–24,0) mg/dl. In der Consensus Error Grid-Analyse befanden sich 98 % der Datenpunkte in den klinisch akzeptablen Zonen A und B.

Konklusion

Die Studiendaten zeigen, dass das untersuchte CGM-System in Bezug auf die Genauigkeit die aktuellen klinischen Anforderungen an moderne kontinuierliche Glukosemessgeräte erfüllt.

Abstract

Objective

The aim of the present study was to assess the accuracy of a new CGM system compared to a laboratory reference instrument. The investigated device is a modern continuous glucose monitoring (CGM) system, which is inserted into the subcutaneous tissue using a needle-free method and can remain for up to 14 days, providing a glucose reading every minute.

Method

Eight people with type 1 diabetes (3 females, 5 males, age $41,6 \pm 13,3$ years, BMI $28,0 \pm 6,1$ kg/m², HbA1c $55.6 \pm 12,2$ mmol/mol, duration of diabetes $13,9 \pm 6,5$ years) used the CGM system under routine conditions for two weeks. Two CGM systems were inserted simultaneously into the subcutaneous tissue of the abdomen of all subjects, where they remained for fourteen days. On days four and ten, a five-hour meal/insulin experiment was conducted at the clinic to assess the performance of the CGM system during rapid glucose excursions. The serum glucose concentration was determined at 20-minute intervals via a laboratory reference instrument using glucose oxidase method. To assess the accuracy of the CGM system, the overall median absolute relative difference (MARD) and mean absolute difference (MAD) were calculated and Consensus Error Grid (CEG) analysis was performed.

Result

The calculated MARD and MAD during the in-clinic meal/insulin experiment were 9,7 (2,6-14,6)% and 20,5 (9,5-24,0) mg/dL, respectively. In the consensus error grid analysis, 98% of the data points were in the clinically acceptable zones A and B.

Conclusion

The study data show that the investigated CGM system meets the current clinical requirements for modern continuous glucose meters in terms of accuracy

1 EINLEITUNG

1.1 Diabetes Mellitus

Diabetes ist eine chronische Erkrankung, welche auftritt, wenn das Gewebshormon Insulin im Körper nicht ausreichend wirken kann. Grund dafür kann eine verminderte oder sogar fehlende Insulinproduktion der Beta-Zellen der Pankreas sein, wie es bei Diabetes Mellitus Typ 1 (DM1) der Fall ist. Ebenfalls kann eine verminderte Sensibilität der Zielzellen auf das Pankreashormon zu Grunde liegen, wie es für Diabetes Mellitus Typ 2 (DM2) typisch ist.

Kommt es durch die hormonbedingt erhöhte Insulinresistenz in der Schwangerschaft zu erhöhten Blutzuckerspiegeln spricht man vom sogenannten Gestationsdiabetes, wobei Betroffene ein erhöhtes Risiko haben in Zukunft an DM2 zu erkranken.

Außerdem existieren andere spezifische Diabetesformen, welche beispielsweise auf Erkrankungen der Pankreas oder genetische Defekte zurückzuführen sind. In allen genannten Fällen resultieren chronisch erhöhte Glukosespiegel im Blut, deren Messung zur Diagnosestellung, wie auch im Rahmen von Therapieentscheidungen, herangezogen wird.

Im Rahmen dieser Arbeit wird vor allem auf Aspekte des DM1 eingegangen.

(1, 2)

1.2 Grundlagen des Glukosestoffwechsels:

1.2.1 Insulin

Produktion:

Das Gewebshormon Insulin wird in den Beta-Zellen der pankreatischen Langerhans-Inseln produziert. Dessen Vorläuferhormon, Proinsulin, besteht aus einer A-Kette, einer B-Kette und einer C-Peptid Kette. Letztere wird vor der intrazellulären Speicherung des Hormons abgespalten. Bei der Sezernierung von Insulin wird gleichzeitig C-Peptid aus der Zelle freigegeben und dient durch seine längere Halbwertszeit als laborchemischer Marker zur Bestimmung der Beta-Zell-Funktion. (3)

Sekretion:

Physiologisch wird Insulin circa alle 15 bis 20 Minuten pulsatil abgeben, und sorgt für einen basalen Spiegel. Beim Erwachsenen beträgt diese basale Insulinabgabe ins Blut etwa eine Einheit (Internationale Einheit, IE) Insulin pro Stunde (4, 5)

Zusätzlich zur basalen, findet sich auch eine stimulierte Insulinfreigabe, welche in erster Linie reaktiv auf einen erhöhten Blutzucker (BZ)-Spiegel erfolgt, jedoch auch durch Aminosäuren, einige gastrointestinalen Hormone und, in geringerem Ausmaß durch Fettsäuren, stimuliert wird.(1, 6)

Eine kohlenhydratreiche Mahlzeit bewirkt einen höheren Anstieg der Glukose- sowie Insulinkonzentration im Blut, während eine proteinreiche Mahlzeit zu einem flacheren und niedrigeren Konzentrationsanstieg führt. Zudem führt eine orale Glukoseaufnahme, im Vergleich zur parenteralen Aufnahme, zu einer vermehrten Insulinfreigabe, was vor allem durch die gastrointestinalen Hormone Gastrin, Sekretin, GIP (Glucose-dependent Insulin-releasing Peptide) und GLP1 (Glucagon-like Peptide) mediiert wird, welche den Einfluss der Glukose auf die Insulinsekretion verstärken. Außerdem werden parasympathische Nervenfasern während der Verdauung aktiv, welche die Insulinausschüttung positiv beeinflussen, wobei sympathische Aktivierung, via den Hormonen Adrenalin und Noradrenalin, eine gegenteilige Wirkung zeigt.

Ab dem Zeitpunkt der Sezernierung hat Insulin eine Halbwertszeit (HWZ) von fünf bis acht Minuten. (3)

Insulinwirkungen im Körper:

Insulin ist ein essenzielles, anaboles Hormon, welches multiple Funktionen im Glukose-, Fett-, Protein- und Elektrolytstoffwechsel erfüllt. (1)

Insulin sorgt für eine Senkung des BZ-Spiegels durch Förderung der Speicherung von Glukose in Leber und Skelettmuskel, wo es den Einbau von GLUT-4, einem insulinabhängigen Glukose-Transporter, in die Zellwand fördert. Folglich kommt es in diesen Zellen zu einer vermehrten Glykogensynthese. Glykogen kann als Speicherform von Glukose bei niedrigen BZ-Spiegeln mobilisiert werden, insbesondere um die Versorgung des stark glukoseabhängigen zentralen Nervensystems zu gewährleisten.

Zudem greift Insulin in den Fettstoffwechsel ein. Es fördert die Fettspeicherung in den Lipozyten, hemmt die Lipolyse und wirkt der Beta-Oxidation von freien Fettsäuren in der Leber, und somit der Bildung von Ketonkörpern, entgegen. Zusätzlich regt es die Proteinsynthese an und hemmt dessen Abbau. Insulin ist somit ein blutzuckersenkendes und anaboles Hormon. (3-6)
Zudem wirkt es auch auf den Elektrolythaushalt ein, indem es die zelluläre Aufnahme von Kalium, Phosphat und Magnesium fördert. (6)

1.2.2 Glukagon:

Produktion:

Glukagon ist ein dem Insulin vorrangig antagonistisch wirksames Hormon, welches bei niedrigen Blutzuckerspiegeln ausgeschüttet wird. Die Bildung über das Vorläuferhormon Präproglukagon findet einerseits in den Alpha-Zellen der Pankreas, andererseits in intestinalen Zellen, statt. (6, 7)

Sekretion:

Neben einem niedrigen BZ-Spiegel, wirkt auch der Anstieg einiger Aminosäuren im Blut, beispielsweise Alanin, als Sekretionsstimulus. Eine proteinreiche Nahrung stimuliert somit gleichzeitig die Insulin- und Glukagon-Ausschüttung. Zusätzlich wirken auch Acetylcholin und Adrenalin stimulierend, während Insulin die Sekretion hemmt. (6-8)

Glukagonwirkung im Körper:

Die Glukagonwirkung entspricht vorrangig der Mobilisation von Energieträgern. Das Heben des BZ-Spiegels wird zum einen über eine vermehrte Glykogenolyse und zum anderen über stimulierte Gluconeogenese aus Aminosäuren, gewonnen über vermehrtem Proteinabbau, erreicht. Außerdem kommt es zur Mobilisation von Fettsäuren durch Lipolyse und anschließender Bildung von Ketonkörpern. Glukagon stimuliert jedoch auch seinerseits die Insulinfreisetzung, was unter physiologischen Zuständen zu einem Hormongleichgewicht führt. (6-8)

1.3 Diabetes Mellitus Typ 1

1.3.1 Epidemiologie:

Derzeit leben in Österreich etwa 30.000 Menschen mit der Diagnose DM1. Die übrigen der 800.000 Diabetes-Betroffenen in Österreich werden Großteils dem DM2 zugeschrieben. (9) Ein kleiner Prozentsatz entfällt außerdem auf monogenetische Diabetestypen und solche, die aus einer anderweitigen Verletzung der Beta-Zellen der Pankreas resultieren.

Typischerweise präsentiert sich DM1 erstmalig im Kinder- und Jugendalter und 90 Prozent der Diabeteserkrankungen mit Diagnose vor dem 25. Lebensjahr entfallen auf diesen Diabetestyp. Auftreten kann DM1 jedoch in jedem Alter und wird bei Erstmanifestation im Erwachsenenalter der LADA (latent autoimmune diabetes in adults)-Form des DM1 zugeschrieben. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen und bezogen auf das Manifestationsalter findet sich ein Gipfel im vierten Lebensjahr, wobei der größte Gipfel im 11. bis 12. Lebensjahr liegt. (7-11)

1.3.2 Ätiologie:

Diabetes Mellitus Typ 1 ist auf einen absoluten Mangel von Insulin zurückzuführen. Ursächlich dafür ist ein autoimmunologischer Prozess bei dem körpereigene T-Lymphozyten die insulinproduzierenden Beta-Zellen der Pankreas angreifen. Zudem finden sich bei etwa 90 Prozent der Betroffenen Autoantikörper, welche gegen die Inselzellen der Pankreas (Islet Cell Antibodies, ICA) oder Insulin selbst (Insulin Autoantibodies, IAA) gerichtet sind und deren Vorhandensein im Blut als diagnostischer Marker verwendet wird. In etwa zehn Prozent der Fälle, lassen sich keine Autoantikörper nachweisen. Man spricht hier vom idiopathischen DM1. Die genaue Ätiologie ist nicht vollständig erschlossen, jedoch scheinen sowohl Umweltfaktoren wie auch genetische Dispositionen bei der Krankheitsentwicklung eine Rolle zu spielen. Träger*innen von gewissen HLA-Merkmalen (HLA DR und HLA DQ) sind überproportional häufig betroffen und bestimmte Umweltfaktoren, wie beispielsweise Viruserkrankungen und

Ernährungsfaktoren, können den Ausbruch der Erkrankung triggern. (1, 4, 5, 8, 10, 12)

1.3.3 Pathophysiologie:

Sobald etwa 80 Prozent der Beta-Zellen durch autoimmunologische Prozesse zerstört sind, resultiert die mangelhafte Insulinproduktion in einer unzureichenden Hormonwirkung. Die katabolen Gegenspieler des Insulins, Glukagon, Katecholamine und Cortisol, können ungehemmt wirken.

Die verminderten Glukoseaufnahme durch die Zellen resultiert, gemeinsam mit der enthemmten Glukoneogenese und Glykogenolyse, in einer Hyperglykämie. Die dadurch bedingte Hyperosmolarität des Blutes führt zur osmotischen Diurese und stimuliert gleichzeitig die Durstzentren im Gehirn.

Die katabole Stoffwechsellage fördert außerdem die Lipo- und Proteinolyse und in weiterer Folge die Bildung von Ketonkörpern. (8, 12)

1.3.4 Symptomatik_bei_Erstmanifestation:

Die Symptome mit denen sich ein*e Patient*in mit DM 1-Erstmanifestation präsentiert sind vor allem auf die Erhöhung des BZ-Spiegels zurückzuführen. Steigt jener über die Nierenschwelle von rund 180mg/dl an, kann Glukose nicht mehr vollständig rückresorbiert werden und es kommt zur Glukose-Ausscheidung über den Harn. Diese Glukosurie vermindert die Rückresorption von Wasser und Elektrolyten in der Niere. Folgen sind vermehrtes Harnlassen, unstillbarer Durst mit Polydipsie und Gewichtsabnahme. Auch Sehstörungen können bei Manifestation präsent sein, da die veränderten osmotischen Verhältnisse die Brechungseigenschaften der Linse verändern. Zusätzlich können Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche und Leistungsabfall hinzukommen. Die Anhäufung von Fettsäuren und Ketonkörpern im Blut führt zu metabolischer Azidose. Im Extremfall kann sich DM1 auch mit einer diabetischen Ketoazidose (DKA) als Erstmanifestation präsentieren. Symptome umfassen hierbei abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma. (4, 6, 8, 10, 13)

1.3.5 Diagnostik:

1.3.5.1 Erstdiagnose des Diabetes Mellitus

1.3.5.1.1 Blutzucker (BZ)-Messung

Blutglukosemessung an einem beliebigen Zeitpunkt:

Präsentiert sich eine*e Patient*in mit typischer Symptomatik und liegt die venöse Plasmaglukosekonzentration über 200mg/dl, kann die Diagnose DM gestellt werden.

Nüchternglukosespiegel:

Auch ein Nüchternglukosespiegel von über 126mg/dl nach acht Stunden Nahrungskarenz kann zur Stellung der Diagnose herangezogen werden, wobei der regelhafte Nüchtern-BZ bei unter 100mg/dl liegt. Bei Werten zwischen 100mg/dl und 125mg/dl spricht man von einer gestörten Nüchternglukose.

Oraler Glukosetoleranztest (OGTT):

Der OGTT dient, ergänzend zum Plasmaglukosespiegel, als wichtiger Suchtest. Hierbei kann beispielsweise trotz eines unauffälligen Nüchtern-BZ eine gestörte Glukose-Toleranz aufgezeigt werden. Hier wird nüchternen Patient*innen eine standardisierte 75g-Glukoselösung oral verabreicht und zum Zeitpunkt 0 und 120 Minuten eine Blutabnahme durchgeführt.

Beim OGTT ist ein 2-Stunden-Plasmaglukose-Wert ab 140mg/dl als gestörte Glukosetoleranz zu werten. Ein Wert ab 200mg/dl zeigt das Vorliegen eines Diabetes Mellitus an.

Außer bei ausgeprägter Symptomatik, gilt allgemein, dass ein pathologischer Messwert durch eine zweite Messung an einem zweiten Tag bestätigt werden soll, um die Diagnose zu stellen. (8, 10)

1.3.5.1.2 HbA1c:

Als glykiertes Hämoglobin (HbA1c) bezeichnet man Hämoglobin-Moleküle denen Glukose über eine nicht-enzymatische Bindung anhaftet.

Die Messung des Anteils von HbA1c im Blut kann bei der Diagnostik des DM verwendet werden. Die ADA (American Diabetes Association) empfiehlt diese Methode auch deswegen, weil die Messung des HbA1c einige Vorteile gegenüber der Blutglukosemessung mit sich bringt. So muss der Patient bei der Abnahme nicht nüchtern sein, der Wert ist stabiler und wird weniger von tagesspezifischen Faktoren beeinflusst und variiert auch bei Stress oder Krankheit kaum.

Jedoch besteht auch die Möglichkeit eines unauffälligen HbA1c-Werts trotz Vorliegen eines DM, daher ist ein normaler Wert allein zum Ausschluss der Diagnose unzureichend. Ein weiterer Nachteil sind unzuverlässige Werte bei Krankheiten, welche die Lebensdauer der Erythrozyten verändern, wie es beispielsweise bei Anämie oder Hämoglobinopathien der Fall ist. (8, 10, 11, 14) Der Normwert für den Anteil von HbA1c bezogen auf das Gesamt-Hb liegt bei Gesunden bei unter 5,7% (39mmol/mol).

Grenzwert für die Diagnosestellung eines Diabetes Mellitus ist ein Wert ab 6,5%(48mmol/mol), was einer durchschnittlichen Blutglukose von etwa 140mg/dl in den vorangegangenen zwei bis drei Monaten, entsprechend der Lebensdauer der Erythrozyten, gleichzusetzen ist. Werte zwischen 5,7% und 6,5% werden als erhöhtes Diabetesrisiko gedeutet.

Besonders bewährt hat sich der HbA1c-Wert in der Verlaufskontrolle des DM. Er dient der Bewertung des Therapieerfolgs, sowie der Einschätzung des Risikos des Auftretens von Folgeerkrankungen. Der Zielwert sollte individuell angepasst werden, wobei meist ein HbA1c von rund 7%(53mmol/mol) angestrebt wird.

Jedoch muss die Bewertung der Glukosestoffwechsellage immer in Kombination mit den jeweiligen BZ-Tagesprofilen erfolgen, da eine instabile Stoffwechsellage mit ausgeprägten Hypoglykämien über einen niedrigen HbA1c-Wert eine gute Blutzuckerkontrolle vortäuschen kann. (8, 10)

| | |
|---------------------------|------------------------------------|
| Normwert HbA1c | <5,7% (39 mmol/mol) |
| Grenzwert für DM-Diagnose | ≥6,5% (48mmol/mol) |
| Erhöhtes DM-Risiko | 5,7%(39 mmol/mol)-6,5%(48mmol/mol) |
| Zielwert für DM-Therapie | ~7% (53mmol/mol) |

Tabelle 1, HbA1c-Richtwerte, Übersicht (8, 10)

1.3.5.2 Diagnostische Unterscheidung von DM1 zu anderen DM-Formen

Autoantikörper:

Sobald durch die genannten Methoden, ein Diabetes Mellitus festgestellt wird, gilt es diesen näher zu bestimmen. Hier kann, neben der Klinik und dem Manifestationsalter, die Messung von diabetesspezifischen Antikörpern im Blut herangezogen werden.

Folgende Antikörper (AK) sind zur Bestimmung im Rahmen der Diagnostik geeignet:

- Inselzell-AKs (ICA-AK)
- Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der Beta-Zellen (GAD65-AK),
- Insulinautoantikörper (IAA)
- Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 der Beta-Zellen (ZnT8-AK)
- Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2-AK). (10)

Der Nachweis von Autoantikörpern spricht für das Vorliegen eines DM1, wobei diese in etwa 10% der Fälle fehlen können. Dann spricht man vom idiopathischen DM1. (10, 14)

C-Peptid:

Der quantitative Nachweis von C-Peptid im Plasma kann die Unterscheidung zu anderen Diabetesformen erleichtern. Dieser Wert liefert Information zur Sekretionsleistung der pankreatischen Beta-Zellen. C-Peptid ist bei DM1, durch die mangelnde körpereigene Insulinproduktion, vermindert oder nicht nachweisbar. (8, 10)

Insulinkonzentration:

Auch die Messung von erniedrigter Insulinkonzentration bzw. dem Fehlen eines Insulinanstiegs nach Glukosezufuhr, kann bei einer Diagnosestellung des DM1 herangezogen werden. Jedoch beginnt dessen hepatische Aufspaltung unmittelbar nach Sekretion und liefert deshalb weniger verlässliche Informationen bezüglich der Sekretionsleistung der Beta-Zellen. (8, 10)

1.3.6 Akute Folgen und Komplikationen des DM1

1.3.6.1 Diabetische Ketoazidose:

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine erhebliche metabolische Entgleisung, hervorgerufen durch einen absoluten Insulinmangel, und tritt somit vorrangig bei DM1 auf. Charakterisiert wird die DKA durch das Auftreten von Hyperglykämie, metabolischer Azidose und der Bildung von Ketonkörpern. Die Ketonkörper sind eine Folge aus der durch den Insulinmangel enthemmten Lipolyse und der resultierenden hepatischen Umwandlung der frei gewordenen Fettsäuren. (8, 14, 15)

Laborchemische Diagnosekriterien sind laut AMWF-Leitlinie folgende:

- BZ: >250 mg/dl
- arterieller pH-Wert: <7,35 oder venöser pH-Wert <7,3
- Serumbikarbonat: < 270 mg/dl (15 mmol/l)
- Ketonurie/Ketonämie (16)

Symptomatik:

Die DKA entwickelt sich akut über Stunden bis Tage und präsentiert sich klinisch mit Symptomen wie Polyurie, Polydipise, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dehydratationszeichen, Vigilanzstörung und Bewusstseinsstörung. Typisch ist auch die kompensatorische Hyperventilation, als Reaktion auf die metabolische Azidose, gepaart mit einem Acetongeruch des Atems.

Bei 10 Prozent der DKA-Patient*innen kommt es zum Koma und die Mortalität in Zivilisationsländern liegt bei ein bis fünf Prozent.

Ätiologie:

Die DKA kann im Zuge der Erstmanifestation des DM1 oder nach unzureichender oder unterlassener therapeutischer Insulin-Applikation vorkommen. Auch sind oft Zustände, die einen erhöhten Insulinbedarf mit sich bringen, ursächlich. Der häufigste auslösende Faktor ist hierbei die Infektionserkrankung, wobei insbesondere septische Zustandsbilder ein beträchtliches Risiko darstellen. Es können jedoch alle Zustände als Auslöser dienen, welche zu einer Erhöhung der dem Insulin antagonistisch wirkenden Hormone, Glucagon, Katecholaminen und Cortisol, führen. Hierzu zählen beispielsweise auch kardiovaskuläre Ereignisse und Traumata. Zusätzlich können endokrine Veränderungen, wie beispielsweise Schwangerschaft, oder gewisse Medikamente als Auslöser fungieren.

Therapie:

Die DKA ist ein diabetologischer Notfall und erfordert unverzügliche Therapie in Form von intravenöser (i.v.) Insulin-Gabe, Elektrolyt- und Flüssigkeitstherapie. (8, 14, 15)

1.3.6.2 Hypoglykämie

Die Hypoglykämie als Konsequenz der Insulintherapie stellt die häufigste akute Komplikation des DM1 dar. Basierend auf den aktuellen Leitlinien der ADA, wird Hypoglykämie als BZ-Spiegel unter 70mg/dl definiert und in drei Stufen eingeteilt.

- Stufe 1: Bei einer Hypoglykämie der Stufe 1 liegt der BZ-Spiegel zwischen 54 und 70mg/dl.
- Stufe 2: Fällt der BZ unter 54mg/dl so spricht man von einer Hypoglykämie der Stufe 2.
- Stufe 3: Hypoglykämische Zustandsbilder, welche die körperliche oder mentale Leistungsfähigkeit dermaßen einschränken, dass die Hilfe einer

außenstehenden Person zur adäquaten Therapie benötigt wird, werden der Stufe 3 zugeordnet. (8, 16-18)

Prävalenz:

Durchschnittlich erleben Menschen mit DM1 zwei symptomatische Hypoglykämie-Episoden pro Woche. Werte des BZ-Spiegels unter 50mg/dl könnten sogar bis zu zehn Prozent der Zeit vorliegen. (19)

Ätiologie:

Hauptursachen stellen eine unzureichende Nahrungszufuhr, ausgeprägte körperliche Ertüchtigung und Insulinüberdosierung dar. (8)

Symptomatik:

Symptome können individuell sehr verschieden sein und sich auch bei verschiedenen Hypoglykämiezuständen derselben Person grundlegend unterscheiden. Typisch sind zunächst autonome Symptome, wie Hungergefühl, Zitterigkeit, Nervosität und Stimmungsschwankungen, die bereits bei BZ-Werten von unter 70mg/dl auftreten können. Neuroglykopenische Symptome treten überwiegend bei Blutglukosespiegel unter 54mg/dl auf und umfassen Denkleistungsstörungen, Müdigkeit, Sehstörungen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma oder Krämpfen. (8, 17, 19)

Auch kann Hypoglykämie bei einigen Personen asymptomatisch sein, was negative Folgezustände begünstigen kann. Man spricht dann von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung. Diese tritt vermehrt bei Personen mit langjährigem DM1, bzw. nach wiederholten hypoglykämischen Zuständen, auf und betrifft etwa ein Fünftel der Menschen mit DM. Autonome Symptome sind hier abgeschwächt und machen sich häufig erst bei BZ-Werten von unter 54mg/dl bemerkbar. Durch das Fehlen der frühen autonomen Symptomatik, welches das rechtzeitige Entgegenwirken der Betroffenen durch Glukosezufuhr erschwert, kann es vermehrt zu schwerwiegenden Hypoglykämien kommen. Besonders bei diesen Personen ist eine strenge BZ-Überwachung von großer Wichtigkeit. (8, 14, 17, 18)

Therapie:

Die Therapie der milden Hypoglykämie ist die orale Zufuhr von 15g Kohlenhydraten, vorzugsweise reiner Glukose, und eine erneute BZ-Kontrolle nach 15 Minuten.

Bei schwerer Hypoglykämie, wenn beispielsweise Bewusstlosigkeit vorliegt, kann die parenterale Gabe von Glukagon erforderlich sein, welches die Freisetzung von Glukose aus der Leber stimuliert. (18)

Folgen:

Hypoglykämie-Episoden können akut zu Verletzungen, Koma und sogar Tod führen und erhöhen auf längere Frist sowohl die kardiovaskuläre wie auch die Gesamtmortalität, sowie das Langzeitrisiko an Demenz zu erkranken. (20)

Neben der Senkung des Blutzuckers, ist somit auch das Vermeiden und frühzeitige Erkennen von Hypoglykämien ein fundamentales Ziel der Diabetestherapie. (8)

1.3.7 Chronische Folge und Komplikationen des DM1

Die bei DM1 aus dem Insulinmangel resultierende, chronische Hyperglykämie und -lipidämie kann bei Betroffenen zu einer Reihe an pathologischen Folgeerscheinungen führen. Durch Bindung der Glukose an Proteine entstehen sogenannte Advanced Glycation End Products (AGEs), zu denen auch HbA1c gezählt wird. AGEs fördern überschüssige Bindegewebsbildung in Gefäßen, wodurch es, gemeinsam mit gesteigertem oxidativem Stress, zu Gefäßschäden kommt. Das Ausmaß hyperglykämischer Zustände korreliert mit dem Auftreten und der Ausprägung mikrovaskulärer Komplikationen, inklusive Retinopathie und Nephropathie. (6, 14, 21)

Zu den makrovaskulären Komplikationen zählen periphere Durchblutungsstörungen (pAVK), ein disproportional erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen, sowie eine erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Mortalität. Auch hier konnte gezeigt werden, dass eine sorgfältige Blutzuckerkontrolle bei Personen mit DM1 das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen dramatisch verringert. (6, 21, 22)

Außerdem können peripheren Nervenläsionen eine chronische Folge einer Diabeteserkrankung sein und in einer diabetischen Polyneuropathie resultieren. Eine korrekt durchgeführte Diabetestherapie kann jener vorbeugen oder die Progression verlangsamen. (6, 14, 21)

1.3.8 Therapie des DM1

Menschen mit DM1 sollen eine multimodale Behandlung, bestehend aus Insulintherapie, Therapie-, Ernährungs- und Bewegungsschulung und psychosozialer Betreuung erfahren. (1, 14, 16, 23)

1.3.8.1 Insulintherapie

Jeder Mensch mit DM1 benötigt eine Therapie mit subkutan administriertem Insulin. Ziel dieser Therapie ist es physiologische Muster von Insulinkonzentrationen im Blut nachzuahmen. Unter physiologischen Verhältnissen steigt der Insulinspiegel nach der Nahrungsaufnahme rasch an und fördert die zelluläre Glukoseaufnahme und dämmt somit den postprandialen Glukoseanstieg im Blut ein. Bei Fastenzuständen oder zwischen Mahlzeiten sinkt der Insulinspiegel auf ein deutlich niedrigeres Niveau, welche die basale Insulinsekretion der Pankreas darstellt und normalerweise morgens am höchsten sind. (1, 8, 14, 23-26)

1.3.8.2 Therapieschemata

Die bevorzugten Therapiekonzepte für DM1 beruhen auf Insulinsubstitution nach dem Prinzip der Basis-Bolus-Therapie. Diese, auch intensivierete Insulintherapie (IIT) bezeichnete, Therapie wird über täglich mehrmalige Injektionen oder subkutane Insulinabgaben über eine Insulinpumpe bewerkstelligt. Möglichst physiologische Spiegel von Basalinsulin können mittels ein- bis zweimal täglichen Verabreichungen von langwirksamen Insulinanaloga oder NPH-Insulinen, sowie kontinuierlicher Verabreichung von kurzwirksamen Insulinen via Insulinpumpe, erzielt werden. Grundsätzlich wird in etwa die Hälfte der

Insulintagesdosis, welche rund 0,7 Einheiten Insulin (IE) pro Kilogramm Körpergewicht beträgt, durch Basalinsulin gedeckt.

Als Bolus-Insulin wird vor den Mahlzeiten, abhängig von den Broteinheiten (BE) der geplanten Mahlzeit, die passende Dosis an kurzwirksamen Insulinanaloga bzw. Normalinsulin appliziert. Eine BE entspricht der Aufnahme von 10 bis 12 Gramm an Kohlenhydraten und hebt dem BZ um etwa 30–60 mg/dl. Das Ausrechnen der BE einer Mahlzeit und der korrespondierenden IE setzt Fertigkeiten voraus, welche sich Menschen mit DM1 in ausführlichen Schulungen aneignen müssen.

Liegt der gemessene präprandiale BZ über Sollwert, können kurzwirksame Insulinanaloga und Normalinsulin auch als sogenanntes Korrekturinsulin fungieren. Hierbei gilt das eine IE den BZ-Wert um etwa 30-50mg/dl senkt. Zu beachten ist auch der sogenannte Spritz-Ess-Abstand, welcher bei der Verabreichung von Normalinsulin etwa 10 bis 15 Minuten beträgt, vorausgesetzt der BZ-Wert liegt im Zielbereich. Liegt der BZ-Wert über dem Zielwert verlängert sich der Spritz-Ess-Abstand zwischen Injektion des Bolus- und Korrekturinsulins und dem Zuführen der Mahlzeit. Bei der Anwendung eines kurzwirksamen Insulinanalogons halbiert sich der Spritz-Ess-Abstand und ist bei einem BZ-Wert im Zielbereich zu vernachlässigen.

Auch körperliche Aktivität muss in der Therapigestaltung miteinbezogen werden, so steigt der Energie- und sinkt der Insulinbedarf bei körperlicher Ertüchtigung. Bei kürzeren Aktivitäten kann dies durch zusätzliche BE ausgeglichen werden, während bei Aktivitäten, welche über zwei bis drei Stunden andauern, Reduktionen der Basal-Insulindosis vorgenommen werden sollen.

Erhöhen sollte man die Insulindosis beispielsweise bei Fieber, Infektion oder Dehydration.

Sollte eine IIT auf Grund von niedriger Compliance oder anderweitigen Einschränkungen, beispielsweise kognitiven Einschränkungen oder ausgeprägte Pflegebedürftigkeit, nicht möglich sein, kann bei Menschen mit DM1 in Ausnahmefällen auch eine Konventionelle Insulintherapie erfolgen. Diese basiert auf einem starren Therapieschema, bei dem in den meisten Fällen zweimal täglich Mischinsulin, welches eine Mischung aus Normal- und NPH-Insulin darstellt, verabreicht wird. Diese Therapie setzt einen festen Kostplan, mit vorgegebener Größe und Abfolge der Mahlzeiten, voraus.(8, 16, 24-26)

| Insulin | Wirkungsbeginn | Wirkmaximum | Wirkdauer |
|---|-----------------------|--------------------|------------------|
| Normalinsulin | 30-60min | 3-4h | 5-8h |
| Kurzwirksame Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisin) | 12-20min | 0.5-3h | 3-5h |
| NPH-Insulin | 30-120min | 2-8h | 14-24h |
| Langwirksame Insulinanaloga (Glargin U100, Detemir) | 60min | flache Wirkkurve | 19-27h |
| Ultralangwirksame Insulinanaloga (Glargin U300, Degludec) | 60-120min | flache Wirkkurve | 30-42h |

Tabelle 2, Wirkprofile verschiedener Insulinklassen (16, 25)

1.3.8.3 Zielwerte der Insulintherapie

Ziel der IIT bei DM1 ist die annähernd normoglykämische BZ-Einstellung mit nur leicht über der Norm liegenden HbA1c Werten von 7 bis 7,5 % (53-58 mmol/mol). Damit sollen mikroangiopathische und neuropathische Folgeerkrankungen möglichst vermieden werden, ohne das Auftreten von schweren Hypoglykämien zu fördern. Jedoch sollte die Festlegung des HbA1c-Zielwerts individuell in der Zusammenschau von Risikokonstellation und Auftreten von Hypoglykämien erfolgen. So kann bei geriatrischen Patienten, bei denen die Vermeidung von Hypoglykämien im Vordergrund stehen kann, auch ein HbA1c Wert von bis zu 8,5 % (69,5 mmol/mol) toleriert werden.

Neben der Vermeidung von Hypoglykämien und dem Erreichen des HbA1c-Zielwerts, kann bei der Anwendung von Kontinuierlicher Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring, CGM) auch die Time in Range (Zeit im Zielbereich) als Zielwert dienen. Die Time in Range umfasst hierbei den Anteil der

CGM-Sensorwerte, der zwischen 70-180mg/dl liegt und sollte über 70% bzw. 16 Stunden pro Tag betragen.

| | |
|--|--------------------|
| Nüchtern-BZ | 80-120mg/dl |
| BZ 1h postprandial | <160mg/dl |
| BZ 2h postprandial | <140mg/dl |
| BZ vor dem Zubettgehen | >110mg/dl |
| Time in Range (bei CGM Anwendung) | >70% |

Tabelle 3, BZ-Zielwerte unter IIT

(8, 16, 27)

1.3.8.4 Verabreichungsformen

Subkutane Insulininjektionen:

Mehrmals tägliche subkutane Injektionen stellen die häufigste Verabreichungsform von Insulin dar. Geeignete Injektionsstellen befinden sich abdominal, im Bereich der Oberschenkel oder Oberarme. Dafür sollte eine Hautfalte gefasst werden und die Nadel im rechten Winkel zur Haut eingeführt werden, um eine intramuskuläre Injektion zu vermeiden. Insulin-Pens bringen im Vergleich zu konventionellen Insulinspritzen die Vorteile einer leichteren Handhabung und einer kontrollierten Eindringtiefe mit variabler Nadellänge mit sich. (14, 24)

Insulinpumpentherapie(Continuous subcutaneous insulin infusion, CSII):

Eine Insulinpumpe besteht typischerweise aus einem am Körper tragbaren Gerät, welches ein Insulinreservoir, einen Insulinabgabe-Mechanismus mit variablen Flussraten, Batterien und einem programmierbaren Microcomputer, welcher die Insulinabgabe steuert, enthält. Das Insulin wird via eines kleinen Plastikschlauchs und schließlich über eine subkutan platzierte Nadel abgegeben.

Alternativ sind beispielsweise auch sogenannte „Patch Pumps“ verfügbar. Diese bestehen aus einem Insulinreservoir und einer Nadel und werden drahtlos über ein externes Gerät gesteuert und ermöglichen durch ihre verringerte Größe ein diskreteres Tragen.(8, 28, 29)

Die Basalrate an Insulin kann individuell programmiert werden und wird durch die kontinuierliche Zufuhr von kurzwirksamen Insulinanaloga erreicht, was dem

physiologischen Sekretionsmuster der Pankreas, im Vergleich zu täglichen Injektionen von Langzeit-Insulinen, näherkommt. Auch die Verabreichung von Bolus-Insulin kann physiologischer gestaltet werden, indem die Bolus-Gabe beispielsweise protrahiert werden kann, wenn fett- oder proteinreiche Nahrung, deren Absorption langsamer erfolgt, eingenommen wird.

Verschiedene Studien zeigen die Überlegenheit einer CSII-Therapie in Bezug auf HbA1c-Senkung und hypoglykämischen Ereignissen.

Die Kombination von CSII und CGM in Form von sensorgestützter Insulinpumpentherapie, bei der die Insulinabgabe durch die aktuellen CGM-Werte mitgesteuert wird, kann weitere Vorteile, wie in etwa das automatische Beenden der Insulinzufuhr bei sinkenden BZ-Werten mit sich bringen, welches ein besseres Verbeugen von Hypoglykämien erlaubt.

Aktuelle Forschungsziele betreffen die Entwicklung einer "Artificialen Pankreas" bzw. eines "Closed-Loop"-Systems. Dieses aus einer Insulinpumpe, einem CGM-Gerät und einem Kontrollalgorithmus bestehende System soll die Insulinabgabe eigenständig nach den gemessenen CGM-Werten modifizieren und vollautomatisiert agieren. (30)

1.3.8.5 Nebenwirkungen der Insulintherapie:

Die häufigste Nebenwirkung der subkutanen Insulintherapie ist die Hypoglykämie, deren klinische Präsentation und Therapie im Abschnitt „Folgen und Komplikationen des DM1“ ausgeführt wird.

Des Weiteren kann es unter Insulintherapie, welche das Muskelwachstum und die Einlagerung von Fettreserven fördert, zu einer unerwünschten Gewichtszunahme kommen.

An der Injektionsstelle selbst kann eine zur sogenannten Lipohypertrophie auftreten, einer lokalen, reaktiven Zunahme des Unterhautfettgewebes. Risiko hierfür stellen inadäquate Injektionstechniken, sowie ein unzureichendes Wechseln der Injektionsstelle, dar.

Wird Insulin in hyperthrophes Fettgewebe injiziert, kann es zur verzögerten oder verminderten Aufnahme und Wirkung kommen.

Außerdem können an der Injektionsstelle kleine Ulzerationen sowie Hämatome auftreten. (14, 24)

1.4 Glukose-Messmethoden

1.4.1 Glukosebestimmung im Harn

Überschreitet der BZ Nierenschwelle von in etwa 180mg/dl, wird Glukose über den Harn ausgeschieden und kann darin auch gemessen werden. Da die Nierenschwelle jedoch individuell variiert und Harn untersucht wird, der sich über mehrere Stunden akkumuliert hat, ist der Harnglukose-Wert somit als Durchschnittswert über mehrere Stunden zu sehen. Daher lassen sich kaum Rückschlüsse auf den aktuellen Blutglukosespiegel ziehen. Auch die Konzentrierung des Harns kann das Testergebnis beeinflussen. Zudem kann bei einem negativen Testergebnis nicht zwischen Hypo-, Normo- oder milder Hyperglykämie unterschieden werden. Die Glukosebestimmung im Harn hat vor allem historische Signifikanz. So beruhte die Diabetes-Einstellung bis rund 1970 vorrangig auf der Bestimmung von Glukose im Harn mittels Teststreifen und wurde im modernen Diabetesmanagement fast vollständig von Messung der Blutglukose abgelöst. (14, 31)

1.4.2 Diabetesselbstmanagement bei Diabetes mellitus Typ 1

Engmaschige BZ-Kontrollen bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) werden konsensuell als nützlich betrachtet und sind erforderlich, um den HbA1c-Zielwert zu erreichen und somit Spätkomplikationen vorzubeugen. Ein weiteres Ziel ist die Vermeidung von Hypoglykämie-Episoden und die Steigerung des Diabetesselbstmanagement. Die Basis eines erfolgreichen Diabetesselbstmanagement ist eine ausführliche Schulung der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1. Blutzuckerselbstkontrollen erlauben, bei adäquatem Wissen, eine Anpassung von Zeitpunkt und Dosis der Insulinverabreichung an den aktuellen BZ-Wert. Zudem kann auch Nahrungszufuhr gezielter eingesetzt werden und der Zeitpunkt, sowie Menge und Zusammensetzung der Nahrung auf die Höhe des BZ abgestimmt werden, in etwa bei Hypoglykämie. Zudem erlaubt

SMBG (Self Monitoring of Blood Glucose) ein zeitnahes Feedback bezüglich des Erfolgs der gesetzten Intervention. (32, 33)

1.4.2.1 Frequenz der Messungen

Für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, die ihre BZ-Kontrolle ausschließlich mit einem SMBG-Gerät mittels kapillärer Messung durchführen, sind mehrmalige tägliche Kontrolle empfohlen, und zwar zumindest vor den drei Hauptmahlzeiten und vor dem Zubettgehen. Zusätzlich sollten Messungen des Öfteren 90 bis 180 Minuten postprandial, sowie vor sportlicher Aktivität, erfolgen. Die Frequenz der Messungen sollte jedoch auf die Bedürfnisse der Betroffenen zugeschnitten sein und ein individuell strukturiertes BZ-Tagesprofil erstellt werden. So sind vermehrte Messungen beispielsweise bei Menschen mit gehäuft auftretenden unbemerkten Hypoglykämien sinnvoll. Wichtig ist SMBG auch zum Zeitpunkt wahrgenommener Hypoglykämie-Symptomatik und bei körperlichen oder psychischen Ausnahmesituationen um, falls erforderlich, eine adäquate Intervention setzen zu können. (31, 33, 34)

Für die Dokumentation der BZ-Tagesprofile können analoge oder elektronische Methoden herangezogen werden. Sie dienen Menschen mit DM1, sowie dem behandelnden Diabetes-Team, Blutglukose-Muster zu erkennen und Therapieentscheidungen zu erleichtern. (33)

1.4.2.2 Durchführung der Messung mit SMBG-Gerät

Zur Gewinnung einer kapillären Blutprobe werden Stechhilfen genutzt, die durch ihre limitierte Eindringtiefe eine möglichst schmerzarme Entnahme ermöglichen sollen. Diese haben in unseren Breitengraden Lanzetten, deren Eindringtiefe schlechter kontrollierbar ist, abgelöst, während diese in Ländern mit limitierten Ressourcen auch heutzutage noch zur Blutproben-Gewinnung verwendet werden. Die übliche Lokalisation für die kapilläre Messung ist die Fingerbeere. Diese eignet sich, auf Grund ihrer guten Durchblutung auch bei schnellen BZ-Schwankungen als Entnahmestelle. Da diese Zone jedoch gut innerviert ist, ist eine vollkommen

schmerzfreie Gewinnung häufig nicht möglich. Folge kann eine verringerte Compliance der Menschen mit Diabetes mellitus mit selteneren Messungen sein. (35-37)

Nach der Gewinnung eines Blutstropfens, wird dieser auf einen Teststreifen aufgetragen, der zuvor mit dem Messgerät konnektiert wird.

Mögliche Fehlerquellen bei der kapillären Blutzuckermessung umfassen Anwendungsfehler, beispielsweise inkorrekte Teststrip-Nutzung, verschmutzte Geräte oder verunreinigte Haut. Außerdem kann der Hämatokrit-Wert Einfluss auf das Messergebnis haben. So werden in etwa bei Dehydration, durch den verringerten Plasmaanteil der Probe, falsch niedrige BZ-Werte gemessen. Zudem neigt die Messgenauigkeit von SMBG-Geräten im Allgemeinen dazu im hypoglykämischen Bereich herabgesetzt zu sein. (14, 35, 36, 38)

Da diese Messmethode auf Momentaufnahmen der BZ-Konzentrationen beruht, ergeben sich außerdem Limitationen, welche auf die Diskontinuität der Messungen zurückzuführen sind. So zeigen sich Defizite in der Detektion von hypo- und hyperglykämischen Zuständen, insbesondere wenn sich diese asymptomatisch präsentieren oder nächtlich auftreten. Zudem können gewisse BZ-Dynamiken unerkannt bleiben und folglich nicht in die Therapieschemata miteinbezogen werden. (39)

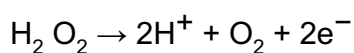
1.4.2.3 Messmethoden:

Elektrochemisches Verfahren:

Diese Messverfahren basieren auf die elektrische Leitfähigkeit des Blutes. Der Teststreifen wird hierbei mit dem SMBG-Gerät konnektiert und ein Blutstropfen appliziert. Wenn dieser durch Ansaugen im Inneren des Streifens angelangt ist, reagiert er mit dem dort befindlichen Enzym Glukose-Oxidase(GOD).

GOD katalysiert die Oxidation von Glucose und setzt Glukose und Sauerstoff (O₂) zu Wasserstoffperoxid (H₂ O₂) und Gluconolacton bzw. Gluconsäure um. Das

Wasserstoffperoxid wird an einer Anode oxidiert und es entsteht ein Elektronenstrom proportional zur Menge der vorhandenen Glukosemoleküle.



Eine weitere Methode basiert auf dem Enzym Glukose-Dehydrogenase (GDH) mit dem Co-Enzym Flavin-Adenin-Dinucleoti (FAD). Auch bei dieser Reaktion wird die vorhandene Glukose im ersten Schritt oxidiert und resultiert schlussendlich in einem Elektronenfluss.

Die Stärke des durch die vorgeschaltete chemische Reaktion freigewordenen Elektronenstroms wird durch die sogenannte Arbeitselektrode erfasst. Eine Korrektur­elektrode hilft das Ergebnis auf den vorhandenen BZ zu reduzieren und somit mögliche Störfaktoren, wie in etwa Elektrolyte oder Spuren von Medikamenten, vom Ergebnis zu exkludieren. Die vom Gerät erfasste Stärke des freigewordenen Elektronenstroms ist proportional zur im gemessenen Blutstropfen vorhandenen Glukosekonzentration, welche folglich am Display angezeigt wird. Dieser Prozess wird als amperometrisches Messverfahren bezeichnet. Wird nicht die Stromstärke gemessen, sondern die Ladungsmenge der freigewordenen Elektronen ermittelt, spricht man vom, weitaus seltener angewendeten, coulometrischen Verfahren. (14, 35, 37, 40-42)

Photometrisches Verfahren:

Hierbei ist der Teststreifen mit diversen chemischen Substanzen imprägniert, die mit dem applizierten Blutstropfen reagieren und in einer gewisse Färbung resultieren. Oft handelt es sich hierbei auch um GOD, jedoch wird bei diesem Verfahren das aus der Oxidation resultierende Wasserstoffperoxid mittels dem Co-Enzym Peroxidase (POD) über eine Farbreaktion zu Wasser reduziert. Die hervorgehende Färbung wird anschließend durch das Messgerät photometrisch ausgewertet. (36, 41, 42)

1.4.3 Kontinuierliche Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring (CGM))

Während die SMBG-Messungen nur Momentaufnahmen der aktuellen Blutglukose darstellen, ist mittels kontinuierlicher Glukosemessung (CGM) eine beinahe kontinuierliche Glukose-Kontrolle möglich. So können sowohl Glukose-Dynamiken, -Variabilität und -Trends bestimmt werden, sowie die Detektion von Hyper- und Hypoglykämie verbessert werden. Die CGM kann somit insbesondere

für Personen unter Insulintherapie signifikante Vorteile mit sich bringen. Die Diabetestherapie kann effektiver und sicherer gestaltet werden und die Frequenz und Dauer von Hypoglykämien reduziert werden. (43)

1.4.3.1 Entwicklung der CGM

Das erste CGM-Gerät wurde bereits 1999 eingeführt. Es agierte mittels einem auf GOD-basierenden Messprinzip und war ausschließlich für die Verwendung durch medizinisches Personal vorgesehen. Es ermöglichte ausschließlich die retrospektive Auslesung von Messwerten für Studienzwecke und zeigte in seiner Messgenauigkeit noch deutliche Defizite.

2004 kam das erste CGM-Gerät für die Anwendung durch Privatpersonen auf den Markt, der Medtronic Real-Time Guardian (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA). Das System half bei der Glukose-Kontrolle mittels fünfminütig stattfindenden Glukosemessungen und konnte über 3 Tage getragen werden. Zudem verfügte es über eine Alarmfunktion, die bei zu hohen oder zu niedrigen Glukosewerten anschlug. Die Messgenauigkeit lag mit einer MARD (Mittlere Absolute Relative Differenz) von 15%, unter regelmäßigen Kalibrierungen mit SMBG-Werten, noch signifikant unter der von erhältlichen SMBG-Geräten, die im Schnitt eine MARD von 5-10% aufweisen. Auch die Firma Dexcom Inc. (San Diego, CA, USA) und Abbott (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA) brachten ihrerseits CGM-Geräte auf den Markt, die ähnliche Einschränkungen in Messgenauigkeit und Tragdauer zeigten.

Neben Weiterentwicklungen in diesen beiden genannten Aspekten, wurde in den folgenden Jahren auch die Größe der Systeme verringert, der Datenspeicher verbessert und wasserfeste Geräte entwickelt. Zudem wurden auch zum Teil Geräte herausgebracht, welche keine oder weniger Kalibrierungen mit SMBG-Werten während der Tragdauer benötigen.

(43, 44)

1.4.3.2 Einteilung der CGM-Systeme nach Art der Analyse

Retrospektive Analyse:

Für den professionellen Gebrauch können verblindete CGM-Geräte verwendet werden. Diese führen kontinuierliche Glukosemessungen durch, welche aber erst retrospektiv durch das medizinische Personal einsehbar sind. Dies ermöglicht die Aufzeichnung und Auswertung und systematische Analyse von Glukoseprofilen, ohne eine Veränderung der Verhaltensweisen der jeweiligen Person hervorzurufen. So können Glukose-Variabilität und Glukose-Muster erkannt werden und die Diabetestherapie dementsprechend angepasst werden bzw. wichtige Informationen für Studienzwecke erlangt werden, beispielsweise die prognostisch bedeutsame Blutzuckervariabilität einer Person. (43, 44)

Flash Glukose Messung:

Diese, auch als intermittently scanned CGM (is-CGM) bezeichnete, Messmethode nimmt eine Sonderstellung der CGM ein. Während die interstitielle Glukosemessung kontinuierlich erfolgt, werden der aktuelle Wert und Trend nur bei einem durchgeführten Scan wiedergegeben. Die is-CGM-Systeme sind einfach zu bedienen und benötigen keine Kalibrierungen durch die Anwender*innen. Der firmenkalibrierte Freestyle Libre Flash der Firma Abbott wurde 2014 in Europa eingeführt. Alarmfunktionen sind bei der ersten Sensorgeneration jedoch nicht vorhanden. Es eignet sich somit nicht für Personen mit häufigen Hypoglykämien oder Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen. Im Jahr 2019 wurde in Europa die zweite Generation des Freestyle Libre Flash auf den Markt gebracht, Freestyle Libre 2, ein System, welches über personalisierbare Alarmfunktionen verfügt. (39, 44, 45)

Real-Time-Monitoring:

Für die persönliche Anwendung stehen Menschen mit Diabetes mellitus Möglichkeiten zur Verfügung, aktuelle Informationen über ihren Glukose-Spiegel in Echtzeit (rt-CGM) auf einem zugehörigen Empfänger oder Smartphone-App abzurufen. Auch kann man den Glukose-Trend einsehen, sprich steigend, gleichbleibend oder fallend, dies wird dargestellt durch sogenannte Trendpfeile. In den allermeisten Fällen ist auch eine Alarmfunktion verfügbar, die über drohende Hypo- oder starke Hyperglykämie informieren soll und individualisiert werden

kann. Überdies erlauben die Geräte auch die Übertragung von Daten an Dritte, in etwa Eltern oder Betreuungspersonen.

Wenn es um das Treffen von Therapieentscheidungen ging, war es, auf Grund ihrer eingeschränkten Genauigkeit in den Anfangstagen, empfohlen CGM-Ergebnisse durch SMBG-Messungen zu überprüfen. Durch die großen Fortschritte in diesem Aspekt, mit einer Genauigkeit, die mittlerweile beinahe der von SMBG-Geräten entspricht, können die Messungen von CGM-Geräten nun ohne Kontrollmessungen für Therapieentscheidungen verwendet werden, sofern deren Sicherheit und Effektivität in einer klinischen randomisierten Studie verifiziert wurden. Hersteller empfehlen dennoch Kontrollmessungen, sollten vorhandene klinische Symptome nicht dem angezeigten Wert entsprechen. Vorteil bei CGM-dirigierten Therapieentscheidungen ist das Miteinbeziehen des aktuellen Glukose-Trends, was eine akkuratere Kalkulation des Insulinbolus eine ermöglichen soll. Zudem gibt es mittlerweile die Möglichkeit einer sensorunterstützten Insulinpumpentherapie, die im Vergleich zur konventionellen Insulinpumpentherapie beispielsweise bei der Vorbeugung von Hypoglykämien überlegen ist.(43, 44, 46)

1.4.3.3 Einteilung der CGM-Systeme nach Invasivität

1.4.3.3.1 Invasive CGM

1.4.3.3.1.1 Implantierbare CGM

Das Eversense-System (Senseonics Inc, Germantown, Maryland, USA) stellt einen implantierbaren Sensor dar, der für die Langzeitanwendung, was in Europa als sechs Monate definiert ist, vorgesehen ist.

Für das Im- und Explantieren ist jeweils ein minimal-invasiver operativer Eingriff in Lokalanästhesie in geschulten Zentren notwendig. Häufige transkutane Sensor-Setzungen können so vermieden werden.

Der Sensor wird meist subkutan im Bereich des Oberarms platziert und misst die interstitielle Glukosekonzentration basierend auf Fluoreszenz-Technologie in fünfminütigen Abständen. Der zugehörige Transmitter wird an der darüber liegenden Haut angebracht und sendet die Daten direkt an eine Smartphone-App.

Zusätzlich zu den gebräuchlichen Alarmen über das Smartphone, warnt das System auch mittels Vibrationsfunktion des Transmitters direkt am Oberarm. Das System erfordert täglich zwei Kalibrierungen mit kapillären BZ-Werten und weist eine MARD von 8,5% auf. (39, 44, 47)

1.4.3.3.1.2 Intravaskuläre CGM

Bei intravaskulärer CGM erfolgt die Messung der Glukose direkt über Zugang zum Gefäßsystem. Dieser kann systemabhängig entweder arteriell, venös oder zentral (zentraler Venenkatheter, ZVK) gelegen sein. Vollblut wird hierbei automatisch alle fünf bis fünfzehn Minuten in einen externen Durchfluss-Glukosesensor geleitet und anschließend mit Spülflüssigkeit zurück in den Blutstrom geleitet.

Intravaskuläre CGMs wurden insbesondere für den stationären Bereich und Anwendung auf Intensivstationen, jedoch auch für die ambulante Anwendung, entwickelt.

Zu hohe oder zu niedrige Blutglukose bei kritisch kranken Patient*innen ist mit einer höheren Mortalität und Morbidität assoziiert. Deshalb ist die BZ-Überwachung hier auch bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus von großer Wichtigkeit.

Der Anspruch an Messsysteme in Bezug auf Genauigkeit, Verlässlichkeit und kurze Zeitverzögerung ist folglich hoch und intravaskuläre CGMs weisen großes Potenzial auf, den aktuellen Standardmessmethoden für BZ auf Intensivstationen in diesen Punkten überlegen zu sein. Jedoch stellt die beträchtliche Thrombogenität der Systeme, gemeinsam mit anderen Schwachstellen, inklusive der Wechselwirkung mit Medikamenten und Immunreaktionen, eine große Herausforderung bei der Entwicklung von intravaskulären CGMs dar. Derzeit stellen GlucoScout®, GlucoClear® and OptiScanner 5000® die in Europa zugelassenen Systeme dar, während sich GlucoSet® derzeit im Entwicklungsprozess befindet. (48-50)

1.4.3.3.1.3 Minimal-invasive CGM

Im Bereich der minimal-invasiven CGM basieren die aktuell verfügbaren Geräte vorrangig auf elektrochemischen Glukosebiosensoren, die subkutan platziert werden und die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit messen. Die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit korrespondiert verlässlich mit der Blutglukose, während die Glukosekonzentration etwa um das zehnfache geringer ausfällt. Die gemessene Gewebsglukose wird durch das CGM-System in den korrespondierenden BZ-Wert umgerechnet und wiedergegeben. Zu bemerken ist jedoch die Zeitverzögerung (Delay) mit der die Änderungen der Gewebsglukosekonzentration der Blutglukose nachhinken. Diese beträgt in etwa fünf Minuten und ist vor allem bei schnellen Änderungen des BZ relevant. Bei den minimal-invasiven CGM-Geräten kann zwischen implantierbaren Sensoren vom Nadeltyp und jenen die auf Mikrodialyse beruhen unterschieden werden. (43, 44, 51)

Mikrodialyse-CGM:

Das Prinzip der Mikrodialyse umfasst zwei durch eine Membran getrennte Flüssigkeiten, die sich in ihren chemischen Eigenschaften gleichen. Vorhandene Substanzen können dem Konzentrationsgradienten folgend durch die Membran in die andere Flüssigkeit diffundieren. Das subkutane Einbringen einer solchen Dialysemembran, kombiniert mit einem Zu- und Auslassröhrchen, stellt die Grundlage dieser Messmethode dar. Die in der Gewebsflüssigkeit vorhandene Glukose diffundiert über eine solche Membran in die dort befindliche isotone Flüssigkeit. Das Dialysat wird anschließend durch die extern des Körpers gelegene Durchflusszelle geleitet, wo die GOD-basierte elektrochemische Messung stattfindet.

Das derzeit einzige kommerziell verfügbare auf Mikrodialyse basierende CGM ist das GlucoMen®Day System von A. Menarini Diagnostics (Florenz, Italien), welches ausschließlich im klinisch stationären Bereich von medizinischem Personal angewandt wird.

Die Sensoreinheit des Systems stellt einen Flüssigkeitskreislauf, bestehend aus einem Beutel mit Perfusionslösung, einer Mikrodialysesonde und einer Biosensor-Durchflusszelle, dar. Die Aufzeichnung der Daten erfolgt über einen am Körper

getragenen Rekorder und ist über Bluetooth mit einer externen Kontrolleinheit verbunden. Die Daten werden minütlich aktualisiert und können in Echtzeit abgerufen werden oder retrospektiv ausgelesen werden. Das Gerät erfordert tägliche Kalibrierung mit SMBG-Werten und die Genauigkeit der Messungen ist vergleichbar mit erhältlichen subkutanen CGMs vom Nadeltyp. (52, 53)

Subkutane Nadeltyp-CGM:

Der Hauptteil der kommerziell verfügbaren CGM-Geräte sind diesem Typ zuzuordnen. Das Einbringen in das Unterhautgewebe erfolgt mittels herstellerspezifischer Setzhilfe. In regelmäßigen Abständen, meist alle ein bis fünf Minuten, wird die Glukosekonzentration in der Gewebsflüssigkeit an der Sensorelektrode gemessen. Die Messung erfolgt vor allem elektrochemisch, wobei die Reaktion hier vorrangig auf das Enzym GOD in Kombination mit Wasserstoffperoxid beruht. Die gemessenen Werte werden über einen sogenannten Transmitter drahtlos an einen Empfänger, in den meisten Fällen ein Smartphone, weitergeleitet.

Die interstitiellen Werte werden automatisch in Glukose-Werte umgerechnet und deren Verlauf ist bei rt-CGM-Geräten in Echtzeit zu verfolgen und bzw. auch für einen gewissen Zeitraum retrospektiv abrufbar, während verblindete Geräte die Daten speichern und erst nach Ende der Tragedauer auszulesen sind.

Im folgenden Abschnitt wird eine Auswahl an aktuell auf dem Markt befindlichen CGM-Systeme vorgestellt.(51)

- Guardian 3 Sensor von Medtronic

Der 2017 eingeführte, elektrochemische, real-time Guardian Sensor 3 ist für eine Tragedauer von sieben Tagen vorgesehen, weist eine MARD von 8,7% bis 10,5% auf und muss zumindest zweimal täglich mit SMBG-Werten kalibriert werden.

Der Sensor gemeinsam mit einer der kompatiblen Insulinpumpe zu einem „Hybrid Closed Loop“-System zusammengeschlossen werden.

Dieses Minimed™ 670G System setzt sich aus der MiniMed 670G Insulinpumpe und der Guardian 3 Sensoreinheit, gemeinsam mit dem CareLink™ Data Management System, zusammen.

Im automatisierten Modus erfolgen Anpassung der Basalrate an die aktuelle Glukose in fünfminütigen Abständen.

Ziel ist hierbei möglichst die physiologische Funktion der Pankreas nachzuahmen, als Zielwert der Blutglukose stehen 120mg/dl und 150mg/dl als Optionen zur Verfügung. Das System wird als „Hybrid“ Closed-Loop System angesehen, da nur die Basalinsulinabgabe automatisiert ist, während die Abgabe von Bolusinsulin manuell erfolgen muss. Es ist das erste System seiner Art und kann als wichtiger Schritt in der Entwicklung eines artifiziellen Pankreas Systems für Menschen mit DM1 gesehen werden.

Durch die automatisierte Basalinsulinabgabe kann eine gute glykämische Kontrolle erfolgen. Außerdem hilft die SmartGuard™ Technologie dabei Hypoglykämien zu vermeiden, indem Insulinabgabe bei kalkuliertem Hypoglykämie-Risiko frühzeitig gestoppt wird.

Als Limitation kann die Tatsache genannt werden, dass die zwei zu wählenden Glukose-Zielwerte im automatisierten Modus nicht modifizierbar sind. Folglich kann der Zielwert für Individuen, für welche eine strengere Glukosekontrolle angemessen wäre, der Zielwert von 120mg/dl zu hoch gewählt sein, während bei ausgeprägter körperlicher Ertüchtigung ein Zielwert von 150mg/dl in einigen Fällen nicht ausreichend sein kann, um Hypoglykämien zu vermeiden.

(45, 54, 55)

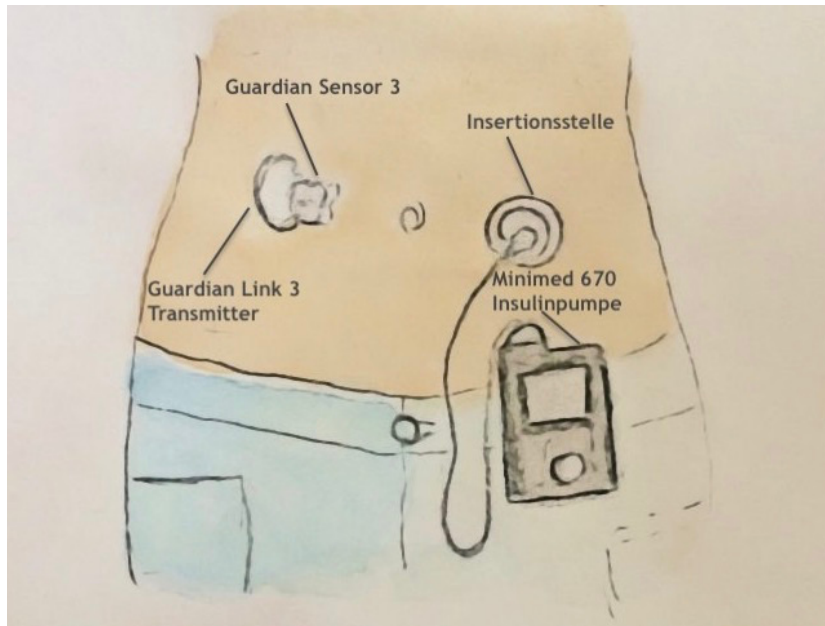


Abbildung 1, Illustration Guardian 3 Sensor mit Insulinpumpe Minimed 670 (56)

- Dexcom G6 von Dexcom

Im Jahr 2017 stellte die Firma Dexcom (Dexcom, Inc., San Diego, CA, USA) den Dexcom G6-Sensor als Teil eines rt-CGM-Systems vor, welches ohne in-vivo Kalibrationen funktioniert und für eine Tragedauer von 10 Tagen vorgesehen ist. Die Glukosewerte sind in Echtzeit auf einem kompatiblen Smart-Device ablesbar. Es besteht die Möglichkeit zu individualisierbaren Alarmfunktionen, sowie Hypoglykämie-Warnungen die frühzeitig bis zu 20 Minuten vor Eintreten eines hypoglykämischen Zustandes darüber informieren. Die MARD des Sensors beträgt nach dem Einsetzen anfänglich 8,7% und gegen Ende der Tragezeit 10,6%.

Der Sensor kann seit Kurzem kombiniert mit der Insulinpumpe Tslim x2 (Tandem Diabetes Care Inc., San Diego, Kalifornien) angewandt werden.

(43, 51, 57)

- Abbott Libre Pro Sensor

Der Freestyle Libre Pro Sensor der Firma Abbott ist ein verblindetes CGM-System für den professionellen Gebrauch. Der elektrochemische Sensor misst die Glukosekonzentration in 15-minütigen Abständen.

Die Anwender*innen selbst können, wie für verblindete Systeme üblich, die Daten nicht einsehen. Diese werden erst nach der Tragezeit von 14 Tagen mit dem FreeStyle Libre Pro Lesegerät durch die betreuenden Mediziner*innen ausgelesen. Während des Anwendungszeitraums müssen bei Bedarf in Abhängigkeit von der Therapie zusätzlich SMBG-Messungen erfolgen und werden, gemeinsam mit Informationen über Mahlzeiten, körperlicher Ertüchtigung und Medikamenteneinnahme, für die retrospektive Datenanalyse festgehalten. Hiermit können Daten wie Glukosevariabilität, Time-in-Range und bislang unbekannte Glukosemuster erhalten werden. Dementsprechend kann dieses CGM-System einerseits der Optimierung der Diabetestherapie dienen, andererseits auch dafür verwendet werden, um Daten für Studienzwecke zu generieren.(43, 51, 58)

| Sensor | Guardian Sensor 3 | Dexcom G6 | Libre Pro | Eversense |
|--|------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|
| Firma | Medtronic | Dexcom | Abbott | Senseonics |
| Kalibration mit SMBG Werten | 2-4x/d | keine | keine | 2x/d |
| Tragedauer | 7d | 10d | 14d | 180d |
| Messprinzip | elektro- chemisch | elektro- chemisch | elektro- chemisch | optisch (Floureszenz) |
| MARD | 8,7%- 10,5% | 8,7%- 10,6% | 9,4% | 8,5% |
| Insulinpumpen- kompatibel | Minimed 670G | T:slim ×2 (Tandem) | derzeit keine | derzeit keine |

Tabelle 4, Eigenschaften ausgewählter CGM-Sensoren (43, 58)

1.4.3.4 Mögliche Indikationen für CGM

Die Indikation für die Anwendung von CGM kann bei Menschen mit DM1 breit gestellt werden und gilt als gerechtfertigt, wenn dadurch eine Behandlungsoptimierung erwartet wird. Insbesondere Personen mit DM1 und einem über ihrem Zielwert liegenden HbA1c-Wert und solche mit häufigen oder

nächtlichen Hypoglykämien oder Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen können von CGM profitieren. (44)

Wie in zahlreichen klinischen Studien dokumentiert, erzielt die kontinuierliche Anwendung von CGM unter Insulintherapie eine signifikante HbA1c-Senkung und dient somit wahrscheinlich der Vorbeugung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen mit deren assoziierter Mortalität und Morbidität. Während hier insbesondere Menschen mit schlechter glykämischer Kontrolle profitieren, konnten auch bei Personen mit einem HbA1c nahe am Zielwert, Verbesserungen der glykämischen Kontrolle gezeigt werden, ohne eine begleitende Zunahme von schweren Hypoglykämien hervorzurufen. Zusätzlich zur langfristig verbesserten glykämischen Kontrolle, kann durch die Anwendung von rt-CGM das Auftreten von hyperglykämischen Entgleisungen, wie beispielsweise der diabetischen Ketoazidosen, verringert werden. (43, 44, 59)

Einer der Hauptvorteile der CGM ist außerdem die frühe Erkennung oder sogar Vermeidung von Hypoglykämien mittels Abrufbarkeit der Glukose zum jeweils aktuellen Zeitpunkt, kombiniert mit akustischen oder optischen Alarmen bei fallenden Glukose-Werten, die eine gezielte, der Hypoglykämie entgegenwirkenden, therapeutische Intervention zeitgerecht ermöglichen. Außerdem kann auch über eine sensorgestützte Pumpentherapie das Auftreten von Hypoglykämien effektiv verringert werden, wobei hier bei Unterschreiten von definierten Glukose-Werten, beziehungsweise bei sinkenden Glukosewerten (fallender Trend-Pfeil) bereits zuvor, automatisch eine temporäre Unterbrechung der Insulindosis vorgenommen wird.

Bei Personen mit häufigen oder nächtlichen Hyperglykämien oder einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen, aber auch bei Schwangeren mit milden Hypoglykämien, ist die Indikation für CGM gegeben. (43, 44, 46)

Außerdem können Personen profitieren bei denen häufige Blutzuckerselbstkontrollen (>10/d) vonnöten sind, um das individuelle Therapieziel zu erreichen. Dasselbe gilt für jene, die vermehrt körperliche oder berufliche Aktivitäten ausführen, welche Selbstmessungen erschweren.

Während die genannten Indikationen Langzeitanwendungen im therapeutischen Kontext darstellen, kommt die intermittierende Anwendung für einen begrenzten Zeitraum vor allem im diagnostischen Rahmen zum Einsatz. So können sowohl verblindete als auch real-time Daten, dazu verwendet werden genaue Glukosetagesprofile zu erstellen und mit den gewonnenen Informationen eine Therapieoptimierung anzustellen oder können für Studienzwecke verwendet werden. (44)

1.4.3.5 Entwicklungen im Bereich der CGM

In der Weiterentwicklung der CGM-Technologie gibt es mehrere Aspekte, die im Fokus der Forschung stehen. Bei den meisten aktuellen CGM-Sensoren persistiert der mögliche Einfluss von Störfaktoren, welche die elektrochemischen Messungen der Glukose verfälschen können. Bei diesen handelt es sich um Ascorbinsäure oder Acetaminophen, dem Wirkstoff in Paracetamol, um nur einige Beispiele zu nennen. Zudem soll auch die Langlebigkeit der Sensoren verbessert werden, deren aktuelle Anwendungsdauer vor allem durch Fremdkörperreaktionen, Enzymabbau und Biofouling, der unspezifischen Anlagerung von Proteinen und Zellen, beschränkt ist. Die genannten Prozesse können die Genauigkeit der Messung beeinflussen, weswegen die Tragdauer bei den meisten Geräten aktuell auf maximal 14 Tage begrenzt ist. (45, 51)

Zudem werden zunehmend Geräte entwickelt, welche keine täglichen Kalibrierungen mit SMBG-Werten mehr durch die Anwender*innen erfordern, was die Anwendung erleichtern soll und auch die Frequenz der möglicherweise als unangenehm empfundenen kapillären Messungen minimieren soll.

Andere Forschungsziele betreffen die erleichterte Handhabbarkeit der Geräte, die Größenverringern derer tragbaren Anteile und einen schmerzloseren Insertionsprozess. (51, 60)

Die bemerkenswerteste Innovation, stellt die sensorgestützte Insulinpumpentherapie dar. Hierbei wird die Insulinabgabe durch die gemessenen CGM-Werte gesteuert und die Insulingabe beispielsweise automatisch eingestellt wird, bevor ein hypoglykämischer Zustand erreicht wird. Mit dem Minimed™ 670G System von Medtronic wurde mit der automatisch gesteuerten Basalinsulinabgabe

das erste sogenannte „Hybrid Closed Loop“ System eingeführt. Die Bolusinsulingabe muss hierbei noch manuell bewerkstelligt werden. Bei einem „Closed Loop“-System reagiert die Insulinpumpe auf die CGM-Werte und steuert die Basalinsulinzufuhr durch Mikropumpen automatisiert. Die derzeitigen Entwicklungen stellen einen großen Schritt in Richtung voll automatisiertem artifiziellem Pankreas-System in der Therapie von DM1 dar. Es zeigen sich auch Fortschritte in der Entwicklung von bihormonellen Systemen, die sowohl Insulin als auch Glukagon applizieren.

Um eine möglichst physiologische Glukoseeinstellung zu erreichen, müssen außerdem, neben Glukose, in Zukunft auch andere Messgrößen, wie in etwa körperliche Aktivität, welche einen großen Einflussfaktor auf Glukose- und Insulinstoffwechsel darstellt, berücksichtigt werden. (45, 51, 54)

1.4.3.6 In Diskussion befindliche alternative Messorte für CGM

Weitere Forschungsinhalte betreffen alternative Messsubstrate, die im Gegensatz zur interstitiellen Flüssigkeit, nicht-invasive Messmethoden darstellen. Hierbei spielen Tränenflüssigkeit, Schweiß, Speichel und Urin eine Rolle. Jedoch fehlt es bei diesen möglichen Alternativen aktuell noch an klinischer Relevanz. Gründe dafür sind sehr niedrige Glukosekonzentrationen in diesen Substraten, im Fall von Speichel, Tränenflüssigkeit und Schweiß, eine beträchtliche Zeitverzögerung (lag time) und deren noch teilweise unklaren Korrelation mit dem BZ-Wert, dar. Zusätzlich zur lag-time, kommt bei Urin auch die interindividuelle Nierenschwelle von Glukose (54-300mg/dl) als erschwerender Faktor hinzu, weswegen Urin als Substrat für verlässliche kontinuierliche Messungen höchstwahrscheinlich auch in Zukunft ungeeignet sein wird. (51)

1.4.3.7 Kriterien zur Beurteilung der CGM-Genauigkeit

Die Genauigkeit von CGM-Geräten, entsprechend deren Fähigkeit den tatsächlichen Blutglukosewert ohne systematischen Fehler zu messen, und deren Präzision, entsprechend der Reproduzierbarkeit der Messungen, verbessern sich seit der Einführung des CGM-Systems stetig. Jedoch gibt es immer noch beträchtliche Unterschiede in der Messgenauigkeit der verschiedenen am Markt verfügbaren Geräte.

Ungenauere Messwerte können zu suboptimalen Therapieentscheidungen, wie Verabreichung einer zu hohen oder zu niedrigen Insulinmenge führen, welches ein vermehrtes Auftreten von hypo- bzw. hyperglykämischen Zuständen mit resultierenden Komplikationen und Folgeschäden nach sich ziehen kann.

Deshalb ist es für CGM-Geräte erforderlich, dass deren Sensorwerte den tatsächlichen Blutzucker angemessen widerspiegeln, was die Notwendigkeit solider Methoden zur Bewertung der Genauigkeit für kontinuierliche Messwerte des CGM-Geräts unterstreicht. Im anschließenden Teil werden mögliche Bewertungsmethoden genannt. (61-63)

Bias:

Der Bias wird als systematischer, intrinsischer Fehler, definiert, welcher beim Messen des BZ durch das CGM-Gerät entstehen kann und alle gemessenen Werte in einem gewissen Ausmaß verfälscht. Er kann beispielsweise auf fehlerhafte oder fehlende Kalibrierung, wie auch auf die Kalibrierung mit fehlerhaften Werten, zurückgeführt werden. Zudem kann der Bias von der Höhe des gemessenen BZ-Wertes abhängig sein und tritt typischerweise vermehrt während Hyper-/ bzw. Hypoglykämie auf. Ermittelt wird der Bias eines CGM-Geräts mittels Dividierens der Medianen absoluten relativen Differenz (MedARD) zum Referenzwert durch den mittleren BZ-Spiegel, angegeben in Prozent. Umso genauer die Messung des CGM, desto geringer der Bias. Idealerweise betrüge der Bias 0%. (62)

ISO Kriterien:

Die ISO (International Organization for Standardization) Kriterien legen eine internationale Norm für Anforderungen an In-vitro-Blutzuckermessgeräte fest, die eine Validierung der Leistungsfähigkeit der zu testenden Geräte zulässt. Die Erfüllung der ISO Kriterien ist für eine Zulassung eines CGM-Geräts entscheidend.

Bewertet werden die absolute und die relative Fehlergröße zum Referenzwert.

Nach ISO 15197: 2013 sollen Blutzuckermessgeräte Folgendes erfüllen:

Bei BZ-Werten von unter 100mg/dl weichen mindestens 95% der Messwerte maximal 15mg/dl vom Referenzwert ab.

Bei BZ-Werten von über 100mg/dl weichen mindestens 95% der Messwerte maximal 15% vom Referenzwert ab. (62, 64)

Arithmetische Deviation:

Die Arithmetische Deviation ergibt sich aus der Differenz aus den gemessenen Sensor- und Referenzwerten. Es ergeben sich positive und negative Werte für jedes Paar deren Durchschnitt so nahe wie möglich an 0 liegen sollte. (62, 65)

Absolute Deviation:

Absolute Deviation stellt den Wert der Arithmetischen Deviation als positive Zahl dar. (62, 65)

ARD (Absolute relative Differenz):

Weil die Abweichung vom Referenzwert bei verschiedenen BZ-Werten, verschiedene Gewichtung hat, (beispielsweise hätte eine Abweichung von 20mg/dl bei einem tatsächlichen BZ-Wert von 50mg/dl eine größere Gewichtung als bei einem tatsächlichen Wert von 120mg/dl),

wird in der Praxis meist die Absolute Differenz in Relation zum Referenzwert gesetzt und wird mit folgender Formel berechnet:

$$ARD = 100 \frac{|y_{CGM} - y_{RBG}|}{y_{RBG}}$$

Wobei y_{CGM} der mit dem CGM gemessenen BZ-Konzentration und y_{RBG} dem gekoppelten Referenzwert entspricht. (62, 65)

MARD (Mittlere Absolute Relative Differenz):

Aus dem Mittelwert der individuell gemessenen ARDs ergibt sich die MARD.

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

Die MARD ist die gängigste Methode, um die Genauigkeit der CGM-Messungen im Vergleich zum Referenzwert zu ermitteln. Die MARD ist einfach zu errechnen und zu interpretieren, ist aber, da sie als relative Deviation berechnet wird, beeinflussbar von den BZ-Werten der Studienteilnehmer*innen, beziehungsweise von deren Variabilität der BZ-Werte. So wurde beispielsweise gezeigt, dass der MARD des gleichen CGM-Sensors bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 höher ausfällt, da diese eine größere Schwankungsbreite bei ihren Blutglukosespiegeln zeigen.

Folglich sollte die MARD für eng definierte BZ-Bereiche errechnet werden, was die Aussagekraft steigert. Diese wächst zudem mit der Anzahl an ARDs, da mit einer größeren Menge an verwertbaren Sensor-Referenz-Datenpaaren der Stichprobenfehler geringer ausfällt. (62, 65)

MedARD (Mediane Absolute Relative Differenz):

Analog dazu kann auch der MedARD berechnet werden, die somit den Median der einzelnen Absoluten Relativen Deviationen darstellt. Diese wird weniger von etwaigen Ausreißern beeinflusst und ist in der Regel kleiner als der MARD. (62, 65)

PARD (Precision Absolute Relative Difference):

Präzision bezieht sich auf die Reproduzierbarkeit von Messungen, unabhängig von der Übereinstimmung mit dem tatsächlichen Wert bzw. Referenzwert. Man kann die Präzision eines CGM-Systems messen, indem man entweder Messungen an derselben Blutprobe mehrmals wiederholt oder gleichzeitige Messungen mit zwei oder mehr CGM-Sensoren am selben Subjekt durchführt. Die PARD vergleicht die Daten von verschiedenen Sensoren derselben Person. Hierbei kann ein großes Set von Daten unbeeinflusst von relativer Zeitverzögerung verglichen werden. Die PARD ist dadurch weniger anfällig auf etwaige Ausreißer und lässt zudem die Beurteilung von intermittierenden Störungen eines Sensors zu. Somit erhält man über die PARD wichtige Zusatzinformationen zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines CGM.

Folgende Gleichung eignet sich zum Errechnen der PARD:

$$PARD = 100 \frac{|y_{CGM1} - y_{CGM2}|}{\text{mean}(y_{CGM1}, y_{CGM2})} (0.1)$$

(62, 66)

Consensus Error Grid (CEG) Analysen:

Diese graphischen Darstellungen illustrieren die (Un-)Genauigkeit eines CGM-Systems, indem sie deren Auswirkung auf konsequente Therapieentscheidungen darlegen. Vorteil ist hier, verglichen mit der rein numerischen Vorgehensweise, das besondere Augenmerk auf die klinische Relevanz der Messgenauigkeit des CGM-Geräts. So fallen die Sensor-Referenz-Messpaare in verschiedene Risikozonen, die das potenzielle klinische Outcome der Patienten, beruhend auf den abgeleiteten Therapieentscheidungen, bedeuten.

Der ursprüngliche Clarke Error Grid wurde 1970 entwickelt um die Genauigkeit von Blutzuckermessgeräten im Vergleich zu Referenzgeräten, basierend auf dem potenziellen klinischen Outcome von Menschen mit Diabetes mellitus, zu beurteilen.

Der Clarke Error Grid ist in 5 Zonen unterteilt (A, B,C,D,E), wobei Werte in den Zonen A und B akkurate beziehungsweise klinisch akzeptable Werte und Werte in der Zone E derart verfälschte Messwerte darstellen, dass die resultierenden klinischen Entscheidungen gefährliche Folgezustände verursachen können.

Da der CEG nur Punktmessungen mit dem jeweiligen Referenzwert vergleicht und die Änderungsrate sowie -richtung dabei außer Acht gelassen wird, ist seine Aussagekraft in Bezug auf kontinuierliche Blutzuckermessung begrenzt.

Aus diesem Grund wurde der CEG weiterentwickelt und im Jahr 2000 der modifizierte Parkes Error Grid eingeführt, mit dem sowohl die Punktgenauigkeit wie auch die Änderungsgenauigkeit eingeschätzt werden kann. Die Datenpaare werden einander im zeitlichen Verlauf gegenübergestellt und auch die Zeitverzögerung, die bei der Messung von Glukose in der interstitiellen Flüssigkeit im Vergleich zur Blutglukose entsteht, berücksichtigt. Es wurden zwei getrennte Parkes Error Grids für Personen mit DM 1 und Personen mit DM 2 entwickelt, wobei die Grenzen für Personen mit DM 1 insbesondere im niederen BZ-Bereich strenger ausfallen, was darauf zurückzuführen ist, dass diese klinisch scheinbar stärker von Messfehlern beeinträchtigt werden.

Die Leistungsfähigkeit eines CGM-Geräts wird bei CEG-Analysen in Prozent der in den klinisch akzeptablen Zonen A und B liegenden Messwerten angegeben. Hierbei wird zumeist ein Prozentsatz von 95% als untere Grenze festgelegt, die es für zu untersuchende CGM-Geräte zu erfüllen gilt. (66-68)

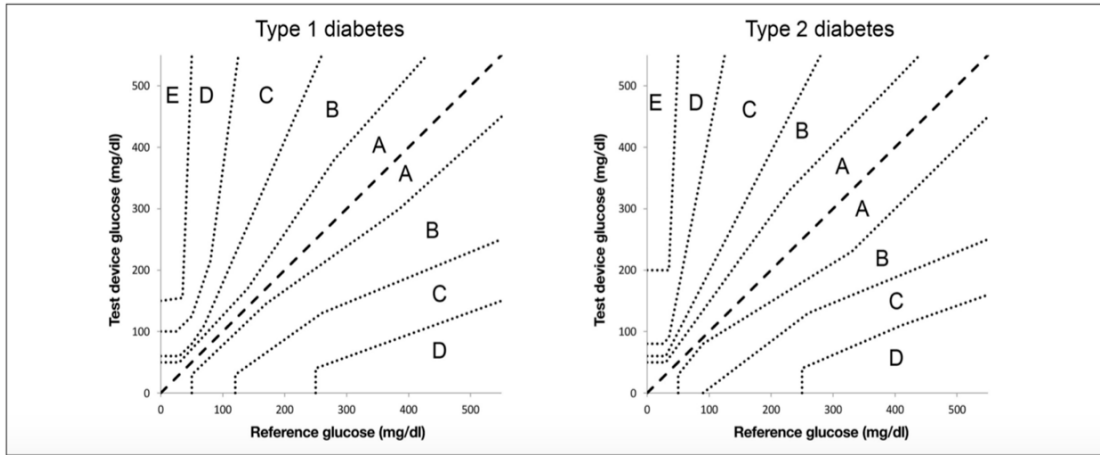


Abbildung 2, Parkes Error Grid für DM 1 und DM 2 (68)

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign:

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer 32-084 ex 19/20) und der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (AGES, Referenznummer 12525680) genehmigt. Die Studie wurde nach den Grundsätzen der Good Clinical Practice (GCP) und entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Alle Teilnehmer*innen wurden vor Studienbeginn über den Studienhergang ausführlich aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung wurde eingeholt, bevor mit studienbezogenen Aktivitäten begonnen wurde.

Diese monozentrische, offene, nicht randomisierte, einarmige klinische Studie fand am Clinical Research Center der Medizinischen Universität Graz statt und umfasste 8 Studienteilnehmer*innen mit Diabetes mellitus Typ 1.

Das primäre Ziel dieser Studie war die Genauigkeit eines neuen CGM-Geräts bei raschen BZ-Veränderungen im Rahmen von jeweils zwei Versuchen am Forschungszentrum zu untersuchen.

Sekundäre Ziele umfassten unter anderem die Erfassung der Messgenauigkeit bei Heimmessungen und die Beurteilung der Benutzerfreundlichkeit.

2.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 8 erwachsenen Proband*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 unter intensivierter Insulintherapie mittels Insulinpen oder Insulinpumpe.

2.2.1 Einschlusskriterien:

- Klinische Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1
- Intensivierte Insulintherapie mittels Insulinpen oder Insulinpumpe
- Erfahrung mit der Verwendung eines CGM- oder FGM-Systems (für mindestens 3 Monate im letzten Jahr)
- Alter 18-75 Jahre

- Verständnis und Zustimmung bezüglich des Protokolls und Unterschreiben der Einverständniserklärung

2.2.2 Ausschlusskriterien:

- Unfähigkeit das Protokoll einzuhalten oder an den erforderlichen Nachuntersuchungen und Tests teilzunehmen
- .Krankheiten oder Zustände der Haut in der abdominellen Region, die eine Kontraindikation für das Einsetzen des Nadelsensors in das subkutane Gewebe darstellen könnten
- Rechtsunfähigkeit und/oder andere Umstände, die es den Proband*innen unmöglich machen, Art, Umfang und mögliche Folgen der Studie zu verstehen
- Alle schwerwiegenden Erkrankungen oder Behinderungen, die nach Ansicht der Prüfer*innen die Behandlung oder Beurteilung beeinträchtigen oder den Abschluss der Studie ausschließen würden.
- Proband*innen, die derzeit an einer klinischen Prüfstudie teilnehmen
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Alkoholismus
- Dialysepflicht
- Bekannte schwere Hautreaktionen oder Allergien
- Anamnese häufiger Katheterabszesse im Zusammenhang mit der Insulinpumpentherapie

2.2.3 Ausschlusskriterien am Studientag:

- Positives Ergebnis bei Atemalkoholtestung
- Positiver Harn-Schwangerschaftstest (bei gebärfähigen Frauen)
- Jeder medizinische Zustand, der nach Ansicht des Studienleiters/der Studienleiterin die Sicherheit der Proband*innen beeinträchtigen könnte.

2.2.4 Fallzahlberechnung

Mit Hilfe des Einstichproben-Gauß-Test wurde 359 als die Mindestanzahl für gewonnene Messwerte ermittelt. Um mindestens 359 Wertepaare zu erhalten, wären 6 Teilnehmer*innen erforderlich. Um für die Möglichkeit von fehlenden Sensordaten und womöglich auftretende Ausfälle von Teilnehmer*innen aufzukommen, werden 8 Teilnehmer*innen benötigt.

2.3 Studienablauf

Die klinische Studie wird ambulant mit 6 Klinikbesuchen (davon 2 Tage mit Glukoseexkursionen und häufigen Messungen) und zusätzlicher Heimmessung nach folgendem Verfahren durchgeführt:



Abbildung 3, Zeitplan der Studie

Besuch 1: Screening-Besuch zur Beurteilung Eignung der Proband*innen:

Der Screening-Besuch fand 1-21 Tage vor Studientag 1 statt (Besuch 2). Nachdem die Einverständniserklärung der Proband*innen eingeholt wurde, wurden die Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüft, und Personen, die alle Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen. Am Screening-Tag wurden Baseline-Daten inklusive demographischer Daten, Vitalparametern, medizinischer Vorgeschichte und derzeitiger Medikamentenanamnese erhoben und in Case Report Forms (CRFs) erfasst.

Es erfolgte eine körperliche Untersuchung, in deren Rahmen der Allgemeinzustand bewertet, und Kopf, Ohren, Nase, Rachen, Atemwege, Herz-Kreislauf-System, Magen-Darm-System inkl. Mund, Bewegungsapparat und Haut untersucht wurden.

Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur sowie Körpergewicht und -größe wurden gemessen und folglich der Body Mass Index (BMI) errechnet.

Eine venöse Blutabnahme wurde durchgeführt und der HbA1c-Wert sowie Routine-Laborparametern (Blutbild, CRP, Kreatinin, ASAT, GGT, ALT, Na, Cl, K, Harnstoff) wurden gemessen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde zusätzlich eine Harn-Schwangerschaft durchgeführt.

Bei allen Proband*innen erfolgte außerdem ein Alkohol-Atemtest und ein Urin-Drogentest.

Proband*innen, die weiterhin alle Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden zum Studientag 1 eingeladen.

Besuch 2 (Studientag 1): Setzen des Sensors und erste Kalibrierung:

Es wurden die Studientag-Ausschlusskriterien inklusive Alkoholtest erhoben und nur Personen, welche kein Ausschlusskriterium erfüllten, konnten die Teilnahme an der Studie beginnen. Allen Proband*innen wurden dazu jeweils 2 Sensoren im Unterhautfettgewebe des Abdomens platziert.

Davor wurde sichergestellt, dass die Transmitter ausreichend aufgeladen und regelrecht mit der dazugehörigen Applikation auf dem zu Verfügung gestellten Mobiltelefon verbunden worden waren. Anschließend wurden die Insertionsstellen am unteren Abdomen mit Hautdesinfektionsmittel gereinigt. Die Insertion der Sensoren erfolgte jeweils nadelfrei mittels einer Insertionshilfe. Nach Aufsetzen der Setzhilfe und durch Drücken des Insertions-Knopfes, wurde der Sensor durch Federkraft ins subkutane Fettgewebe eingebracht, wo er für die Dauer von 14 Tagen verbleiben kann. Danach wurde die Setzhilfe entfernt und der Transmitter auf dem Sensor befestigt und mittels Tape fixiert und die frisch am Abdomen gesetzten Sensoren fotografiert.

Sobald das Einsetzen der Sensoren abgeschlossen war, startete innerhalb von 3 Minuten automatisch die zugehörige App. Nach Ablauf der etwa 45-minütigen Sensoreinlaufzeit war für jeden der Sensoren eine erste Kalibrierung notwendig. Die Proband*innen wurden gebeten, eine kapilläre Glukosemessung (SMBG) mit dem studienspezifischen Blutzuckermessgerät durchzuführen und diesen Wert für die Durchführung der ersten Kalibrierung zu verwenden. Diese ersten Kalibrierungen wurde am Studienzentrum im Beisein des Studienteams durchgeführt.

Sechs Stunden danach war jeweils eine weitere Kalibrierung nötig, die die Proband*innen zu Hause selbständig, oder mit eventueller telefonischer

Unterstützung durch das Studienteam, durchführten. Für die restliche Sensortragedauer war eine tägliche Kalibrierung pro Sensor ausreichend.

Im Rahmen dieser Studienvisite erhielten alle Proband*innen ein Studien-Tagebuch, in das gemessene SMBG-Werte, Nahrungsaufnahme, Insulindosen, Probleme mit den Sensoren und weitere Notizen festgehalten werden sollten. Die Proband*innen wurden dahingehend vom Studienteam instruiert.

Home Monitoring:

An jedem Studientag waren die Proband*innen ab Tag 2 aufgefordert, das CGM-Gerät basierend auf der Gebrauchsanweisung und dem erhaltenen Training zu kalibrieren. Die Kalibrierung musste während stabilen Blutzuckerbedingungen stattfinden, das heißt die Änderungsrate der Blutglukose durfte nicht mehr als 2mg/dl pro Minute betragen. Täglich mussten acht bis neun kapilläre Blutzuckermessungen mit dem zur Verfügung gestellten SMBG-Gerät durchgeführt werden und die gemessenen Werte mussten im Tagebuch festgehalten werden.

Die Glukosemessungen sollten zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden:

- Je 1 Stunde vor und nach dem Frühstück
- Je 1 Stunde vor und nach dem Mittagessen
- Zwischen Mittag- und Abendessen (15:00-16:00 Uhr)
- Je 1 Stunde vor und nach dem Abendessen
- Nachts (um 3:00 Uhr) an den Tagen: 3, 7, 10, 13

Die Proband*innen konnten ihren gewohnten Alltagstätigkeiten uneingeschränkt nachgehen. Eine Ausnahme stellten die in der Bedienungsanleitung angeführten Hinweise dar, insbesondere das Vermeiden vom Eintauchen der Sensoren in Wasser für länger als 30min und in Wasser von mehr als 1m Tiefe. Duschen konnte problemlos in gewohnter Weise erfolgen.

Die Therapieentscheidungen hinsichtlich Diabetes mellitus wurden von den Proband*innen selbst individuell und in gewohnter Weise getroffen. Auch die

reguläre Dauermedikation durfte – sofern bestehend – wie unter normalen Bedingungen eingenommen werden.

Meal Challenge (Tag 4 und 10)

An Tag 4 und 10 wurden schnelle Glukoseexkursionen im Rahmen eines Mahlzeiten-/Insulin-Experiment induziert.

Die Proband*innen verbrachten fünf Stunden am Forschungszentrum, um einen Mahlzeiten-/Insulin-Versuch am Forschungszentrum durchführen zu lassen. Dabei wurden schnelle Glukoseexkursionen untersucht.

Die Proband*innen mussten über mindestens drei Stunden vor dem Experiment fasten. In dieser Zeit war nur das Trinken von Wasser erlaubt. Eine Ausnahme stellte selbstverständlich die notwendige Kohlenhydratzufuhr bei Hypoglykämie dar.

Nach Ankunft am Forschungszentrum wurde zuerst die Uhrzeit an den Geräten (CGM-Geräte und Blutzuckermessgerät) überprüft bzw. gegebenenfalls auf die Uhrzeit im Studienraum am Forschungszentrum eingestellt. Danach wurde eine Kalibrierung der CGM-Geräte vorgenommen.

Zum Zeitpunkt 1h (= geplant 8 Uhr früh) nach Beginn der Studienphase am Studienzentrum erhielten die Proband*innen eine standardisierte Testmahlzeit (100 g Kohlenhydrate), die innerhalb von 30 Minuten verzehrt werden musste. Zum Zeitpunkt 1 Stunde und 15 Minuten wurde ein erhöhter Insulinbolus (+ 20% der normalerweise verwendeten Bolusinsulin-Dosis) verabreicht, wobei das von den Proband*innen normalerweise verwendete kurzwirksame Insulin eingesetzt wurde. Ziel war es, dadurch eine milde Hypoglykämie zu induzieren. Während der Studienphase am Forschungszentrum wurden alle 20 Minuten venöse Blutproben aus einer dafür am Unterarm gesetzten Venenverweilkanüle entnommen und mit einem Laborinstrument (YSI) gemessen. Zusätzlich zu denselben Zeitpunkten erfolgte eine Messung mit dem studienspezifischen kapillären Blutzuckermessgerät aus Kapillarblut.

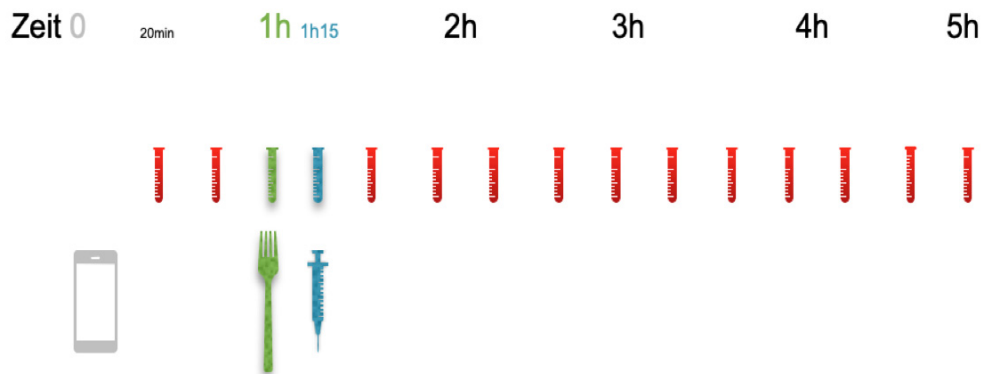


Abbildung 4, Zeitliches Schema der Mahlzeiten/Insulin-Challenge. Zeitpunkt 0: Studienstart und Kalibrierung, nach 1h erhielten die Proband*innen die Test-Mahlzeit, nach 1h15 den leicht erhöhten Insulinbolus.

Besuch 5 (Tag 14): Entfernen des Sensors und Ausgabe des Fragebogens zur Bewertung der Benutzerfreundlichkeit:

Die Entfernung des Sensors wurde vom Studienpersonal gemäß der Gebrauchsanweisung durchgeführt. CGM-Geräte, das studien-spezifische Blutzuckermessgerät und das Blutzucker-Tagebuch wurden durch das Studienpersonal eingesammelt. Die Daten von den CGM-Geräten und dem Blutzuckermessgerät wurden auf den Studienlaptop heruntergeladen. Die Proband*innen erhielten einen Benutzerfreundlichkeitsfragebogen, den sie vor Ort ausfüllten. Zum Abschluss erfolgte eine ärztliche Untersuchung der Einstichstellen inkl. Fotodokumentation und Dokumentation allfälliger Veränderungen.

Besuch 6 (Tag 21):

Sieben Tage nach dem Entfernen der Sensoren erfolgte eine telefonische Abschlussuntersuchung, bei der eventuelle unerwünschte Wirkungen bzw. Nachwirkungen im Zusammenhang mit der Studie oder dem Studienverfahren erhoben wurden.

2.4 Zu untersuchendes CGM-Gerät

Das zu untersuchende CGM-Gerät misst minütlich die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit des subkutanen Fettgewebes mittels Glukosebiosensor. Es handelt sich dabei um eine enzymatische Messmethode

(GOD). Das CGM-System besteht aus einem im abdominalen Unterhautfettgewebe liegenden Sensor und einem Transmitter, welcher die gemessenen Daten via Bluetooth an einen Empfänger sendet. Im Falle der Studie ist der Empfänger ein Smartphone, ausgestattet mit der zugehörigen Applikation (App). In der App können aktuelle Glukosewerte, sowie Glukose-Trends, abgelesen werden und sie verfügt über individualisierbare Alarmfunktionen. Über diese App können außerdem die Kalibrierungen mit SMBG-Werten vorgenommen werden, welche für dieses CGM-System einmal täglich erforderlich sind. Das Setzen des Sensors erfolgt mittels einer wiederverwendbaren Setzhilfe und findet ohne Führungsnadel statt, was ein nahezu schmerzfreies Einbringen in das Unterhautfettgewebe des Abdomens ermöglichen soll. Nach der Einbringung kann der Sensor über eine Tragdauer von 14 Tagen verbleiben. Während der Sensor selbst nur für den einmaligen Gebrauch geeignet ist, kann der Transmitter für etwa 5 Jahre verwendet werden und muss alle 14 Tage aufgeladen werden. Im Rahmen der Studie wurden für jede*n Proband*in jeweils zwei CGM-Systeme parallel benutzt.

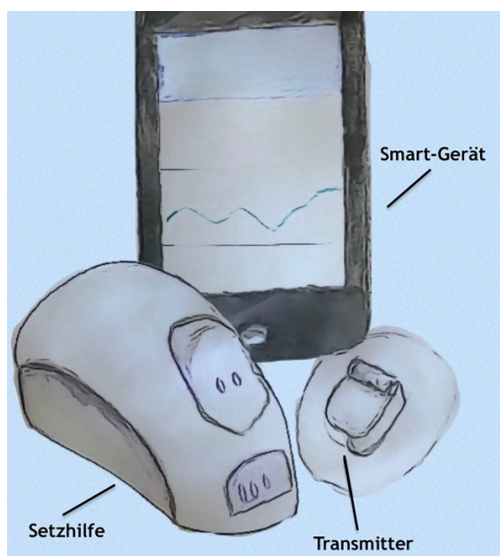


Abbildung 5, Schematische Darstellung von wiederverwendbarer Setzhilfe und Transmitter des zu untersuchenden CGM-Systems und Smart-Gerät

2.5 Referenzgeräte

2.5.1 YSI 2300 STAT PLUS-Labormessgerät

Beim YSI 2300 STAT PLUS-Labormessgerät handelt es sich um ein Produkt der Firma YSI Life Sciences (Ohio, USA). Die quantitative Bestimmung der Plasmaglukose für Referenzmessungen wird hierbei ebenfalls mittels einer auf dem Enzym GOD basierenden Messmethode durchgeführt. Dieses Gerät ist für Glukosemessungen im Vollblut und Plasma im innerklinischen Setting konzipiert und weist eine Präzision von $\pm 2\%$ bzw. $\pm 2,5\text{mg/dl}$ auf.

2.5.2 Blutzuckermessgerät

Alle Proband*innen erhielten zum Studientstart jeweils ein studienspezifisches Blutzuckermessgerät (SMBG-Gerät) zur Verfügung gestellt.

Das Blutzuckermessgerät ist für die Glukoseselbstmessung konzipiert und soll auch zur Kalibrierung des CGM-Geräts verwendet werden. Hierbei wird zur Glukosemessung ein Tropfen Kapillarblut ($0,3\mu\text{l}$) auf einen Teststreifen aufgetragen. Es handelt sich auch hierbei um ein auf GOD basierendes amperometrisches Messprinzip.

Die Messgenauigkeit des SMBG-Geräts wurde anhand einer Studie im Vergleich zum Laborgerät YSI Model 2300 Glucose Analyzer ermittelt. Die Ergebnisse zeigten, dass bei einer Glukosekonzentration $<100\text{mg/dl}$ 97,3% und bei Glukosekonzentrationen $>100\text{mg/dl}$ 90,6% der Messwerte innerhalb $\pm 10\text{mg/dl}$ im Vergleich zum Referenzwert lagen. Mit 99,8% lagen fast alle Werte innerhalb einer maximalen Abweichung von $\pm 15\text{mg/dl}$.

2.6 Datenanalyse

Die Genauigkeit des neuen Glukosesensors wurde unter Verwendung der ISO 15197: 2015 Richtlinie bewertet (Prozentsatz der Sensorwerte, die bei Glukosekonzentrationen $<100\text{ mg/dl}$ innerhalb von $\pm 15\text{ mg / dl}$ des Referenzwerts und bei Glukosekonzentrationen $\geq 100\text{ mg/dl}$ innerhalb von $\pm 15\%$ liegen).

Die durchschnittliche Sensor-Genauigkeit gesamt sowie die Sensor-Genauigkeit

während Hypoglykämie, Euglykämie und Hyperglykämie wurden durch Berechnung der absoluten medianen relativen Differenz (MedARD) und der mittleren absoluten Differenz (MAD) zwischen Sensor- und Referenzwerten bewertet. Außerdem wurde eine Consensus Error Grid Analyse durchgeführt.

2.7 Ziel der Studie

Das **primäre Ziel** dieser Studie war es, die Messgenauigkeit des getesteten CGM-Systems im Vergleich zu einem YSI Labormessgerät als Referenz zu evaluieren.

Die **primären Endpunkte** waren wie folgt definiert:

- Mediane absolute relative Differenz (MedARD) oder mittlere absolute relative Differenz (MARD), berechnet als Median bzw. Mittelwert der absoluten prozentualen Abweichung zwischen allen CGM-Werten und den dazugehörigen Referenz YSI-Referenzglukosewerten. Je nach statistischer Verteilung wird die Mediane ARD oder die Mittlere ARD angegeben.
- CEG (Consensus Error Grid, Version von Parkes), erhalten durch Auftragen gepaarter CGM/ YSI-Referenzglukosewerten auf einem x-y-Gitter, aufgeteilt in fünf Risikozonen (A, B, C, D und E)
 - In Zone A fallen hierbei klinisch akkurate Messungen, welche korrekte Therapieentscheidungen ermöglichen.
 - In Zone B fallen Messwerte, deren Abweichung vom eigentlichen Wert die Therapieentscheidungen zwar beeinflussen, jedoch eine klinisch akzeptable Therapie ermöglichen.
 - In Zone C fallen Werte, welche zu falschen Therapieentscheidungen führen.
 - In Zone D befinden sich jene Messwerte, welche potenziell riskante Therapieentscheidungen bedeuten.
 - In Zone E befinden sich jene Messungen, welche die Therapieentscheidungen insoweit verändern, dass dies zu gefährlichen Folgezuständen führen kann.

Somit stellen die Zonen A und B den klinisch akzeptablen Bereich bei Glukosemessungen dar. (24)

Die **sekundären Ziele** dieser Studie waren:

- Beurteilung der Messgenauigkeit von Glukosewerten des neuen CGM im Vergleich zu kapillären Glukosewerten gemessen mit dem studienspezifischen SMBG-Messgerät
- Übereinstimmung der gemessenen Glukosewerte zwischen den beiden Sensoren der jeweiligen Proband*innen
- Verlässlichkeit des CGM zu beurteilen
- Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten
- Anwendbarkeit des gesamten Systems einzuschätzen.

Sekundäre Endpunkte waren folglich:

- Mediane absolute relative Differenz (MedARD) oder mittlere absolute relative Differenz (MARD), berechnet als Median oder Mittelwert der absoluten prozentualen Abweichung zwischen allen CGM-Werten und den dazugehörigen SMBG-Messwerten. Je nach statistischer Verteilung wird die mediane ARD oder die mittlere ARD dargestellt.
- Der mittlere prozentuale Unterschied zwischen den beiden Sensoren eines Probanden/einer Probandin.
- Die Gesamtdauer der verwertbaren Monitoring-Zeit.
- Daten erhoben mittels Fragebögen, die von den Proband*innen ausgefüllt wurden.

3 ERGEBNISSE

Acht Personen mit Typ 1 Diabetes (3 Frauen, 5 Männer, Alter $41,6 \pm 13,3$ Jahre, BMI $28,0 \pm 6,1$ kg/m², HbA1c $55,6 \pm 12,2$ mmol/mol, Diabetesdauer $13,9 \pm 6,5$ Jahre) nahmen an der Studie teil und verwendeten das untersuchte CGM-System unter Routinebedingungen für einen Zeitraum von zwei Wochen.

3.1 Primäres Ergebnis

Genauigkeit mit YSI-Gerät als Referenz

Insgesamt wurden 450 CGM-YSI Datenpaare über den Glukosebereich von 40 bis 400 mg/dl während des Zeitraums am Studienzentrum gesammelt. Die Genauigkeitsbewertung wurde durchgeführt, indem YSI-Glukosewerte, welche alle 20 Minuten aus venösen Proben gemessen wurden, mit den gleichzeitig gemessenen CGM-Werten gepaart wurden.

Mit einberechnet wurde auch die sensor-spezifische Zeitverzögerung (Delay).

| PROB AND | SENS OR | Messgenauigkeit vs. YSI | | | | | | | |
|--------------|------------|-------------------------|------------|------------|-------------|------------|----------------|-------------|-------------|
| | | MARD | | MAD | | CEG A+B | | | DELAY |
| | | N | % | N | mg/dl | N A+B | N C+D+ E | % A+B | (min) |
| 1 | A | 16 | 12,2 | 14 | 10,2 | 60 | 0 | 100,0 | 1 |
| | B | 16 | 11,8 | 14 | 21,3 | | | | 0 |
| 2 | A | 24 | 5,7 | 8 | 9,4 | 62 | 0 | 100,0 | 11 |
| | B | 23 | 8,7 | 7 | 18,9 | | | | 11 |
| 3 | A | 21 | 4,0 | 11 | 11,4 | 64 | 0 | 100,0 | 0 |
| | B | 21 | 6,6 | 11 | 14,5 | | | | 29 |
| 4 | A | 22 | 10,6 | 10 | 36,4 | 44 | 4 | 91,7 | 19 |
| | B | 11 | 14,3 | 5 | 42,4 | | | | 22 |
| 5 | A | 1 | 5,7 | 15 | 10,8 | 44 | 4 | 91,7 | 35 |
| | B | 12 | 7,8 | 20 | 30,0 | | | | 35 |
| 6 | A | 21 | 6,5 | 7 | 11,6 | 56 | 0 | 100,0 | 16 |
| | B | 21 | 6,6 | 7 | 16,7 | | | | 4 |
| 7 | A | 24 | 18,5 | 8 | 24,8 | 64 | 0 | 100,0 | 24 |
| | B | 24 | 15,6 | 8 | 33,2 | | | | 26 |
| 8 | A | 26 | 9,0 | 6 | 23,0 | 46 | 2 | 95,8 | 37 |
| | B | 13 | 7,4 | 3 | 29,5 | | | | 35 |
| TOTAL | | 296 | 9,7 | 154 | 20,5 | 440 | 10 | 97,8 | 18,2 |

Tabelle 5, Messgenauigkeit CGM vs. YSI aller Sensoren

| BZ-Konzentration (mg/dl) | N | MAD (mg/dl) | MARD (%) |
|------------------------------------|----------|-----------------------|--------------------|
| TOTAL | 450 | 20,5 | 9,7 |
| 40-70 | 45 | 19,5 | |
| 71-99 | 109 | 20,9 | |
| 100-200 | 227 | | 10,7 |
| 201-400 | 69 | | 6,1 |

Tabelle 6, Genauigkeit CGM vs. YSI (MARD, MAD) bei verschiedenen Blutglukose-Konzentrationen

Das Ergebnis zeigt eine mittlere ARD von 9,7% und eine mediane ARD von 6,7% [2,6-14,6]. Die mittlere absolute Differenz (MAD) und die mediane absolute Differenz (medAD) betragen 20,5 mg/dl bzw. 16,5 mg/dl [9,5-24,0].

Je nach statistischer Verteilung wird die mediane ARD oder die mittlere ARD dargestellt.

Bei Werten zwischen 40-70mg/dl zeigt sich eine MAD von 19,5 mg/dl und bei Werten zwischen 71-99mg/dl eine marginal höhere MAD von 20,9 mg/dl. Bei den Werten >100 mg/dl wurde die MARD berechnet und beträgt 10,7% für Werte zwischen 100-200mg/dl und 6,1% für Werte zwischen 201-400 mg/dl.

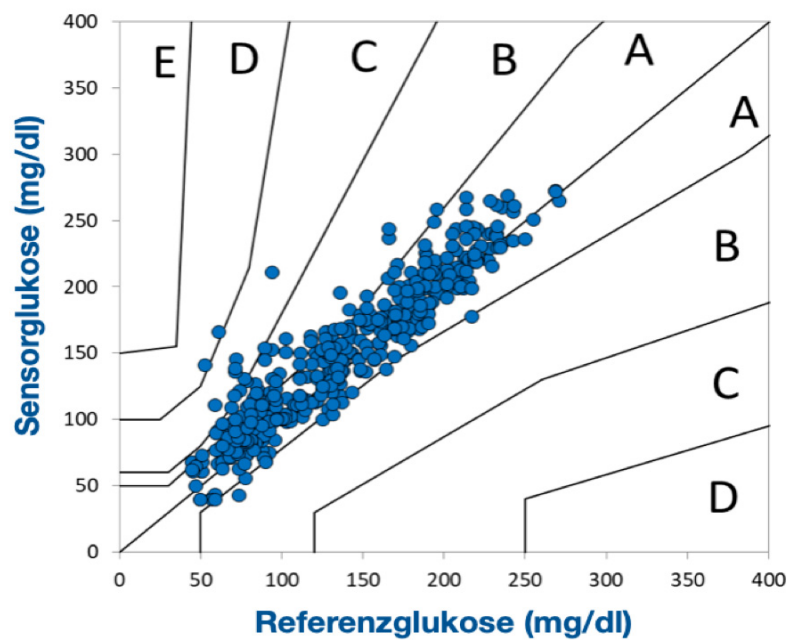


Abbildung 6, Consensus Error Grid der CGM-YSI Datenpaare

Die CEG-Analyse zeigt, dass 84,9% der CGM-YSI-Datenpaare in der klinisch akkuraten Zone A liegen, während der kombinierte Prozentsatz in den klinisch akzeptablen Zonen A und B 97,8% beträgt.

3.2 Sekundäre Ergebnisse

3.2.1 Messgenauigkeit mit SMBG als Referenz

| BZ-Konzentration (mg/dl) | MAD (mg/dl) | MARD (%) |
|--------------------------|-------------|-------------|
| TOTAL | 16,6 | 13,1 |
| 40-70 | 20,2 | |
| 71-99 | 15,2 | |
| 100-200 | | 13,4 |
| 201-400 | | 12,2 |

Tabelle 7, Genauigkeit CGM vs. SMBG (MARD, MAD) bei verschiedenen Blutglukose-Konzentrationen

Das Ergebnis zeigt eine MARD von 13,5% für BZ-Werte >100mg/dl und eine MAD von 16,6mg/dl für BZ-Werte <100mg/dl.

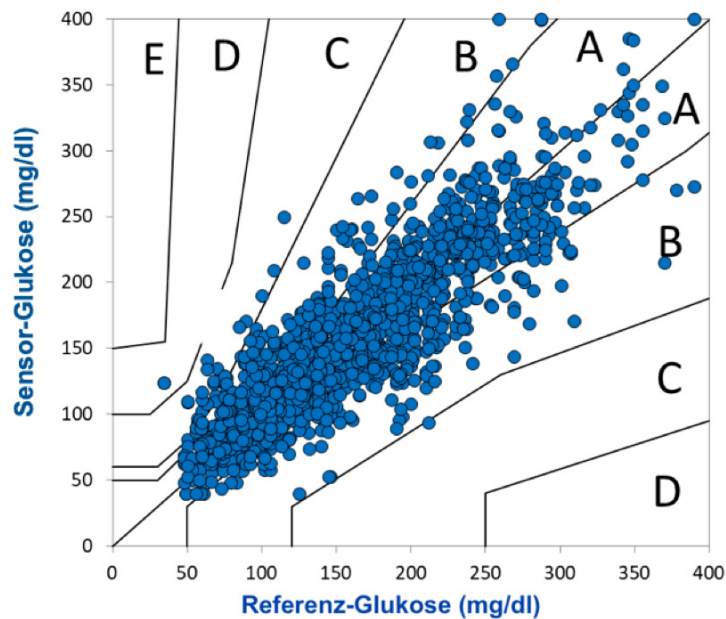


Abbildung 7, Consensus Error Grid (CEG) von CGM-SMBG Datenpaaren

Die CEG-Analyse zeigte, dass 76,4% der CGM-SMBG-Datenpaare in der klinisch akkuraten Zone A lagen, während der kombinierte Prozentsatz in den klinisch akzeptablen Zonen A und B 98,2% betrug.

3.2.2 Präzision

Beim Vergleich der beiden Sensoren der Proband*innen zeigte sich eine mittlere Standardabweichung von 11,1 mg/dl (für BZ-Werte <100mg/dl) und ein prozentualer Variationskoeffizient von 9,7% (für BZ Werte >100mg/dl) und somit eine gute Übereinstimmung der Sensoren untereinander.

3.2.3 Benutzerfreundlichkeit

Beim Proband*innen-Feedback, das am Ende der Studie mittels Fragebogen eingeholt wurde, wurde der Schmerz beim Setzen des Sensors bei 75% als geringer empfunden als die kapilläre Blutzuckermessung mittels Fingerstich. Der Kalibrierungsprozess wurde von 37,5% der Proband*innen als schwierig befunden, während der Rest keine Probleme damit angab. 25% der Teilnehmer*innen empfanden das Geräts subjektiv nicht verlässlich oder befanden die Alarmfunktion nicht als hilfreich, während die restlichen Proband*innen beides positiv bewerteten.

Die App und der Tragekomfort des Sensors wurden von allen Proband*innen als positiv empfunden, das Gesamterlebnis vom Großteil der Proband*innen als positiv beurteilt.

4 DISKUSSION

Die Genauigkeit von CGM-Geräten wird zunehmend bedeutsamer einerseits im Angesicht der Tatsache, dass CGM-Werte mittlerweile als einzige Referenz für Therapieentscheidungen herangezogen werden können und andererseits im Hinblick auf die voranschreitenden Entwicklungen in Richtung Closed-Loop-Systemen, deren automatische Insulinabgabe auf aktuelle CGM-Werte basieren sollen.

Ziel der durchgeführten Studie war es die Genauigkeit und Anwendbarkeit eines neuen CGM-Geräts im alltäglichen Gebrauch für Personen mit DM1 zu beurteilen. Einen Vorteil, den dieses CGM-Gerät mit sich bringt, stellt die nadelfreie Insertion des Sensors dar. Alle aktuell auf dem Markt erhältlichen CGM-Sensoren benötigen eine Insertion mit Führungsnadel oder einen minimal-invasiven Eingriff zur Einbringung. Die nadelfreie Insertionsmethode wurde vom Großteil der Proband*innen als weniger schmerzhaft als eine kapilläre BZ-Messung beschrieben. Zudem wird mit der vergleichbar ausgedehnten Tragedauer von 14 Tagen eine weitere Reduktion von schmerzhaften Eingriffen erreicht, was eine Steigerung der Adhärenz in der Therapie von DM zur Folge haben kann. Die Kalibrierung des CGM-Geräts mit SMBG-Werten, und somit die kapilläre BZ-Messung, ist einmal täglich erforderlich. Zum Vergleich ist anzumerken, dass vergleichbare Geräte, wie der Guardian 3 Sensor (Medtronic) und der implantierbare Eversense-Sensor (Senseonics Inc), zweimal tägliche Kalibrierungen erfordern, während der Dexcom 6 Sensor (Dexcom Inc.) als CGM-Gerät hervorzuheben ist, welches keine regelmäßigen Kalibrierungen durch die Anwender*innen benötigt. (47, 55, 57)

Des Weiteren zeigt sich das untersuchte CGM-System durch die Wiederverwendbarkeit von Transmitter und Setzhilfe für jeweils bis zu 5 Jahren im Punkto Nachhaltigkeit fortschrittlich. Das Anfallen von großen Mengen an verworfenem Material, sowie an Verpackungsmaterial, bei Einweg-Geräten wird nicht nur von Umweltorganisationen, sondern auch von den Anwender*innen selbst bemängelt. Die Wiederverwendbarkeit eines Großteils des Systems kann hier als sehr wichtiger Schritt in Richtung nachhaltiger Gestaltung in der Diabetes-Therapie gesehen werden. Ein Aspekt der besonders im Hinblick auf die globale

Klimakrise einen hohen Stellenwert hat.

Eine mögliche Einschränkung des untersuchten CGM-Systems ist die fehlende Möglichkeit zur Koppelung mit einer kompatiblen Insulinpumpe, und somit einer sensorgestützten Insulinpumpentherapie, welche beispielsweise eine frühzeitige Hypoglykämie-Vermeidung ermöglicht und einen ersten Schritt in Richtung artifizielles Pankreassystem in der Therapie von Menschen mit DM1 darstellt.

Im Rahmen der Studie wurde die Performance dieses neuen CGM-Geräts im klinischen Setting bei schnellen Glukoseexkursionen untersucht, indem man einerseits den Anstieg des BZ durch eine kohlenhydratreiche Mahlzeit erreichte und andererseits eine milde Hypoglykämie durch einen erhöhten Insulinbolus induzierte. So konnten Messwerte in einem großen BZ-Bereich erfasst werden und in ihrer Genauigkeit, mit einem Labormessgerät (YSI 2300 Stat Plus) als Referenz, beurteilt werden.

Außerdem wurden mittels 8 bis 9 täglichen kapillären BZ-Selbstmessungen über den Studienzeitraum Messdaten in der alltäglichen Umgebung der Proband*innen erhalten, deren Genauigkeit mit den korrespondierenden SMBG-Werten beurteilt wurde. Gemeinsam mit den mehrmalig durchgeführten nächtlichen Messungen, konnte so ein besonders großes Spektrum an BZ-Daten analysiert werden.

Eine mögliche Limitation der Studie könnte die geringe Studienpopulation von 8 Personen sein, obwohl zu festzuhalten ist, dass die gewonnene Menge an YSI-CGM-Datenpaaren das benötigte Mindestmaß deutlich überschreitet.

Um die Genauigkeit eines CGM-Systems zu erfassen, hat sich die MARD für höhere BZ-Werte und die MAD für niedrigere BZ-Werte etabliert, wobei diese isolierten Messgrößen allein zur Bewertung der Gesamtperformance eines CGM-Geräts nicht ausreichen.

In der vorliegenden Studie zeigt sich im Rahmen des Mahlzeiten/Insulin-Experiments am Studienzentrum eine MARD von 9,7% im Vergleich zum YSI-Labormessgerät, wobei üblicherweise ein Wert unter 10% als gute CGM-Genauigkeit gewertet wird.(69) Die etwas höhere MARD von 13,1% im Vergleich zum SMBG-Gerät, während der 14-tägigen Periode der Heimmessungen, könnte möglicherweise auf den größeren Messfehler des SMBG-Geräts im Vergleich zum Labormessgerät zurückzuführen sein.

Die Abweichung vom Referenzwert zeigt sich im niedrigen BZ-Bereich ausgeprägter, mit einer MAD von 20,5mg/dl im Vergleich zum YSI-Labormessgerät. Eine geringere Messgenauigkeit im hypoglykämischen Bereich wurde bereits in der Vergangenheit bei der Untersuchung erhältlicher CGM-Geräte in Studien ersichtlich. (70) Bei den im Rahmen unserer Studie akquirierten Ergebnissen im hypoglykämische Bereich ist die etwas bessere MAD von 19,5mg/dl im BZ-Bereich 40-70mg/dl, verglichen mit 20,9mg/dl im Bereich 71-99mg/dl, hervorzuheben. Dies ist deshalb interessant, weil andere CGM-Systeme typischerweise einen Abfall in der Messgenauigkeit ab Werten <70mg/dl zeigen, während das untersuchte CGM-Gerät hier eine zumindest stabile Messgenauigkeit zeigt. (70, 71) Eine verlässliche Messgenauigkeit im unteren BZ-Bereich ist wichtig, um fallenden BZ-Werten oder einer bestehenden Hypoglykämie rechtzeitig entgegenwirken zu können. Dies ist besonders für Menschen mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung von großer Bedeutsamkeit.

Neben den genannten numerischen Messgrößen, MARD und MAD, ist auch die CEG-Analyse, als Darstellung der klinischen Messgenauigkeit, von großer Relevanz. Mit einem Prozentsatz von jeweils 98%, der sich in den klinisch akkuraten Zonen A und B befindlichen Messungen bei beiden Referenzmethoden, kann das untersuchte CGM-System als klinisch akkurat befunden werden. Das untersuchte CGM-System entspricht somit den klinischen Anforderungen an neue CGM-Geräte und stellt mit seiner innovativen Insertionsmethode und wiederverwendbaren Komponenten ein fortschrittliches neues Gerät in der kontinuierlichen Glukosemessung im Hinblick auf Anwender*innen-Komfort und Nachhaltigkeit dar.

Mögliche zusätzliche relevante Informationen könnten weitere Studien mit einer größeren und diverseren Studienpopulation erbringen. So wäre die Performance bei Kindern und Jugendlichen besonders deshalb relevant, weil die besonders schonende Insertion und die Vermeidung von schmerzhaften Eingriffen in dieser Population besonders wünschenswert ist. Auch eine Inkludierung von Menschen mit DM2 könnte womöglich zusätzliche wichtige Informationen liefern.

5 QUELLENVERZEICHNIS

1. Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1, StatPearls Publishing. 2021.
2. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, Österreichischer Diabetesbericht 2017 (Online Quelle) Verfügbar unter: <https://jasmingoegat/327/1/diabetesbericht2017pdf>.
3. Eine Reise durch die Physiologie-Insulinsystem, (Online Quelle) Verfügbar unter: <http://physiologie.cc/V.2.htm>
(besucht am 01.09.2021).
4. H.-C. Pape AK, S. Silbernagl. Der Inselapparat des Pankreas: Insulin und Glucagon. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
5. Silbernagl S, Despopoulos jr A, Draguhn A. Kohlenhydratstoffwechsel, Pankreashormone. Taschenatlas Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
6. Behrends J BJ, Deutzmann R. Pankreashormone. Duale Reihe Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2016.
7. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. Pankreashormone. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie. 32. Auflage: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 937-42.
8. Hien P, Böhm B, Claudi-Böhm S, Krämer C, Kohlhas K. Diabetes-Handbuch. 7. Auflage: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. p5-34, p65-80, p5-94, p151-93.
9. Österreichische Diabetes Gesellschaft, Zahlen und Fakten zu Diabetes Mellitus (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.facediabetes.at/zahlen-und-fakten.html> (besucht am 1.11.2021) [Internet].
10. Sven Diederich JF, Martin Grußendorf. Diabetes Mellitus/Adipositas. Referenz Endokrinologie und Diabetologie: Georg Thieme Verlag KG; 2020. p. 472-530.
11. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care. 2021;44(Suppl.1):S15-S33.
12. Silbernagl S, Lang F. Ursachen des Diabetes mellitus. Taschenatlas Pathophysiologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.

13. Silbernagl S, Lang F. Akute Auswirkungen des Insulinmangels (Diabetes mellitus). Taschenatlas Pathophysiologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.
14. Bilous R, Donnelly R. Handbook of Diabetes, 4th edition. Wiley and Blackwell ed2010. p. 3-109.
15. Sigrist S, Brandle M. Hyperglykämische Notfallsituationen beim Erwachsenen. Swiss Medical Forum - Schweizerisches Medizin-Forum. 2015;15.
16. AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-013.html>. 2018(2. Auflage);p. 13-50, p.66-77.
17. American Diabetes Association 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2021;45(Suppl.1):S83-S96.
18. Freeland B. Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. Home Healthcare Now. 2017;35(8):414-9.
19. Unger J. Educating Patients About Hypoglycemia Prevention and Self-Management. Clinical Diabetes. 2013;31(4):179-88.
20. Lee SJ. So much insulin, so much hypoglycemia. JAMA Intern Med. 2014;174(5):686-8.
21. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clinical Diabetes. 2008;26(2):77-82.
22. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005;353(25):2643-53.
23. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. Diabetes Ther. 2018;9(2):449-92.
24. Richard I. G. Holt CC, Allan Flyvbjerg, Barry J. Goldstein Textbook of Diabetes. 4th Edition: Wiley-Blackwell; 2010. p. p427-38.
25. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE, Jr. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. Endocrine Reviews. 2020;41(5):733-55.
26. ÖGD (Österreichische Diabetes Gesellschaft) Diabetes Mellitus Leitlinien für die Praxis Kurzfassung 2019.
27. Kordonouri O, Kerner W. Type 1 diabetes: an update. Internist (Berl). 2021;62(6):627-37.
28. Didangelos T, Iliadis F. Insulin pump therapy in adults. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93 Suppl 1:p109-13.
29. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. Am J Ther. 2020;27(1):e30-e41.

30. Boscari F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes: Pharmacological, technical advances and future perspectives. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):217-40.
31. 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.
32. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1993;329(14):977-86.
33. Wascher TC, Stechemesser L, Harreiter J, den Ausschuss L. [Blood glucose self monitoring (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):115-8.
34. American Diabetes, Association 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S85-S99.
35. D. H. Reportage Glukosemesssysteme, Hightech in schlichtem Gewand *Deutsches Ärzteblatt.* 2014;111.
36. Diabetes News, Blutzucker-Selbstkontrolle (Online Quelle) Verfügbar unter: <https://www.diabetes-news.de/wissen/selbstkontrolle-2/blutzucker-selbstkontrolle-2> (besucht am 20.09.2021).
37. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(5):1060-75.
38. McGarraugh G, Price D, Schwartz S, Weinstein R. Physiological influences on off-finger glucose testing. *Diabetes Technol Ther.* 2001;3(3):367-76.
39. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:302-25.
40. Vashist SK, Zheng D, Al-Rubeaan K, Luong JH, Sheu FS. Technology behind commercial devices for blood glucose monitoring in diabetes management: a review. *Anal Chim Acta.* 2011;703(2):124-36.
41. Die unterschiedlichen Funktionsweisen von Blutzuckermessgeräten erklärt & moderne Alternativen, (Online Quelle) verfügbar unter: <https://www.meduni.com/die-unterschiedlichen-funktionsweisen-von-blutzuckermessgeraeten-erklart-moderne-alternativen/> (besucht am 03.11.2021).
42. Glukose-Oxidase-Test, (Online Quelle) Verfügbar unter: <https://www.chemie.de/lexikon/Glukose-Oxidase-Test.html> (besucht am 10.10.2021).

43. 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.
44. Schutz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Hofer SE, Frohlich-Reiterer E, Mader J, Stadler M, et al. CGM-Continuous Glucose Monitoring-Statement of the Austrian Diabetes Association (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):119-23.
45. Teymourian H, Barfidokht A, Wang J. Electrochemical glucose sensors in diabetes management: an updated review (2010-2020). *Chem Soc Rev.* 2020;49(21):7671-709.
46. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(12):1240-7.
47. Eversense CGM System (Internet) Verfügbar unter: <https://www.ascensidiabetes.com/eversense/eversense-cgm-system/sensor/> (besucht am 10.12.2021).
48. Smith JL, Rice MJ. Why Have So Many Intravascular Glucose Monitoring Devices Failed? *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(4):782-91.
49. Joseph JI, Torjman MC, Strasma PJ. Vascular Glucose Sensor Symposium: Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS) for Hospitalized and Ambulatory Patients at Risk for Hyperglycemia, Hypoglycemia, and Glycemic Variability. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(4):725-38.
50. GlucoSet, Continuous Glucose Monitoring,(Online Quelle) Verfügbar unter: <https://www.glucoset.com/glucosecontrol-detailed> (besucht am 20.12.2021).
51. Lee I, Probst D, Klonoff D, Sode K. Continuous glucose monitoring systems - Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research. *Biosens Bioelectron.* 2021;181:113054.
52. Valgimigli F, Lucarelli F, Scuffi C, Morandi S, Sposato I. Evaluating the clinical accuracy of GlucoMen(R)Day: a novel microdialysis-based continuous glucose monitor. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(5):1182-92.
53. Ricci F, Moscone D, Palleschi G. Ex Vivo Continuous Glucose Monitoring With Microdialysis Technique: The Example of GlucoDay. *IEEE Sensors Journal.* 2008;8:63-70.
54. Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Clin Diabetes.* 2019;37(1):94-5.
55. Guardian Sensor 3-Medtronic (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://mmc.medtronic-diabetes.at/minimed670g/ich-trage-einen-sensor> (besucht am 01.11.2021) [

56. Diabetiker Info (Online Quelle) Verfügbar unter:
<https://www.diabetiker.info/minimed-670g-system-bei-diashop-erhaeltlich/>
(besucht am 20.12.2021).
57. Das neue Dexcom G6 (Online-Quelle), Verfügbar unter:
<https://www.dexcom.com/de-AT/dexcom-g6-cgm-system>
(besucht am 26.12.2021).
58. FreeStyle Libre Pro for healthcare professionals (Online Quelle) Verfügbar unter:
<https://www.freestyle.abbott/in-en/products/freestyle-libre-pro.html>
(besucht am 01.11.2021).
59. Oliver N, Gimenez M, Calhoun P, Cohen N, Moscardo V, Hermanns N, et al. Continuous Glucose Monitoring in People With Type 1 Diabetes on Multiple-Dose Injection Therapy: The Relationship Between Glycemic Control and Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2020;43(1):53-8.
60. Udo Hoss ESB. Factory-Calibrated Continuous Glucose Sensors: The Science Behind the Technology. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2017;19(S2):S-44-S-50.
61. Wentholt IM, Hart AA, Hoekstra JB, Devries JH. How to assess and compare the accuracy of continuous glucose monitors? *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(2):57-68.
62. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanovic L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract*. 2016;22(2):231-61.
63. Freckmann G, Pleus S, Grady M, Setford S, Levy B. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(3):575-83.
64. ISO 15197:2013-Kriterien, Verfügbar unter
<https://www.iso.org/standard/54976.html> (besucht am 10.10.2021).
65. Nielsen JK, Freckmann G, Kapitza C, Ocvirk G, Koelker KH, Kamecke U, et al. Glucose monitoring by microdialysis: performance in a multicentre study. *Diabet Med*. 2009;26(7):714-21.
66. Obermaier K, Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Klotzer HM, Kirchsteiger H, Eikmeier H, et al. Performance evaluations of continuous glucose monitoring systems: precision absolute relative deviation is part of the assessment. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(4):824-32.
67. Clarke WL. The Original Clarke Error Grid Analysis (EGA). *Diabetes Technology & Therapeutics*. October 21, 2005;Volume: 7 Issue 5:776-9.
68. Pfutzner A, Klonoff DC, Pardo S, Parkes JL. Technical aspects of the Parkes error grid. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(5):1275-81.

69. 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.
70. Moser O, Pandis M, Aberer F, Kojzar H, Hochfellner D, Elsayed H, et al. A head-to-head comparison of personal and professional continuous glucose monitoring systems in people with type 1 diabetes: Hypoglycaemia remains the weak spot. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):1043-8.
71. Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, Zenz S, Baumann PM, Elsayed H, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):1051-5.