

Diplomarbeit

**Pilotstudie zur Blutzuckerkontrolle mit Hilfe des
GlucoTab Systems unter Verwendung von einem
ultra-langwirksamen Basalinsulin bei nicht kritisch
kranken PatientInnen mit Typ 2 Diabetes an einer
allgemeinen Bettenstation**

eingereicht von
Edin Smajić

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**
an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Universitätsklinik für Innere Medizin -
Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von Betreuerinnen
Ass. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Julia Mader
Dr.ⁱⁿ Katharina Lichtenegger, BSc, MSc

Graz, am 05.04.2017

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 05.04.2017

Edin Smajić eh.

1 Danksagungen

In den folgenden Zeilen möchte ich die Gelegenheit nutzen mich persönlich bei den mir wichtigen Menschen zu bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit tatkräftig unterstützt haben und ohne deren Hilfe dies eine unbezwingbare Aufgabe wäre.

Ein sehr großes Dankeschön geht an meine beiden Betreuerinnen, Ass. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Julia Mader und Dr.ⁱⁿ Katharina Lichtenegger, BSc, MSc, die mich als Diplomanden in ihr perfekt eingespieltes Team, freundschaftlich und herzlich aufgenommen haben. Insbesondere zu erwähnen ist die große Hilfsbereitschaft und Kompetenz, sowohl bei fachlichen Fragen als auch bei praktischen Tätigkeiten, der Erarbeitung von Dokumenten, Korrekturlesungen und vielem mehr. Danke für die zahlreichen und hilfreichen Anregungen die immer gute Wegweiser durch die Diplomarbeit waren.

An dieser Stelle möchte ich mich auch besonders bei meinen geliebten Eltern bedanken, die bei allen meinen Entscheidungen und Vorhaben, jederzeit für mich eine große Stütze waren. Ohne eure Aufopferung, sowie moralischer und finanzieller Unterstützungen wäre dieses Studium für mich niemals möglich gewesen. Vielen Dank das ihr immer für mich da seid und an mich glaubt. Und zuletzt Danke für eure grenzenlose Liebe und Hilfsbereitschaft.

Darüber hinaus möchte ich auch meinem Bruder herzlich danken, der mir bei jeglichen technischen Fragen und Angelegenheiten immer zur Seite stand. Mit seiner positiven Art, hat er es jedes Mal geschafft bei mir für Motivation und gute Laune zu sorgen.

Ein besonderer Dank geht natürlich auch an meine Freundin, die mir in all der Zeit zur Seite stand und auch in aussichtslosen Tage stets aufbauenden Worte fand.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Freunden und Kollegen die stets Zeit für Fragen und Korrekturlesungen fanden bedanken, sowie für die Hilfe vom ganzen Stationsteam an der Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Universität Graz.

2 Table of Contents

1	Danksagungen	3
2	Table of Contents	4
3	Abkürzungen und deren Erklärung	7
4	Abbildungsverzeichnis	9
5	Tabellenverzeichnis	10
6	Zusammenfassung	11
7	Abstract	12
8	Einleitung	13
8.1	Die Problematik von heute	13
8.2	Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2	14
8.3	Das Risiko Hyperglykämie	17
8.4	Glukosemanagement bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2	20
8.4.1	Die Versorgung zu Hause	21
8.4.2	Die Möglichkeiten der stationären Versorgung	22
8.4.3	Die Therapieansätze bei Diabetes mellitus Typ 2	25
8.5	Konventionelle vs. intensivierete Blutzuckerkontrolle	29
8.6	Erfolgsaussichten bei hospitalisierten PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2	32
8.7	Decision Support System	34
9	Material	36
9.1	Investigational product und drugs	36
9.1.1	Das GlucoTab® System	36
9.1.2	Insulin Glargin U300 (Toujeo®)	39
9.1.3	Insulin Glulisin (Apidra®)	41
9.2	Weitere verwendete Geräte	42
10	Methoden	43
10.1	Der Einsatz von Toujeo® mit GlucoTab®	43
10.2	Ziele der Studie	43
10.2.1	Primäres Studienziel	43
10.2.2	Sekundäre Studienziele	43
10.3	Endpunkte der Studie	44
10.3.1	Primärer Endpunkt	44
10.3.2	Sekundäre Endpunkte	44
10.4	Ethik	45
10.4.1	Stellungnahme	45
10.4.2	Rekrutierung und Zustimmung	45

10.4.3	Versicherung.....	46
10.5	Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung.....	46
10.5.1	Personen bezogene Schulung	46
10.5.2	Monitoring der Studie und Quelldatenüberprüfung	46
10.6	Studiendesign.....	47
10.7	Studienpopulation.....	47
10.7.1	Einschlusskriterien	48
10.7.2	Ausschlusskriterien	48
10.8	Studienablauf.....	48
10.8.1	Screening.....	48
10.8.2	Behandlungsperiode	49
10.8.3	Abschlussvisite.....	51
10.8.4	Abbruch der Studienteilnahme	51
11	Statistische Analyse	53
11.1	Primäre Analyse	53
11.2	Sekundäre Analysen.....	54
11.3	Gesamtheit der Mittelwerte	54
11.4	Sicherheit	57
11.4.1	Hypoglykämien.....	57
11.4.2	Anzahl der ausgelassenen Ereignisse.....	58
11.4.3	Relevante Begleitmedikation	58
11.4.4	Adverse events	58
11.5	Effizienz.....	58
11.5.1	CGM-Daten.....	60
11.5.2	Glykämische Variabilität.....	60
11.6	Anwendbarkeit.....	61
11.7	Methoden zur Handhabung mit fehlenden Daten, Ausreißern, Noncompliance und Abbruch	62
12	Sicherheitsaspekt.....	63
12.1	Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte gerätebezogene Ereignisse	63
12.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte gerätebezogene Ereignisse	63
12.3	Follow-up der AEs und ADEs	64
13	Datenmanagement (A8 nach ISO 14155).....	65
13.1	Datenerfassung	65
13.2	Quelldokumentation.....	65
13.3	Archiv	65

14 Ergebnisse	66
14.1 Allgemeine Informationen	66
14.1.1 Dauer der Studie	66
14.1.2 StudienteilnehmerInnen	66
14.1.3 Demographische Daten der Studienpopulation	66
14.1.4 Abweichungen vom Clinical Investigation Plan.....	69
14.2 Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen (Adverse Events)	69
14.2.1 Übersicht der Advers Events	69
14.2.2 Adverse Events und Adverse device-related Events	70
14.2.3 SAE und ASADE/USADE.....	74
14.2.4 Zusammenfassung der Gerätefehler und Anomalien	74
14.3 Effizienz.....	75
14.3.1 Primärer Endpunkt	75
14.3.2 Sekundäre Endpunkte.....	75
14.4 Sicherheit	80
14.4.1 Hypoglykämien.....	80
14.4.2 Anzahl der ausgelassenen Massnahmen	82
14.4.3 Insulintherapie.....	82
14.5 Anwendbarkeit.....	86
15 Schlussfolgerung	89
15.1 Potenziell positive Effekte des GlucoTab® Systems	89
15.1.1 Reduktion der Therapiefehler und/oder Verbesserung der Einhaltung der empfohlenen Therapieschemata	89
15.1.2 Verbesserte BZ-Kontrolle die zugleich das Risiko einer Beeinträchtigung durch eine Hyperglykämie reduziert.....	89
15.2 Potenzielle Risiken des GlucoTab®-Systems	90
15.2.1 Anzahl/Rate an hypoglykämischen Ereignissen	90
15.2.2 Anzahl/Rate an hyperglykämischen Ereignissen	91
15.2.3 Beeinträchtigung des BZ-Managements aufgrund von Fehlfunktionen des GlucoTab®-Systems	91
15.2.4 Akzeptanz des medizinischen Personals, dass zu einem standardisierten Prozess führte.....	92
16 Literaturverzeichnis	93

3 Abkürzungen und deren Erklärung

DM	Diabetes Mellitus
T1D	Typ-1 Diabetes Mellitus
T2D	Typ-2 Diabetes Mellitus
BZ	Blutzucker
AGE	Advanced Glycosylation Endproducts (irreversible Bindung von Glukosemolekülen an Blutproteine)
ADA	American Diabetes Association
SMBG	Self monitoring of blood glucose (Eigenkontrolle der Blutzuckerspiegel, i.e.L. mittels Messungen von Kapillarblut)
CGM	Continuous Glucose Monitoring (System zur kontinuierlichen Überwachung der Blutzuckerspiegel)
POCT	Point of Care Testing (Patientennahe Erhebung von diagnostischen Messungen)
OAD	Orale Antidiabetika
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin
SSI	Sliding Scale Insulin Therapy (Therapieprinzip bei insulinpflichtigen DiabetikerInnen wobei der Blutzuckerspiegel anhand der aktuellen, i.e.L. präprandialen Messwerte, mit Insulin korrigiert wird)
BBI	Basis-Bolus Insulintherapie (Therapieprinzip bei insulinpflichtigen DiabetikerInnen, wobei eine Kombination aus basalem/langwirksamen und kurzwirksamen Insulin angewendet wird)
ICU	Intensiv Care Unit (Intensivstation)
DSS	Decision Support System (Entscheidungsunterstützungssystem)
GCP	Good clinical practice (gute klinische Praxis)
CRF	Case Report Form (Prüfbogen / Fallberichtsformular)
SDF	Source Data Form (Quelldatenformular)

FPFV	First-Patient-First-Visit (erste Visite des/der ersten PatientIn/StudienteilnehmerIn)
LPLV	Last-Patient-Last-Visit (letzte Visite des/der letzten PatientIn/StudienteilnehmerIn)
TDD	Total Daily Dose of Insulin (Insulintagesdosis)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
IQR	Interquartile Range (Interquartilbereich)
CV	Coefficient of Variation (Variationskoeffizient)
AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis, welches während der Studienteilnahme beobachtet wurde)
ADE	Adverse Device Effect (unerwünschtes Ereignis, welches im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät beobachtet wurde)
SAE	Serious Adverse Event (schwerwiegendes AE)
SADE	Serious Adverse Device Effect (schwerwiegendes ADE)
ASADE	Anticipated Serious Adverse Device Effect (erwartetes schwerwiegendes ADE)
USADE	Unexcepted Serious Adverse Device Effect (unerwartetes schwerwiegendes ADE)
IE	Internationale Insulineinheiten

4 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 - Beispiel eines Patientenprofils	37
Abbildung 2 - Anpassung der Tagesdosis.....	38
Abbildung 3 - Mittlere Blutglukose als Funktion des Behandlungstages (über den gesamten Tag).....	76
Abbildung 4 - Mittlere Blutglukose als Funktion des Behandlungstages (zu den 4 angegebenen Tageszeitpunkten)	77
Abbildung 5 - Prozentsatz der gemessenen BZ-Werte, die in den verschiedenen Messbereichen gelegen sind als Funktion des Behandlungstages (alle Werte)	78
Abbildung 6 - Prozentsatz der gemessenen BZ-Werte, die in den verschiedenen Messbereichen gelegen sind als Funktion des Behandlungstages	78
Abbildung 7 - Mittlere Sensorglukosekurve über die gesamte Studie bezogen auf die auswertbaren PatientInnen (n=29).....	80
Abbildung 8 - Mittlere Anzahl der Basal- und Bolusinsulininjektionen als Funktion des Behandlungstages	84
Abbildung 9 - Mittlere injizierte Insulindosen als Funktion des Behandlungstages	84
Abbildung 10 - Mittlere Insulindosen als Funktion des Behandlungstages	85
Abbildung 11 - Prozentsatz der vom Benutzer durchgeführten Korrekturen aller Basal- und Bolusinsulindosen als Funktion des Behandlungstages.....	88
Abbildung 12 - Prozentsatz der vom Benutzer durchgeführten Korrekturen der Basal- und Bolusinsulindosen zu bestimmten Tageszeiten als Funktion des Behandlungstages	88

5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Zusammenfassung des Studienablaufes.....	52
Tabelle 2 - Meilensteine der Studie.....	66
Tabelle 3 - Übersichtstabelle der PatientInnenrekrutierung.....	66
Tabelle 4 - Übersichtstabelle der demographischen Daten.....	67
Tabelle 5 - Übersicht und Einteilung der Adverse Events.....	69
Tabelle 6 - Übersicht der unerwünschten Ereignisse.....	70
Tabelle 7 - Übersichtstabelle der mittleren BZ-Werte.....	75
Tabelle 8 - Anzahl und Prozentsatz der gemessenen BZ-Werte im angegebenen Messbereich.....	77
Tabelle 9 - Prozentuelle Zeit je Messbereich.....	79
Tabelle 10 - Hypoglykämische Ereignisse im Rahmen der GlucoTab_U300-Studie im Vergleich zu ähnlichen "best practice" Studien.....	81
Tabelle 11 - Mittelwerte der täglichen Anzahl an Insulininjektionen und der täglichen Insulindosen.....	83
Tabelle 12 - Gesamtheit der Korrekturen der Basal- und Bolusinsulindosen von seiten der Benutzer.....	87

6 Zusammenfassung

Einleitung: Eine mangelhafte glykämische Kontrolle bei stationären PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 ist ein Risikofaktor für ein schlechtes klinisches Outcome. Vorgängerstudien zeigten eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle an Normalstationen durch die Anwendung eines Entscheidungsunterstützungs-Algorithmus (REACTION[®]) welcher ins GlucoTab[®]-System integriert wurde.

Zielsetzung: Das Ziel dieser Pilotstudie war es, die Effizienz und Sicherheit der glykämischen Kontrolle mittels GlucoTab[®]-System, unter Verwendung des ultra-langwirksamen Insulins Glargin U300 im klinischen Setting zu evaluieren.

Methoden: In dieser prospektive klinischen Pilotstudie wurden mittels GlucoTab[®]-System 30 PatientInnen mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 oder neu aufgetretener Hyperglykämie therapiert, die von Juni bis Oktober 2016 auf der Bettenstation der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Universität Graz in stationärer Behandlung waren. Das GlucoTab[®]-System wurde mit dem basale ultra-langwirksamen Insulin Glargin U300 (Toujeo[®]) und dem kurzwirksamen Insulin Glulisin (Apidra[®]) betrieben. Blutzuckermessungen zu definierten Tageszeiten wurden mittels „Point of Care Testing“ (POCT)-Gerät durchgeführt. Zusätzlich wurde verblindetes kontinuierliches Glukose-Monitoring (CGM) mittels iPro2-Sensoren angewandt.

Ergebnisse: 51,5 % aller gemessenen BZ-Werte teilten sich prozentuell in folgenden Bereichen auf: <70 mg/dL (0,9%), >140-<180 mg/dL (24,9%), 180-<300 mg/dL (21,0%) und >300 mg/dL (1,7%). 41,98% aller Sensorwerte (n=49846) lagen im Bereich von 100–140 mg/dL. Es zeigte sich ab dem 4. Behandlungstag die Tendenz, dass sich die BZ-Werte dem Zielbereich von 100-140 mg/dL annäherten. Die Rate an Hypoglykämien betrug 0,9% (n=8, aufgetreten bei 5 verschiedenen PatientInnen). Die vom Algorithmus vorgeschlagenen Therapieempfehlungen wurden bei 97,3% der Insulintagesdosen, 99,1% der Basalinsulindosen und 95,6% der Bolusinsulindosen angenommen. Die durchschnittliche Korrektur durch den Benutzer lag bei $-0,2 \pm 1,4$ IE beim Bolusinsulin und $0,0 \pm 0,0$ IE beim Basalinsulin.

Schlussfolgerung: Eine gute glykämische Kontrolle mit dem GlucoTab[®]-System konnte unter der Verwendung von Insulin Glargin U300 erfolgreich erzielt werden. Dies konnte bei gleichzeitig sehr hoher Akzeptanz der Algorithmus-Vorschläge und ohne ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Hypoglykämien erreicht werden. Dieses Ergebnis ist vergleichbar bis tendenziell besser im Vergleich zu Best-Practice-Studien.

7 Abstract

Introduction: Poor glycemic control in inpatients with diabetes mellitus type 2 is associated with poor clinical outcome. Previous clinical trials have shown an improvement of glycemic control by using of decision support algorithm (REACTION[®]) integrated in the GlucoTab[®] system.

Objective: The aim of the present trial was to evaluate the efficacy and safety of glycemic control using GlucoTab[®] in combination with the ultra-long-acting basal insulin glargine U300 in hospitalized patients with diabetes mellitus type 2.

Methods: 30 patients with diabetes mellitus type 2 or new-onset hyperglycemia who were hospitalized at the general ward of Endocrinology and Diabetology at Medical University of Graz from June to October 2016 were treated using GlucoTab[®] for diabetes management. GlucoTab[®] is designed to support basal-bolus insulin therapy. In the present trial the novel ultralong-acting insulin glargine U300 (Toujeo[®]) and the short-acting insulin glulisine (Apidra[®]) were used. Blood glucose (BG) measurements were performed by a "point of care testing" (POCT) device at specified time-points. Additionally blinded continuous glucose monitoring (CGM) using iPro2 sensors in blinded mode was applied.

Results: that 51.5% of all BG measurements (n=894) were in the target range of 70-140 mg/dl. The remaining BG values were located in the following ranges: <70 mg/dl (0.9%), >140-<180 mg/dl (24.9%), 180-<300 mg/dl (21.0%) and >300 mg/dl (1.7%). 41.98% of the CGM data (n=49846) were in the range of 100-140 mg/dl during the treatment period. Starting from day 4 of treatment, BG values were close to the target range (100-140 mg/dl). The rate of hypoglycemia was 0.9% (n=8, in 5 different patients). Adherence to insulin dose suggestions according to GlucoTab[®] was high: 97.3% of all total daily dose suggestions, 99.1% of all basal and 95.6% of all bolus insulin dose suggestions were accepted by the users. The average correction by the user was -0.2 ± 1.4 IU for bolus and 0.0 ± 0.0 IU for basal insulin.

Conclusion: Good and safe glycemic control using GlucoTab[®] in combination with insulin glargine U300 was achieved. This was accomplished with high acceptance of the dose suggestions by the algorithm, without an increased risk of hypoglycemia as compared to best-practice studies.

8 Einleitung

8.1 Die Problematik von heute

Diabetes, bei uns volkstümlich auch die „Zuckerkrankheit“ genannt, stellt aus heutiger Sicht ein wachsendes und immer mehr ernstzunehmendes Problem unserer Gesellschaft dar. Nicht nur in Hinblick auf die Menschen, die daran erkrankt sind, und somit das größte Leid mit sich tragen, sondern auch auf das komplette sozio-ökonomische Umfeld. Beginnend mit den einzelnen hausärztlichen Praxen, die tagtäglich viel Energie und Zeit für die Betreuung zur Verfügung stellen müssen, bis hin zu den Sozialversicherungsträgern, die eine Finanzierung ermöglichen müssen. Aber betrifft uns das wirklich alle?

Die Antwort lautet direkt und indirekt „JA“. Da die Dunkelziffer der nicht diagnostizierten DiabetikerInnen nicht genau bekannt ist, geht man laut dem Österreichischen Diabetesbericht des Bundesministeriums für Gesundheit aus dem Jahr 2013 von einer geschätzten Zahl von ca. 573.000 bis 645.000 an Diabetes mellitus (DM) erkrankten Menschen in Österreich aus [1]. Damit hat etwa jede 14. Person in Österreich, egal ob ihr dies bekannt ist oder nicht, eine Glukosestoffwechselerkrankung. Von diesem Standpunkt betrachtet hat also jeder von uns in seinem engeren Umfeld Familienangehörige, Freunde, Kollegen oder Bekannte, die von Problemen der physiologischen Blutzuckerregulation betroffen sind und die früher oder später Hilfe in Anspruch nehmen müssen. Unter Hilfe versteht sich jedoch nicht nur die professionelle medizinische Betreuung, sondern auch durch die möglicherweise geminderte Leistungsfähigkeit und den dadurch eventuell beeinträchtigen sozialen Status, die individuelle Unterstützung in Bezug auf die Beratung und Integration in die Gesellschaft. Dies bestätigt umso mehr, dass Diabetes ein globales Problem ist, mit dem wir uns alle auseinandersetzen müssen.

Obwohl es früher als eine Erkrankung des Wohlstandes bezeichnet wurde, ist dies heute längst nicht mehr der Fall. Es zeigt sich der Trend, dass immer mehr Personen, die an Diabetes erkranken aus benachteiligten sozialen Verhältnissen stammen, wobei der Ausbildungsstand der wesentlichste Einflussfaktor ist [1]. Dabei gehört die Mehrzahl der stationär aufgenommenen, über 14-jährigen an Diabetes Erkrankten in Österreich der Gruppe der Typ 2 DiabetikerInnen an (etwa 62%). Die restlichen Prozent gehören zu den Gruppen mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) (ca. 12%) und den nicht weiter klassifizierten Fällen (ca. 23 %) [1].

Doch welche Faktoren führen dazu, dass Menschen an Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) erkranken und wie unterscheidet sich dieser von den anderen Diabetes-Typen?

8.2 Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2

Bevor wir uns die genauen Ursachen, die zu T2D führen, ansehen, ist es wichtig die Pathophysiologie der Krankheit zu verstehen. Für die Entstehung von T2D ist ein gestörter Glukosehaushalt Voraussetzung. Drei verschiedene Mechanismen (einzeln oder in Kombination) liegen dem zugrunde: eine gesteigerte Glukoseproduktion in der Leber, eine Verminderung der Insulinproduktion in den Betazellen und/oder die Entstehung einer Insulinresistenz in den peripheren Geweben. Um die drei genannten Mechanismen, die eng miteinander verbunden sind, zu verstehen ist es wichtig zu wissen, dass ein Großteil des Glukosestoffwechsels in der Leber stattfindet. Dort wird die aufgenommene Glukose als Glykogen gespeichert (Glykogensynthese) und bei Bedarf freigesetzt (Glykogenolyse) oder neu produziert (Glukoneogenese). Eine besondere Stellung nehmen dabei die beiden Hormone der Bauchspeicheldrüse ein, die als Gegenspieler agieren: Insulin und Glukagon. Wo Glukagon die Freisetzung von Glukose fördert (Glykogenolyse und Glukoneogenese) und somit den Blutzucker (BZ) erhöht, bewirkt Insulin genau das Gegenteil. Insulin fördert die Glukoseaufnahme in die Zellen, sowie deren Speicherung als Glykogen in der Leber (Glykogensynthese). Dies hat zur Folge, dass der BZ aktiv gesenkt wird. Daher hat eine Störung im Gleichgewicht der Glukoseaufnahme und deren Verwertung einen erheblichen Einfluss auf die Entstehung eines gestörten Glukosehaushaltes [2].

Dieses Ungleichgewicht wird eine Zeit lang vom Körper der betroffenen Personen gut kompensiert. So wird z.B. eine gestörte Glukoseproduktion oder erhöhte Insulinresistenz einige Zeit durch eine erhöhte Insulinproduktion kompensiert. Dadurch kann der BZ in den physiologischen Grenzen gehalten werden. Erst wenn die Insulinproduktion in den Betazellen der Bauchspeicheldrüse ihr Limit erreicht, kommt es zu einer klinisch manifesten Hyperglykämie. Es herrscht dann ein relativer Insulinmangel. Zu der andauernden Überbelastung der Betazellen, kommt die chronische Hyperglykämie, die sich mit der Zeit toxisch auf das Pankreasgewebe auswirkt, was zum Untergang der

Betazellen führt und somit die Störung noch ausgeprägter macht. Es bildet sich ein Circulus vitiosus der diesen Effekt unterhält oder zusätzlich verstärkt. Falls diesem durch eine frühzeitige Diagnose nicht entgegen gewirkt wird, kommt es zur Entstehung von T2D [2].

Die Ursachen für die Entstehung des T2D sind vielfältig und einige sind noch nicht ganz geklärt. Als beeinflussbare Risikofaktoren gelten hier Adipositas, Bewegungsmangel, Überernährung und das Metabolische Syndrom, sowie Vererbung und Alter welche nicht beeinflussbar sind. Für die Entstehung einer Insulinresistenz sind vor allem die Risikofaktoren Vererbung und Adipositas von großer Bedeutung. Die vermehrte Adipozytenanzahl, wie sie bei Adipositas vorkommt, produziert freie Fettsäuren und TNF α , welche einerseits die Insulinresistenz erhöhen, andererseits den Glukosestoffwechsel erheblich beeinflussen, sodass die Glukoneogenese in der Leber gesteigert und die Glukoseverwertung in den Muskelzellen reduziert wird. Auch andere Botenstoffe haben einen deutlichen Einfluss auf die Insulinresistenz, vor allem Glucocorticoide, Katecholamine, Wachstumshormone und Androgene. Andererseits ist die Sekretion von Insulin an viele Substrate gekoppelt wie z.B. Glukose, Mannose, Aminosäuren, Inkretine, freie Fettsäuren, Ketonkörper, Betamimetika, Adrenalin, Noradrenalin, Somatostatin etc., welche normalerweise ein gesundes Gleichgewicht erhalten. Störungen dieses Gleichgewichtes haben eine pathologische Insulinsekretion zur Folge, welche insbesondere die erste schnelle Phase der Insulinsekretion betrifft. [2]

Im Gegensatz dazu ist bei Personen, die an T1D erkrankt sind, in erster Linie die Insulinsekretion gestört. Die Störung beruht dabei auf dem Untergang der Betazellen des Pankreas. Dieser wird durch einen autoimmunen Prozess mittels autoaggressiven T-Lymphozyten herbeigeführt. Dadurch wird mit der Zeit kein Insulin mehr produziert, welches für die Verstoffwechslung von Glukose essentiell ist. Es herrscht ein absoluter Insulinmangel. Der Glukosestoffwechsel in der Leber sowie die Insulinresistenz in den peripheren Zellen sind dabei meist unverändert. Die Ursachen für den autoimmun induzierten Untergang der Betazellen sind noch nicht ganz geklärt. Eine genetische Komponente ist von großer Bedeutung. Der Einfluss von Umgebungsfaktoren, wie Infektionen oder bestimmten Ernährungsverhalten ist noch nicht ganz geklärt. [2]

Die Diagnostik des T2D bei Personen, bei denen die Krankheit schon ausgebrochen ist, gestaltet sich oft nicht so einfach. Einige Personen mit noch nicht bekanntem T2D werden aufgrund von sehr hohen BZ-Werten und schlechtem Allgemeinzustand ins Krankenhaus eingeliefert. Dabei wird T2D erstmalig diagnostiziert. Das sind meist schwere Fälle, die sofort einer medikamentösen Behandlung bedürfen. Im Gegensatz dazu gibt es eine zweite, weitaus größere Gruppe von Personen, die unter regelmäßigen Kontrollen (z.B. bei Vorsorgeuntersuchungen) einen leicht erhöhten Nüchtern-BZ aufweisen. Diese werden dann meist rechtzeitig in ein geeignetes und auf sie angepasstes Behandlungsschema eingestellt. Doch welche Parameter bestätigen die Diagnose eines T2D?

Um die Diagnose eines DM zu stellen sind zunächst einmal erhöhte BZ-Werte der betroffenen Personen nachzuweisen. Dies passiert primär durch den/die Hausarzt/-ärztin. Falls pathologisch erhöhte BZ-Werte vorhanden sind, wird zumeist eine weitere Abklärung ambulant oder beim Facharzt/-ärztin veranlasst. Zur Diagnose werden dort folgende diagnostische Verfahren angewandt [3, 4]:

- OGTT – oraler Glukose Toleranztest. Nüchterne (fastende) Personen müssen eine zuckerhaltige Lösung (75g Zucker) trinken. Der BZ wird nach 2 Stunden nach Einnahme gemessen. Falls dieser BZ-Wert pathologisch ist (d.h. ein Wert von über 200 mg/dL vorliegt), ist die Diagnose eines DM bewiesen. Dieser Test ist der Gold-Standard zur Diagnose eines DM. Bei Werten von 140 mg/dL bis 200 mg/dL besteht eine Störung des Glukosestoffwechsels, welche auch Prädiabetes genannt wird.
- HbA1c-Bestimmung – der Langzeitzucker. Aufgrund der irreversiblen Bindung von Glukose an rote Blutkörperchen kann durch Messung des HbA1c der durchschnittliche BZ-Wert der letzten 3 Monate bestimmt werden. Ein Wert über 6,5 % (48 mmol/mol) ist pathologisch und das Vorliegen eines DM sehr wahrscheinlich. Dieser gibt eine Aussage über den durchschnittlichen BZ-Spiegel der letzten drei Monate. Dies geschieht in dem sich Glukosemoleküle irreversibel an das Hämoglobin der roten Blutkörperchen binden. Da die Lebensdauer der roten

Blutkörperchen in etwa 120 Tage beträgt, kann somit auch auf den mittleren BZ-Spiegel der letzten drei Monate geschlossen werden. Der HbA1c-Wert ermöglicht daher eine gute Einschätzung der aktuellen Therapie.

- Nüchtern-Glukosewerte – Werte, die bei nüchternen Personen (keine Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr für mindestens 9 Stunden, ausgenommen Wasser) über 126 mg/dL liegen, sind eine Indiz dafür, dass eine Störung des Glukosestoffwechsels vorliegt. Auch ein zufällig gemessener BZ-Wert von über 200 mg/dL ist hinweisend. Ein alleiniger Beweis für das Vorliegen eines DM ist beides jedoch nicht.
- Anamnese – einige klinische Symptome können auf das Vorhandensein eines DM deuten. Unter anderem sind dies vermehrter Durst (Polydipsie), erhöhter Konsum von Flüssigkeit, häufiges Harnlassen (Polyurie), Müdigkeit, geschwächter Immunstatus oder bekannter Diabetes in der Familie.

Zusammenfassend sei gesagt, dass der protrahierte Verlauf der Entstehung des T2D eine Diagnose schon in den frühen Anfängen der Krankheit möglich machen würde. Da die Mehrheit der Personen mit DM Typ 2 jedoch asymptomatisch ist und sich „gesund“ fühlt, werden heute noch immer viele Fälle übersehen bzw. erst spät diagnostiziert. Daher ist bei Personen mit einem erhöhten Risiko ein geformtes Bewusstsein über die Gesundheit und deren regelmäßige Kontrolle von großem Wert.

Doch welche Risiken betreffen diese Gruppe der an T2D Erkrankten und welche Folgen bringen diese mit sich?

8.3 Das Risiko Hyperglykämie

Durch schlechtes Blutzucker-Management kommt es bei PatientInnen mit T2D häufig zum Auftreten von zu hohen Blutglukosespiegeln. Durch die steigende Insulinresistenz ist bei Personen mit T2D ein konstant erhöhter BZ-Spiegel fast vorprogrammiert. Dazu kommen noch Komorbiditäten, an denen diese Personen erkrankt sein können, u.A. arterielle Hypertonie, Adipositas und Hyperlipidämie, wobei der Fokus auf eine gezielte Behandlung der Hyperglykämie oft zu kurz kommt.

Welche Konsequenzen hat die Hyperglykämie?

Die Hyperglykämie bringt einige gefährliche Folgen mit sich. Einerseits Akutkomplikationen, bedingt durch eine schnell einsetzende Hyperglykämie, was bis hin zu einer lebensbedrohlichen Stoffwechsellage dekompensieren kann. Andererseits bedingt die chronische Hyperglykämie Langzeitschäden an Blutgefäßen und betreffenden Endorganen [2, 3, 4, 5].

Zu den Akutkomplikationen zählen die diabetische Ketoazidose und das hyperglykämische hyperosmolare Koma. Die Ketoazidose entsteht in Folge eines absoluten Insulinmangels und tritt daher bei Personen mit DM Typ 1 häufiger auf. Bei PatientInnen mit DM Typ 2 entsteht eine Ketoazidose meist als Folge einer Stressreaktion oder eines Infektes, wobei Insulinmehrbedarf nicht mehr durch die körpereigene Produktion gedeckt werden kann. Durch den Insulinmangel kommt es zu einer Hyperglykämie, welche eine Erhöhung des osmotischen Drucks im extrazellulären Raum zur Folge hat. Dies führt zu einer Verschiebung der Elektrolyte von intra- nach extrazellulär und einer Dehydratation der Zellen. Durch den Versuch, die erhöhte Konzentration an extrazellulären Elektrolyten auszuscheiden, wird der Effekt der Dehydratation zusätzlich verstärkt, was zu einer Dekompensation führen kann. Parallel wirkt sich das Insulindefizit auf die Leber aus, indem die Lipolyse bzw. die Ketogenese angeregt wird. Aufgrund des Insulinmangels können die Fettsäuren nur mehr zu Ketonen oxidiert werden. Das Endprodukt der Ketone sind die sauren Azetate und β -Hydroxybutyrate. Diese begünstigen eine metabolische Azidose bzw. saure Stoffwechsellage, die wiederum nochmals eine zusätzliche Elektrolytverschiebung der K^+ -Ionen verursacht. Ein Kreislaufkollaps, der ketoazidotisches Koma genannt wird, ist die Folge. Dieser Zustand kann erst durch die exogene Insulinzufuhr behoben werden. Dabei ist stets auf die Vermeidung einer Hypokaliämie zu achten, da es durch die Insulinzufuhr zu einer Kaliumshift nach intrazellulär kommt [2, 3, 4].

Das hyperosmolare Koma ist dagegen eher bei Personen mit T2D zu sehen, da hier der Insulinmangel einen eher geringeren Einfluss auf die Entstehung hat. Es werden auch keine Ketonkörper gebildet und es kommt auch nicht zu einer Azidose. Dies ist bedingt durch den nur relativen Insulinmangel, da das Restinsulin ausreicht um das Auftreten der Ketogenese zu verhindern. Die primäre Ursache des hyperosmolaren Kommas ist die Hyperglykämie mit BZ-Werten von über 600 mg/dL. Genau wie bei der Ketoazidose kommt es auch hier zu einer Hyperosmolarität des extrazellulären Raums, was eine Elektrolyt- und

Flüssigkeitsverschiebung zur Folge hat. Hier steht besonders die Verschiebung von Na^+ -Ionen von intra- nach extrazellulär im Vordergrund. Durch die hohe Blutglukosekonzentration wird eine Glukosurie gefördert, was zu einem Verlust von Flüssigkeit, Natrium, Kalium, Magnesium und Phosphat führt. Eine Dehydratation mit Kreislaufkollaps ist die Folge. Im Gegensatz zur Ketoazidose basiert die Therapie in erster Linie auf der Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten. Die zusätzliche Insulingabe ist auch wie bei der Ketoazidose ein Muss. Diese akuten Entgleisungen bedürfen einer sofortigen stationären, zum Teil sogar intensivmedizinischen Behandlung und sind oftmals die ersten klinischen Erscheinungen eines DM [2, 3, 4].

Die Langzeitschäden treten sowohl bei Personen mit DM Typ 2 als auch Typ 1 auf. Ursache ist hier die chronische Hyperglykämie. Einige zusätzliche Faktoren wie Nikotinabusus und arterielle Hypertonie fördern die Progression der Langzeitschäden. Die chronische Hyperglykämie führt hier zu einer vermehrten Entstehung von so genannten „Advanced glycosylation endproducts“ (AGE) in der Blutbahn. Dadurch kommt es zu einer irreversiblen Bindung von Glukosemolekülen an Proteinen im Blut wie z.B. an Albumin oder Hämoglobin. Durch den sehr langsamen Abbauprozess und die daraus resultierende Akkumulation der AGE werden diese letztendlich in den Gefäßwänden eingelagert. Dies führt, durch die Schädigung der Endothelzellen der Blutgefäße, auf längere Sicht zu den bekannten Mikroangiopathien. Zu den Mikroangiopathien zählen Nephro-, Retino- und Polyneuropathien, welche langfristig zu Niereninsuffizienz bis hin zu Dialyse, Sehverminderung bis hin zu Erblindung und Fußulcera bis hin zu Amputationen führen können [5]. Diabetes wird dabei neben Alter, Körpergewicht und peripherer arterieller Verschlusskrankheit, als einer der vier Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von polyneuropathischen Symptomen bezeichnet [6].

Weiters führt die Hyperglykämie zur Beschleunigung der Atherosklerose und deren Komplikationen [7]. Es kommt zu Störungen des Gerinnungssystems. Die daraus resultierenden Konsequenzen sind ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Herzinfarkte sowie eine vermehrte Neigung zur peripheren arteriellen Verschlusskrankung.

Erhöhte Blutzuckerspiegel sind nicht nur mittel- und langfristig ein Problem. Einige Studien berichten, dass auch während eines stationären Aufenthaltes eine

schlechte Blutzuckereinstellung mit einer erhöhten Mortalität korreliert [8, 9, 10, 11]. Andere Studien wiederum zeigten, dass die Hyperglykämie als alleiniger Faktor bei stationären PatientInnen auf einer Normalstation die Mortalität nicht beeinflusst [12]. Über eines sind sich die Autoren jedoch einig, und zwar dass es in Verbindung mit anderen Risikofaktoren wie Dyslipidämie, arterieller Hypertonie, Alter und Geschlecht, sehr wohl einen Einfluss auf erhöhte Mortalitätsraten bei betroffenen PatientInnen gibt.

Es ist allerdings auch wichtig zu erwähnen, dass es durch eine zu strenge Blutzuckereinstellung und potentielle Insulinüberdosierung durchaus auch zu Hypoglykämien kommen kann. Im Vergleich zu PatientInnen mit T1D treten Hypoglykämien bei PatientInnen mit T2D seltener auf. Mehrere Studien und Meta-Analysen konnten jedoch zeigen, dass Hypoglykämien signifikant mit einer erhöhten Mortalität und verlängertem stationärem Aufenthalt bei PatientInnen mit DM verbunden sind [13, 14, 15]

Doch wie sieht ein effektives Blutzucker-Management, bei Personen mit T2D, laut aktuellen Guidelines aus?

8.4 Glukosemanagement bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2

Um nun alle Komplikationen, die pathologisch veränderten BZ-Spiegel bei PatientInnen mit T2D mit sich tragen zu minimieren, ist ein gut organisiertes und effektives Glukosemanagement von großer Bedeutung. Bei den Zielen der glykämischen Kontrolle ist in erster Linie eine Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien bei Personen mit DM zu achten. Diese wurden von der American Diabetes Association (ADA) in den letzten Jahren neu angepasst. Laut der ADA aus dem Jahr 2017 sind Hyper- und Hypoglykämie bei hospitalisierten PatientInnen mit T2D folgendermaßen definiert [16]:

- *„Hyperglycemia in hospitalized patients is defined as blood glucose levels >140 mg/dl“*

Die Hypoglykämie wird im Gegensatz zu den Vorjahren in drei Grade aufgeteilt:

- Grad 1 mit einem BZ-Wert von ≤ 70 mg/dL: *„Glucose alert value: Sufficiently low for treatment with fast-acting carbohydrate and dose adjustment of glucose-lowering therapy.“* [16]
- Grad 2 mit einem BZ-Wert < 54 mg/dL: *„Clinically significant hypoglycemia: Sufficient low to indicate serious, clinically important hypoglycemia.“* [16]
- Grad 3 ohne strikt definierten BZ-Wert: *„Hypoglycemia associated with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery“* [16]

Dieses Management sollte sowohl zu Hause als auch im Krankenhaus gut funktionieren können. Natürlich sind die Möglichkeiten in diesen zwei unterschiedlichen Umgebungen verschieden und sollten dementsprechend angepasst bzw. angewandt werden.

8.4.1 Die Versorgung zu Hause

Bei der allgemeinen häuslichen Therapie ist die Eigenverantwortung der PatientInnen mit T2D und deren Eigenkontrolle der BZ-Werte von hoher Bedeutung. Dies bedeutet, dass die aktuellen BZ-Werte gewissenhaft und regelmäßig kontrolliert und als solche auch wahrgenommen werden müssen. Das ist der s.g. Ansatz des „self-monitoring of blood glucose“ (SMBG). Im Alltag ist die Kontrolle heutzutage mittels einfach anwendbarer und preislich leistbarer BZ-Messgeräte möglich. Diese beruht meist auf der Bestimmung der aktuellen BZ-Werte anhand der Glukosekonzentration im kapillären Blut wobei ein Blutstropfen zur Messung ausreichend ist. Die Blutgewinnung geschieht meist über einen gezielten Stich in die Fingerbeere. Natürlich kann auch venöses Blut verwendet werden, jedoch ist dies im häuslichen Umfeld nicht möglich. SMBG ermöglicht den PatientInnen mit T2D eine effektive Beurteilung und Einstellung der aktuellen Therapie, sowie die Erkennung von Hypoglykämien [17, 18]. Die Messfrequenz ist unterschiedlich, sollte bei insulinbehandelten PatientInnen therapieabhängig präprandial und vor dem zu Bett gehen sowie bei Verdacht auf Hypoglykämie erfolgen. Zusätzliche Messungen in bestimmten Situationen, die Einfluss auf den BZ haben können wie z.B. bei Stress, Infektion, körperliche Aktivität, oder auch vor dem Autofahren etc. sind empfehlenswert. Die Frequenz sollte dabei bei PatientInnen mit T1D höher sein, um eine bessere Einstellung zu erzielen und

eventuelle Hypoglykämien rechtzeitig erkennen und verhindern zu können [16]. Eine multizentrisch randomisierte Studie bei Personen mit T2D zeigte sogar eine signifikante Reduktion der HbA1c-Werte ($p < 0,003$) bei Durchführung von 7-Punkt BZ-Profilen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ($n=227$ vs. $n=256$) ohne Vorgaben bezüglich der Messfrequenz [19].

Zusätzlich zur SMBG ist eine ambulante Bestimmung des Langzeitblutzuckers des s.g. HbA1c-Wertes erforderlich. Die Vorgaben der ADA besagen, dass der HbA1c-Wert bei PatientInnen mit T2D und guten Therapieergebnissen etwa zweimal jährlich erfolgen sollte [16]. Häufigere Kontrollen, d.h. alle drei Monate, sind bei schlechten Therapieergebnissen, Umstellungen der aktuellen Therapie oder bei PatientInnen mit Gestationsdiabetes notwendig. Der HbA1c-Zielwert liegt bei nicht schwangeren Personen ohne Spätkomplikationen und altersabhängig bei unter 7,0% (53 mmol/mol), da sich ein verbessertes Outcome bis zu diesem Wert zeigt, eine weitere forcierte Reduktion jedoch nur mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko einhergeht [16, 20, 21, 22]. Bei älteren Personen, Personen mit relevanten Komorbiditäten bzw. Personen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko können lockerere BZ-Zielwerte als ausreichend erachtet werden.

Neben dem SMBG hat sich in den letzten Jahren auch das „Continuous Glucose Monitoring“ (CGM) etabliert. Das Verfahren beruht auf einer kontinuierlichen Glukosemessung aus der interstitiellen Flüssigkeit des Fettgewebes. CGM kommt jedoch hauptsächlich bei Personen mit T1D, bei insulinpflichtigen und/oder stationären PatientInnen mit T2D und in klinischen Studien zum Einsatz. Weiter unten im Text wird auf das CGM etwas näher eingegangen.

8.4.2 Die Möglichkeiten der stationären Versorgung

Eine Standardisierung der optimalen BZ-Einstellung bei PatientInnen mit T2D im stationären Setting ist aufgrund der unzureichenden Datenlage bzw. fehlender randomisierter kontrollierter Studien aktuell noch nicht möglich. Laut aktuellen Empfehlungen sollten durchschnittliche BZ-Spiegel von 140 bis 180 mg/dL beim Großteil der hospitalisierten PatientInnen mit T2D angestrebt werden [16]. Die Nüchtern-BZ-Werte sollten dabei unter 140 mg/dL liegen [23]. Eine Messung des HbA1c-Wertes sollte bei neu stationär aufgenommenen PatientInnen mit T2D

routinemäßig erfolgen, außer ein verlässlicher Wert innerhalb der letzten 3 Monate ist vorliegend [16]. Denn hohe HbA1c-Werte sind mit einem schlechteren Outcome bei hospitalisierten PatientInnen assoziiert [23]. Dazu zeigte eine Studie aus dem Jahr 2015 bei hospitalisierten PatientInnen mit T2D (n=402), dass die HbA1c-Werte bei stationärer Aufnahme ein guter prognostischer Faktor für die glykämische Kontrolle und effiziente Therapie während des stationären Aufenthaltes sind [24]. Benefits für PatientInnen mit T2D zeigen sich bei einem HbA1c-Wert von unter 7,0% (53 mmol/mol) [20, 21, 22]. Natürlich ist dies nicht zu verallgemeinern und abhängig von anderen Faktoren (vorausgegangene BZ-Einstellung, Alter, Komorbiditäten). Daher ist oft auch eine individuelle, z.T. auch weniger strenge Zielsetzung erforderlich. Allgemein gilt jedoch bei Treat-to-Target Studien sind Hypoglykämien mit BZ-Werten von unter 70 mg/dL strengstens zu vermeiden [16], da diese ebenfalls ein schlechtes Outcome mit sich bringen [13, 14, 15]. Höhere BZ-Zielwerte von >180 mg/dL können bei PatientInnen mit schweren Komorbiditäten akzeptabel sein oder in Einrichtungen bei denen eine regelmäßige BZ-Überwachung nicht möglich ist. Neben der HbA1c-Bestimmung zur Beurteilung der mittel- bis langfristigen Blutzuckereinstellung gibt es zwei Möglichkeiten um den aktuellen Glukosespiegel bei hospitalisierten PatientInnen zu bestimmen.

Einerseits die traditionelle, direkte Bestimmung aus dem Kapillarblut der Fingerbeere, vergleichbar mit den BZ-Messgeräten zu Hause. Im stationären Setting kommt jedoch das „Point of care testing“ (POCT) Verfahren zum Einsatz. Im Gegensatz zur häuslichen Messung wo jede Person ihr eigenes Messgerät zur Verfügung hat, werden in diesem speziellen Setting POCT Geräte verwendet, welche für die Verwendung bei mehreren PatientInnen parallel zugelassen sind. Diese Geräte sind mit dem Labor-Informationssystem des jeweiligen Krankenhauses verbunden. Die gemessenen BZ-Werte stehen dann als Kumulativbefund in der Patientenakte zur Verfügung. Das medizinische Personal hat damit einen Zugriff auf den aktuellen BZ-Verlauf und kann damit die Effizienz der laufenden Therapie einschätzen. Ein standardisierter strukturierter Ablauf, wann BZ-Messungen erfolgen sollen, ist bei PatientInnen mit T2D jedoch nicht eindeutig bewiesen. Die Empfehlung der ADA (2017) besagen, dass die BZ-Messungen bei hospitalisierten PatientInnen mindestens jeweils präprandial erfolgen sollen. Bei PatientInnen, die keine Nahrung zu sich nehmen können, sind

BZ-Messungen alle 4-6 Stunden bzw. bei einer i.v. Insulininfusion alle 30 Minuten bis 2 Stunden empfohlen [16].

Andererseits hat sich in letzter Zeit das kontinuierliche subkutane Glukosemonitoring (CGM) etabliert, bei dem die Glukosekonzentration des subkutanen Fettgewebes gemessen und auf den venösen BZ-Spiegel hochgerechnet wird. Im Gegensatz zum POCT und SMBG wird dabei der Glukosespiegel der interstitiellen Flüssigkeit kontinuierlich gemessen. Der Sensor wird zu Beginn der Messung ins Unterhautfettgewebe gesetzt wo er im Weiteren entsprechend den Produktspezifitäten 5-14 Tage verbleiben kann. Die BZ-Werte können mittels Empfänger bei Bedarf von den PatientInnen selbst oder vom medizinischen Fachpersonal abgerufen werden. Aktuell muss bei den meisten Systemen noch ein- bis zweimal täglich eine Kalibration des CGM anhand von kapillär gemessenen BZ-Werten durchgeführt werden. Daher sind meist auch bei CGM begleitend kapilläre Messungen notwendig. CGM mit Alarmfunktion zeigte gegenüber SMBG signifikante Vorteile bezüglich rechtzeitiger und genauer Erfassung von symptomatischen und asymptomatischen Hypoglykämien, weswegen es auch zur Überwachung von klinischen Studien von Vorteil ist [16, 25]. Ob jedoch ein Vorteil für die BZ-Einstellung bei PatientInnen mit T2D besteht, ist noch nicht hinreichend geklärt. Im Gegensatz dazu konnte bei PatientInnen mit T1D und multiplen täglichen Insulininjektionen unter regelmäßiger Verwendung von CGM über 24 Wochen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit SMBG in zwei Studien eine signifikante Reduktion der HbA1c-Werte ($p < 0,001$) erzielt werden [26, 27].

Zusätzlich zur oben beschriebenen Anwendungsweise kann ein CGM-System auch zur verblindeten Messung verwendet werden. Dabei werden die Systeme retrospektiv (d.h. im Nachhinein) kalibriert und das Signal retrospektiv ausgewertet. Es sind in dieser Anwendungsform keine Alarmierungen oder Ansicht von aktuellen BZ-Profilen verfügbar. Die verblindete Anwendung der CGM dient einerseits dazu, um den direkten Effekt der CGM auf die Blutzuckereinstellung zu untersuchen (verblindete vs. unverblindete CGM-Gruppe). Andererseits kann man die Güte der BZ-Einstellung ohne zusätzlichen Einfluss des CGM-Signals überprüfen, was z.B. in klinischen Studien oder auch in der klinischen Routine zur Überprüfung herangezogen werden kann.

Insbesondere Tagesmuster können durch Übereinanderlegen von mehreren individuellen Profilen gut zur Beurteilung bzw. Therapieanpassung herangezogen werden. In dieser Form wird CGM auch in unserer aktuellen Studie angewandt. Durch das Vorliegen von kontinuierlichen Profilen im Gegensatz zu den normalerweise vorliegenden punktuellen BZ-Messwerten können sonst unerkannte Hypoglykämien aufgedeckt werden. Des Weiteren ist der Ablauf im Krankenhaus vor allem unter Studienbedingungen sehr standardisiert (Mahlzeitenzeitpunkte, Insulintherapie unter GlucoTab), wodurch Muster erkannt und Verbesserungen des Insulindosierungsalgorithmus vorgenommen werden können, wie es bei Vorgängerstudien zur aktuellen Studie geschah [28].

8.4.3 Die Therapieansätze bei Diabetes mellitus Typ 2

Zuletzt sei noch gesagt, dass generell zwischen zwei therapeutischen Vorgehensweisen des Glukosemanagements bei PatientInnen mit T2D unterschieden wird:

- Die eine ist die nicht-medikamentöse konservative Therapie. Diese beinhaltet allgemeine Maßnahmen die den BZ-Spiegel bei PatientInnen mit T2D stabil halten sollen. Zu diesen Maßnahmen zählen Ernährungsumstellung, Life-Style-Intervention, regelmäßige physische Aktivität und Gewichtsreduktion. Diese Art von Therapie stellt die Basistherapie dar und sollte von allen PatientInnen mit T2D umgesetzt werden. Man kann dabei auf jegliche Art von Medikation und deren möglichen Nebenwirkungen verzichten. Allerdings hängt der Erfolg hängt sehr von der Motivation und der Willensstärke der betroffenen Personen ab und ist meist nicht ausreichend um die Therapieziele zu erreichen. Außerdem ist mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung ein alleiniges konservatives Management meist nicht ausreichend. In diesem Fall muss eine zusätzliche medikamentöse Therapie eingeleitet werden.
- Somit kommen wir zur zweiten therapeutischen Vorgehensweise, die intensive medikamentöse Therapie. Zur Verfügung hierfür einerseits die oralen Antidiabetika (OAD) und die Inkretin-Analoga und andererseits die Insulintherapie[4, 29, 30].
 - a) Die OADs haben verschiedene Wirkmechanismen, durch welche der Blutzucker direkt bzw. indirekt gesenkt wird. Erwähnt seien hier kurz

beispielsweise Mechanismen wie eine erhöhte Glukoseaufnahme im peripheren Gewebe, eine verzögerte Glukoseaufnahme im Darm, eine vermehrte Glukoseausscheidung über die Niere, eine Steigerung der Insulinsekretion in der Betazelle oder die Hemmung der Glukagonausschüttung. Die Inkretin-Analoga bewirken hauptsächlich eine Steigerung der Insulinfreisetzung aus den B-Zellen des Pankreas und werden, im Gegensatz zu den OADs, subkutan verabreicht [4, 29, 30]. Insbesondere in den anfänglichen Stadien der Erkrankung, wo der relative Insulinmangel noch nicht sehr ausgeprägt ist, erzielen die OADs und Inkretin-Analoga gute Ergebnisse. Dabei ist diese Form der medikamentösen Therapie hauptsächlich für den häuslichen Gebrauch bei PatientInnen mit T2D bestimmt. Die Handhabung ist im Gegensatz zur Insulintherapie weniger komplex. Dazu kommt, dass mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe, die OADs und Inkretin-Analoga bei korrekter Anwendung ein niedrigeres Hypoglykämiepotential aufweisen [16, 29, 31]. Die Therapie sollte initial mit einem Präparat begonnen werden (Monotherapie). Falls nach 3 Monaten der gesetzte HbA1c-Zielwert nicht erreicht wird, wird ein zweites Präparat bzw. nach neuerlichen 3 Monaten ohne Erreichen des Zielwertes ein drittes Präparat hinzugefügt. Ausnahmen sind bereits initial sehr hohe HbA1c-Werte vor Therapieeinleitung. Dafür gibt es die Empfehlung, dass bei einem HbA1c-Ausgangswert von über 9,0% (75 mmol/mol) sofort eine 2-fache OAD-Therapie eingeleitet werden sollte, bzw. bei Werten über 10,0% (86 mmol/mol) bereits initial mit einer Insulintherapie gestartet werden sollte [16].

- b) Bei der Insulintherapie werden verschiedenen Arten von kurzwirksamen, langwirksamen oder Mischinsulinen subkutan, einzeln oder in Kombination angewandt. In der Akutsituation im Krankenhaus kann eventuell auch eine temporäre intravenöse Gabe von kurzwirksamem Insulin notwendig sein (z.B. auf der Intensivstation, bei Ketoazidose, bei hyperosmolarem Koma etc).

Bei der Einleitung von Insulin als Heimtherapie ist primär ein Basalinsulin anzustreben, nach Möglichkeit in Kombination mit Metformin

[16]. Unter den Basalinsulinen seien hier insbesondere das humane Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin (NPH) und die Insulinanaloga Glargin (Toujeo[®] und Lantus[®]) und Detemir (Levemir[®]) zu erwähnen [4, 29, 30]. Abhängig von der Wirkkurve des Basalinsulins wird dieses ein- oder zweimal täglich verabreicht.

Falls der HbA1c-Zielwert nicht erreicht wird und/oder zudem hohe BZ-Exkursionen z.B. nach Mahlzeiten zu sehen sind, ist eine zusätzliche Korrektur des BZ mittels ein- bis mehrmals täglicher Gabe von kurzwirksamem Insulin möglich. Alternativ kann die einmal tägliche Gabe eines GLP-1 Rezeptorblockers erfolgen [32, 33]. Von den kurzwirksamen Insulinen befindet sich eine große Anzahl an Präparaten, einerseits als Humaninsulin mit einem Wirkungseintritt nach etwa 30 Minuten (Actrapid[®], Berlinsulin H Normal, Insuman rapid[®], Huminsulin Normal - Lilly[®]) und andererseits als Analoginsulin mit rascherem Wirkungseintritt (Insulin lispro - Humalog[®], Insulin aspart - NovoRapid[®] und Insulin glulisin - Apidra[®]) [4, 29, 30]. Diese Kombinationstherapie aus einem Basalinsulin und einem kurzwirksamen Insulin wird als Basis-Bolus Insulintherapie (BBI) bezeichnet [4, 16, 29, 30].

Dem gegenüber steht der Ansatz einer vorgefertigten Kombinationstherapie mit Mischinsulinen in unterschiedlichen Mischkonzentrationen von basalem NPH-Insulin und einem kurzwirksamen Insulin. Falls die alleinige Therapie mit Basalinsulin nicht ausreichend ist, kommt eine totale Umstellung auf Mischinsulin als dritter Therapieansatz in Frage [34]. Hier kommen insbesondere folgende Präparate zum Einsatz: Mixtard 30/50 oder 50/50 bzw. NovoMix 30, NovoMix 70; Humalog Mix 25 oder 50; Insuman comb Typ 15, 25 oder 50, wobei die Zahl im Namen (erste Zahl) den Prozentanteil an kurzwirksamen Insulin deklariert [4]. Die Mischinsuline werden zu festgelegten Zeitpunkten und mahlzeitenabhängig meist zusätzlich zur oralen Therapie eingesetzt. Der große Nachteil im Vergleich zur BBI ist die eingeschränkte Flexibilität, weswegen diese Therapieform hauptsächlich bei älteren PatientInnen mit gleichbleibendem Tagesablauf zur Anwendung kommt [4, 16].

Ein besondere Ansatz der Insulintherapie ist die „sliding scale insulin therapy“ (SSI), wo mittels kurzwirksamen oder Mischinsulin, anhand der

aktuell gemessenen BZ-Werte, die Hyperglykämie behandelt bzw. ihr entgegengewirkt wird. Dieses SSI-Therapieprinzip wird üblicherweise für die häusliche Therapie bei Personen mit T2D eingesetzt, da diese weniger komplex und die Anwendung leichter zu verstehen ist, insbesondere für ältere Personen. Bei stationären PatientInnen mit T2D wird diese jedoch nicht mehr von der ADA empfohlen.

Im Krankenhaus ist die Situation naturgemäß anders. Empfehlungen der ADA (2017) und der AACE (2009) besagen, dass bei hospitalisierten PatientInnen mit T2D bevorzugt eine Insulintherapie eingeleitet werden sollte, unabhängig von der antidiabetischen Vortherapie [16]. Ausgenommen davon sind PatientInnen mit T2D und sehr guter Therapieeinstellung unter OAD und fehlenden akuten Kontraindikationen. Außerdem können in diesen Fällen nach eventueller intermittierender Pausierung die OADs 1-2 Tage vor Entlassung wiedereingeleitet werden [35]. Bei nicht kritisch kranken PatientInnen mit regelmäßiger Nahrungsaufnahme, ist die empfohlene Insulintherapie eine erweiterte BBI-Therapie, bei der neben Basalinnsulin Korrekturinsulin zu den Mahlzeiten und bei Auftreten von Hyperglykämien eingesetzt wird. Bei PatientInnen mit wenig bzw. keiner per oralen Nahrungsaufnahme wird eine einfache BBI eingesetzt, wobei das kurzwirksame Korrekturinsulin alle 4-6 Stunden verabreicht werden sollte. Eine Therapie mittels Mischinsulinen ist bei gleicher glykämischer Kontrolle jedoch erhöhter Gefahr an Hypoglykämien bei hospitalisierten PatientInnen nicht anzustreben [16]

Die Vorteile der medikamentösen Therapieansätze sind, dass diese untereinander kombiniert werden können, um den best möglichen Erfolg einer glykämischen Kontrolle zu erzielen. Die Nachteile sind einerseits, dass die Voraussetzung einer guten PatientInnen-Compliance gegeben sein muss, da die Einhaltung der medikamentösen Therapie, insbesondere bei älteren Personen, anspruchsvoll sein kann (in erster Linie bei Insulingaben) und bei falscher Handhabung das Hypoglykämierisiko erhöht ist. Andererseits besteht die Gefahr von medikamentenspezifischen Nebenwirkungen, Allergien

und/oder Unverträglichkeiten. In letzter Zeit wird jedoch immer mehr Aufwand in die Entwicklung von medikamentösen Therapieformen betrieben, bei denen das Hypoglykämierisiko minimiert werden soll.

Welche Therapiekontrolle zeigte nun bei PatientInnen mit Hyperglykämien bzw. mit DM die besten Erfolgsaussichten?

8.5 Konventionelle vs. intensivierte Blutzuckerkontrolle

Mehrere Studien untersuchten, welche Therapie nun vorteilhaft für PatientInnen mit bestehendem oder neu diagnostiziertem T2D ist. Dabei wurden einerseits eine Gruppe mit PatientInnen, bei denen der BZ intensiv mittels medikamentöser Therapie kontrolliert bzw. auf bestimmte BZ- oder HbA1c-Werte gebracht wurde, gegen eine Kontrollgruppe mit konventioneller Therapie verglichen. Die Studien erfolgten in unterschiedlichen Settings, so dass ein großes Spektrum von möglichen PatientInnen abgedeckt wurde.

Erste Untersuchungen dazu kamen aus dem Bereich der Intensivmedizin:

- Die bekanntesten sind zwei „Intensive Insulin Therapy“ Studien von Van den Berghe et al. aus den Jahren 2001 und 2006 [36, 37]. Bei der ersten Studie aus dem Jahr 2001 wurden 1548 kritisch kranke PatientInnen, die an einer chirurgischen Intensivstation in stationärer Behandlung waren, in zwei Gruppen unterteilt. Bei der einen Gruppe (n=544) wurde der BZ mittels Insulin strikt (intensiviert) gesenkt (Zielbereich 80-110 mg/dL) und engmaschig kontrolliert. Die BZ-Werte der anderen Gruppe (n=557) wurden mit einer konventionellen Therapie im Bereich von 180 bis 200 mg/dL eingestellt, so wie dies zum damaligen Zeitpunkt üblich war. Es zeigte sich eine signifikant reduzierte Mortalitätsrate von 4,6% in der intensiviert behandelten Gruppe im Vergleich zu 8,0% in der konventionell behandelten Gruppe ($p < 0,05$). Bei der zweiten Studie von Van den Berghe et al. aus dem Jahr 2006 wurde das gleiche Studienprinzip bei kritisch kranken PatientInnen auf einer internistischen Intensivstation (ICU) wiederholt. Die Gesamtzahl von 1200 PatientInnen wurden ebenfalls in eine intensiviert behandelte Gruppe (n=595, BZ-Ziel 80-110 mg/dL) und eine konventionell behandelte Gruppe (n=605, BZ-Ziel 180-200 mg/dL) aufgeteilt. Ein signifikanter Mortalitätsunterschied konnte

zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden, jedoch nur bei den PatientInnen, welche mindestens 3 Tage in stationärer Behandlung auf der ICU waren ($p=0,009$). Berücksichtigt man alle PatientInnen, das heißt auch diejenigen, die kürzer als 3 Tage auf der ICU in stationärer Behandlung waren, konnte dieser Effekt jedoch nicht gezeigt werden ($p=0,33$)

- Dem gegenüber steht die multizentrische NICE-SUGAR Studie, die ebenfalls die BZ-Einstellung von PatientInnen auf unterschiedlichen internistischen und chirurgischen Intensivstationen verglichen hat [38]. Ähnlich den Studien von Van den Berghe wurde eine PatientInnengruppe mit intensivierter Therapie ($n=3054$) und einem BZ-Ziel von 81-108 mg/dL, mit einer konventionell behandelten Gruppe ($n=3050$) und einem BZ-Ziel von 180 mg/dL oder darunter verglichen. Hier konnten die Ergebnisse aus den Van den Berghe Studien nicht bestätigt werden. Umso mehr zeigte sich eine signifikant erhöhte Hypoglykämierate ($p<0.001$) bei der intensiviert behandelten Gruppe und dem zufolge auch eine höhere Mortalität gegenüber der Vergleichsgruppe.

Neben Untersuchungen aus dem intensivmedizinischen Bereich gibt es natürlich auch Langzeitstudien, welche sich mit dem Effekt einer strengeren vs. nicht so strengen glykämischen Kontrolle (basierend auf HbA1c) im häuslichen Umfeld beschäftigten. Auch hier stand der intensivierten medikamentösen Therapie die konventionelle Therapie gegenüber. Unter den Studien seien hier besonders ADVANCE, UKPDS, VADT und ACCORD erwähnt [20, 21, 40, 41].

- Die ADVANCE-Studie aus dem Jahr 2008 zeigte bei einer Gesamtanzahl von 11140 PatientInnen mit T2D, dass die Gruppe mit der intensivierten Glukosekontrolle ($n=5571$) einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 6,5% (48 mmol/mol) erreichte, im Gegensatz zur Kontrollgruppe ($n=5569$) mit einem durchschnittlichen HbA1c-Wert von 7,3% (56 mmol/mol) [20]. Dies hatte eine signifikante Reduktion der mikrovaskulären Ereignisse bei der intensiviert behandelten Gruppe zur Folge ($p=0,01$), insbesondere hinsichtlich Nephropathie, wo sich eine 21-prozentige Reduktion gegenüber der Kontrollgruppe zeigte. Hingegen zeigte sich nur eine 6-

prozentige Reduktion der makrovaskulären Ereignisse, welche nicht signifikant war ($p=0,32$).

- Die UKPDS-Studie und deren 10-Jahres Follow-Up zeigten bei einem Kollektiv von insgesamt 3867 PatientInnen mit T2D signifikante Vorteile für die Gruppe mit der intensivierten BZ-Kontrolle ($n=2729$), die mit OAD und/oder Insulin auf einen HbA1c von unter 7,0% (53 mmol/mol) eingestellt wurde. Dem gegenüber stand die Kontrollgruppe mit einer konservativen, diätetischen, Therapie ($n=1138$) [21, 39]. Die signifikanten Vorteile zeigten sich besonders in der Reduktion der mikrovaskulären Ereignisse ($p=0,0099$). Bei der Follow-Up Untersuchung zeigte sich auch noch nach 10 Jahren bei der initial intensiv kontrollierten Gruppe eine signifikante Reduktion der mikrovaskulären Ereignisse ($p=0,001$), eine Reduktion der Herzinfarktrate ($p=0,01$) und eine Reduktion der Gesamtmortalität ($p=0,007$) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit konservativer Therapie [39].
- Auch die 10-Jahres Follow-Up Analyse der VADT-Studie bei Veteranen des US-Militärs mit T2D zeigte eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei der Gruppe mit intensivierter Therapie und einem durchschnittlichen HbA1c von 6,9% (52 mmol/mol) ($p=0,04$) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit konventioneller Therapie und einem durchschnittlichen HbA1c von 8,3% (67 mmol/mol) [22, 40]. Eine signifikante Reduktion der Mortalität über 12 Jahre konnte allerdings nicht gezeigt werden.
- Bei der ACCORD-Studie ($n=10251$) konnten die Vorteile einer intensivierten Therapie bei PatientInnen mit DM Typ 2 nicht bestätigt werden [41]. Und dies obwohl bei der intensiviert behandelten Gruppe ($n=5107$) eine signifikante Reduktion des HbA1c auf durchschnittlich 6,3% (45 mmol/mol) erreicht wurde, im Gegensatz zur konventionell behandelten Gruppe ($n=5108$) mit einem HbA1c von 7,6% (60 mmol/mol) ($p<0,001$). Die Studie musste aufgrund der erhöhten Hypoglykämierate und konsekutiv erhöhten Mortalitätsrate von 22 % in der intensiviert therapierten Gruppe vorzeitig abgebrochen werden. Die bis zum Abbruch erhobenen Daten zeigten in der intensiviert therapierten Gruppe lediglich eine signifikante Reduktion der Retinopathien ($p=0,05$), der

Makroalbuminurie ($p < 0,001$) und der peripheren Neuropathie ($p = 0,027$). Demgegenüber stand jedoch die deutlich erhöhte Mortalitätsrate. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass auch die Kontrollgruppe mit einem HbA1c von 7,6% (60 mmol/mol) nur knapp über dem aktuell gültigen Zielbereich von $< 7,5\%$ (58 mmol/mol) für ältere PatientInnen mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen lag, was möglicherweise auch zu einem nicht-signifikanten Unterschied beitrug. Zusätzlich darf man spekulieren, dass unter heutigen Bedingungen unter Therapie mit Medikamenten mit geringerem hypoglykämischen Potential möglicherweise das Ergebnis auch unterschiedlich ausfallen würde.

Zusammenfassend, aus den oben genannten Studien, kann sich eine intensivierete BZ-Kontrolle bei PatientInnen durchaus als vorteilhaft erweisen. Es sollte dabei jedoch immer das Risiko gegenüber dem Nutzen abgewogen werden. Eine zu strenge antihyperglykämische Therapie sollte vermieden werden, wenn das Risiko von schweren Hypoglykämien gegeben ist. Daher ist es eine besondere Herausforderung eine Balance zwischen dem Erreichen der gesetzten BZ-Ziele und dem Vermeiden von Hypoglykämien zu finden.

Wie sieht es nun bei PatientInnen mit T2D aus, die an einer allgemein-internistischen Station in stationärer Behandlung waren?

8.6 Erfolgsaussichten bei hospitalisierten PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2

Bei etwa einem Drittel aller stationär behandelten PatientInnen sind Hyperglykämien nachweisbar [9]. Obwohl Hyperglykämien bei bekanntem T2D wahrscheinlich sind, bedeutet dies längst nicht, dass eine BZ-Kontrolle nur bei diesen PatientInnen anzustreben ist. Bei einer nicht zu vernachlässigenden Anzahl an PatientInnen mit Hyperglykämien bei stationärer Aufnahme, ist bis zu dem Zeitpunkt kein DM bekannt. Einige PatientInnen entwickeln auch im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine so genannte Stress-Hyperglykämie [9, 42, 43]. Um einen verlängerten Krankenhausaufenthalt, ein schlechtes Outcome und andere Komplikationen zu verhindern, die mit Hyperglykämie assoziiert sind, ist die Durchführung eines Blutzuckertagesprofiles sowie die Bestimmung des HbA1c-Wertes bei allen stationär aufgenommenen PatientInnen zu empfehlen [23]. Doch wie sehr entspricht das der Realität?

In Wirklichkeit sieht es jedoch etwas anders aus. Klinische Studien belegen, dass Hyperglykämien bei PatientInnen im stationären Setting schlecht erfasst werden, insbesondere bei neu aufgetretenem oder bis dato nicht bekanntem DM. Ein Beispiel wäre hierfür die Studie von Leventan et al., bei der bei 65,9% der PatientInnen mit nicht bekanntem DM nach retrospektiver Auswertung des verblindeten CGMs, aufgetretene Hyperglykämien während des stationären Aufenthaltes gar nicht erfasst wurden [43]. Die Studie von Kosiborod M und Inzucchi SE zeigte, dass von insgesamt 2000 PatientInnen mit schweren Hyperglykämien (BZ >200 mg/dL) und ohne bekanntem DM in der Aufnahmediagnose später lediglich 7% (n=138) mit der Diagnose DM entlassen wurden [44]. Aber auch bei erfassten Hyperglykämien, war die Therapie nicht wirklich zufriedenstellend. Obwohl es nicht die beste Behandlungsmethode ist, werden immer noch sehr häufig PatientInnen mit T2D im stationären Setting nach dem Prinzip der „sliding scale insulin therapy“ (SSI) behandelt [45]. Die retrospektive Studie von Neubauer et al [46] an der Medizinischen Universität Graz zeigte an zwei allgemein-internistischen Bettenstationen bei nicht kritisch-kranken PatientInnen mit bekanntem T2D (n=50), dass der weitaus häufigste Therapieansatz mittels präprandialem kurzwirksamem Insulin oder Mischinsulinen erfolgte. Eine zusätzliche Basalinsulingabe wurde dagegen weitaus seltener angewandt. Die Ergebnisse zeigten keinen wesentlichen Unterschied der BZ-Spiegel bei stationärer Aufnahme, während des stationären Aufenthaltes und bei Entlassung, mit durchschnittlichen BZ-Werten von 175 ± 62 mg/dL bzw. 186 ± 68 mg/dL an den beiden Stationen [46]. Kann da ein neuer Therapieansatz helfen?

Einen Unterschied zum SSI-Ansatz stellt die BBI bei stationären PatientInnen mit T2D dar. Hierbei wird neben dem herkömmlichen präprandialen kurzwirksamen Insulin auch ein Basalinsulin verabreicht, das den Nüchternbedarf abdecken soll. Durch eine BBI wird die physiologische Sekretion der Bauchspeicheldrüse noch am besten imitiert, wenn auch durch die nicht-optimalen Kinetiken der Insuline noch immer BZ-Exkursionen auftreten.

In zwei randomisierten, multizentrischen klinischen Studien (RABBIT 2 Trial (n=130) und RABBIT 2 Surgery (n=211)) wurde die SSI mit einer BBI-Therapie bei PatientInnen mit T2D verglichen [47, 48]. Es zeigten sich in beiden Studien jeweils

Vorteile in der glykämischen Kontrolle für die Gruppe mit der BBI-Therapie, mit signifikanter Verbesserung der durchschnittlichen BZ-Tagesprofile ($p < 0,01$). Umso mehr zeigte sich in der RABBIT 2 Surgery Studie bei der Gruppe mit BBI eine signifikante Reduktion der postoperativen Komplikationsraten, inklusive Wundinfektion, Nierenversagen, Pneumonien, Bakteriämien und Lungenversagen. Bei beiden Studien kam es zu keiner erhöhten Rate an schweren Hypoglykämien. Weitere klinische Studien bestätigen den vorteilhaften Nutzen der BBI-Therapie bei PatientInnen mit T2D [49, 50, 51]. Auch die ADA empfiehlt, dass die BBI-Therapie bei hospitalisierten PatientInnen mit T2D den anderen Therapieansätzen, wie SSI, OAD und/oder der nicht-medikamentösen Therapie, vorzuziehen sei.

Aus den Studien ist ein Vorteil für eine frühe und kontrollierte Diabetestherapie bei hospitalisierten PatientInnen mit T2D ersichtlich. Bei der Einstellung der Therapie sollte dabei stets auf die Vermeidung von Hypoglykämien geachtet werden.

Wie lässt sich nun eine BBI im stationären Setting am besten durchführen?

8.7 Decision Support System

Um nun die BBI effektiv und zugleich sicher bei stationären PatientInnen mit T2D zu etablieren, bedarf es einem standardisierten Therapieablauf. Ein Papier-basierter Ablauf bzw. Algorithmus wurde in einigen Studien erarbeitet und in weiterer Folge sicher umgesetzt [47, 48, 52]. Nicht nur, dass es keine höhere Rate an Hypoglykämien gab und der Algorithmus somit als sicher gelten kann, es zeigte sich auch ein signifikanter Vorteil bei der glykämischen Kontrolle gemessen anhand der BZ-Spiegel. Ebenfalls zeigte sich auch eine große Akzeptanz bei dem medizinischen Personal auf den Stationen [52]. In weiterer Folge wurde der papier-basierte Algorithmus in ein computerisiertes „Decision Support System“ (DSS; Entscheidungsunterstützungssystem) integriert um etwaige Fehlerquellen (Rechenfehler, etc.) zu minimieren und auch eine bessere graphische Darstellung der Blutzuckerkurve zu realisieren. Dieses Entscheidungsunterstützungssysteme zeigten in prospektiven klinischen Studien sowie retrospektiven Auswertungen, dass diese Systeme eine signifikante Reduktion der menschlichen Schreib- und Berechnungsfehler erreichen können und eine bessere Umsetzung der Guidelines und eine bessere Überwachung der PatientInnen ermöglichen [53, 54]. Es zeigten

sich auch Hinweise auf einen Behandlungsvorteil bei nicht kritisch-kranken stationären PatientInnen. Um eine endgültige Aussage treffen zu können müssten jedoch größer angelegte randomisierte kontrollierte klinische Studien durchgeführt [53].

Studien an der Medizinischen Universität Graz konnten diese Ergebnisse bezüglich besserer Blutzuckereinstellung und reduziertem Hypoglykämierisiko bestätigen. Als DSS wurde das GlucoTab[®] System verwendet, das einen integrierten DSS für Workflow und BBI-Therapie beinhaltet [55, 28]. Die auf GlucoTab[®] basierte Therapie wurde bei hospitalisierten nicht kritisch-kranken PatientInnen mit T2D an chirurgischen und internistischen Normalstationen angewandt. Dabei zeigte die ClinDiab_04 Studie, dass der DSS des GlucoTab[®] sicher und effektiv für die Durchführung des BZ-Managements bei PatientInnen mit T2D geeignet ist (jeweils 0,0% schwere Hypoglykämien). Es wurden mehr als 95 % der Therapievorschlüsse des GlucoTab[®]-Systems vom medizinischen Fachpersonal angenommen, was auf eine gute Integration in den Therapieablauf und eine große Akzeptanz des Algorithmus hinweist [55]. Die zweite Studie konnte diese Ergebnisse bestätigen [28]. Dabei wurde bei 30 hospitalisierten PatientInnen mit T2D zur BZ-Einstellung der Algorithmus des GlucoTab[®] angewandt [28]. Die Ergebnisse wurden zusätzlich mit den Ergebnissen einer Vorgänger Studie verglichen, die einen Papier-basierten Algorithmus untersuchte [52]. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Anzahl an Hypoglykämien bei DSS mit GlucoTab[®] im Vergleich zu einem Papier-basierten Therapieprozess.

9 Material

9.1 Investigational product und drugs

9.1.1 Das GlucoTab® System

Nach welchem Prinzip arbeitet nun das GlucoTab®?

„Die GlucoTab Software ist eine stand-alone-Software zur Unterstützung des medizinischen Fachpersonals bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes mellitus Patienten mit subkutaner Insulintherapie während des stationären Aufenthalts.“
(Benutzerhandbuch, GlucoTab, Release 3-0 von (JoanneumResearch, 2015) [56].

Der GlucoTab® Algorithmus basiert auf einer BBI wobei ein langwirksames Basalinsulin mit einem kurzwirksamen Bolusinsulin kombiniert wird. Der zugrundeliegende Algorithmus ist der REACTION-Algorithmus, welcher schon in zwei Vorgängerstudien getestet wurde [55, 28]. Grundsätzlich hat das GlucoTab® einerseits die Funktion, dass es das medizinische Personal unterstützt, den PatientInnen-Workflow visualisiert und kompakt darstellt. Andererseits gibt es Insulindosierungsvorschläge (Insulintagesdosis aufgeteilt in Basal- und Bolusinsulin bzw. bei Bedarf eine Korrekturinsulindosis). Da es sich jedoch nur um einen Vorschlag handelt, muss das medizinische Fachpersonal diesen bestätigen. Falls Sicherheitsbedenken bestehen, kann die vorgeschlagene Insulindosis durch das medizinische Fachpersonal abgeändert werden. Die initiale Tagesinsulindosis ist dabei auf 0,5 IE/kg Körpergewicht eingestellt (0,3 IE/kg Körpergewicht bei PatientInnen >70 Jahre bzw. mit einer Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert von $\geq 2,0$ mg/dL), wobei die Hälfte als langwirksames Basalinsulin mittags gegeben werden sollte und die zweite Hälfte aufgeteilt auf drei Dosen Bolusinsulin zu den Mahlzeiten. Die Berechnung der initialen Tagesdosis, bei neu eingeschriebenen PatientInnen, erfolgt anhand des aktuellen Kreatininwertes, des Körpergewichtes und des Alters. Die weitere Anpassung der Insulintagesdosis erfolgt anhand vom Tagesprofil der BZ-Werte der vorangegangenen 24 Stunden (Abbildung 1). Dabei werden primär zur Berechnung die BZ-Werte vor den Mahlzeiten und vor dem zu Bett gehen herangezogen. Sollte es zu einer Hypoglykämie kommen wird die Tagesdosis des Folgetages entsprechend reduziert

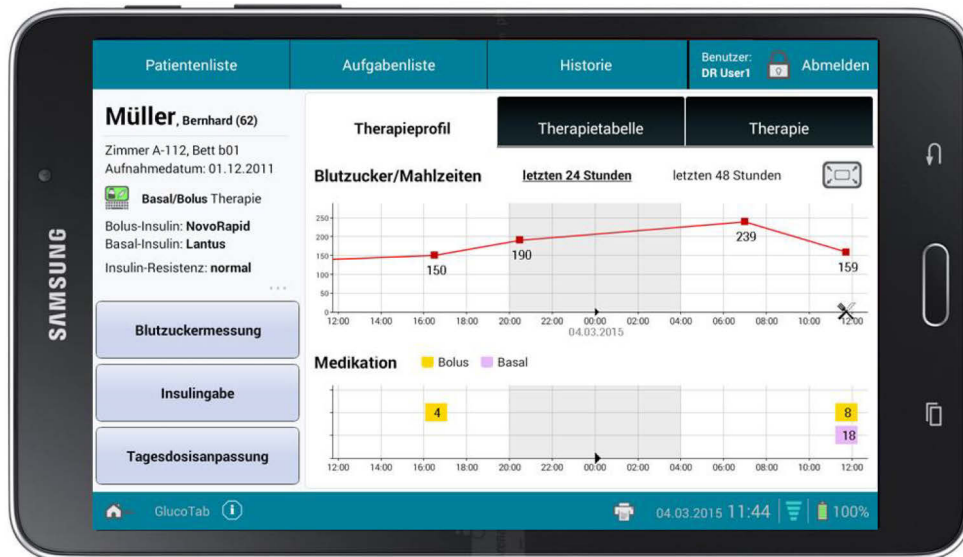


Abbildung 1 - Beispiel eines Patientenprofils
(Quelle: GlucoTab_Benutzerhandbuch_REL3-0_v2-0)

Es sind 4 unterschiedliche Aktionen mit dem DSS des GlucoTab[®] möglich [56]:

- Therapieinitialisierung – bei neu eingeschriebenen PatientInnen wird die Tagesinsulindosis anhand des aktuellen Kreatininwertes in mg/dL, des Gewichtes in kg und des Alters in Jahren initial berechnet
- Aktueller Vorschlag der Insulindosis – bei der BBI, wird einerseits eine Bolusdosis vorgeschlagen, abhängig von den BZ-Werten, einer eventuell geplanten Mahlzeit und dem Restinsulin was im Körper der PatientInnen vermutet wird. Andererseits wird eine Basalinsulindosis vorgeschlagen unabhängig von den aktuellen BZ-Werten.
- Anpassung der Tagesdosis – am Vormittag - zwischen 7:00h und 11:30h - wird anhand der BZ-Werte der letzten 24 Stunden, ein Vorschlag für die Anpassung der Insulintagesdosis generiert. Es muss dafür jedoch die Entscheidungsunterschtützung DSS aktiviert sein. (Abbildung 2)
- DSS-Aktivierung – diese kann von einem berechtigten User aktiviert werden. Ein geregelter Ablauf von Aktivitäten (obligatorische Aufgaben) ist eine Voraussetzung, dass das DSS sichere Vorschläge abgeben kann. Falls dies nicht der Fall sein sollte, wird das DSS deaktiviert. Die obligatorischen Aufgaben sind die morgendlichen und abendlichen BZ-

Messungen (zur Tagesdosisberechnung obligat) und die Durchführung der Tagesdosisanpassung ansich.



Abbildung 2 - Anpassung der Tagesdosis
(Quelle: GlucoTab_Benutzerhandbuch_REL3-0_v2-0)

Weitere Funktionen und eine Anwendungsbeschreibung können dem Benutzerhandbuch für das GlucoTab Release 3.0 oder der GlucoTab Kurzanleitung Release 3.0 entnommen werden, ausgestellt von JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft m.b.H. [56].

Da GlucoTab[®] als sicher und effizient eingestuft wurde, können wir ruhig sagen, dass es ein guter und zuverlässiger Zukunftsaspekt in der stationären Therapie von T2D ist. Die Nutzung des GlucoTab[®] ist derzeit nur für folgende Insuline zugelassen: Insulin **aspart (Novorapid[®])**, Insulin **lispro (Humalog[®])**, Insulin **glulisin (Apidra[®])** und nur für ein langwirksames Basalinsulin (Insulin **glargin, Lantus[®]**) [56]. Im Rahmen der aktuellen Studie wurde untersucht, ob sich GlucoTab[®] zur BBI mit einem neuen langwirksamen Insulin eignet. Dafür wurde GlucoTab[®] unter Verwendung von Insulin **glargin U300 (Toujeo[®])** bei PatientInnen mit T2D im stationären Setting getestet.

9.1.1.1 Installation und Kennzeichnung

Die Installation und Inbetriebnahme des GlucoTab[®]-Systems erfolgte von Seiten des Herstellers. Vor dem Studienstart wurde eine Einschulung für die Benutzer des GlucoTab[®] abgehalten. Für weitere Informationen bezüglich der

Handhabung des GlucoTab[®] wurde ein Benutzerhandbuch an der Bettenstation der Endokrinologie und Diabetologie hinterlegt.

Die Kennzeichnung erfolgte folgendermaßen:

Software: Das GlucoTab[®]-System zeigte folgende Hinweise auf der Benutzerfläche:

- „Nur für klinische Studien“
- GlucoTab R3.0

Hardware: Jedes Tablet wurde gekennzeichnet (als GlucoTab[®] xx; xx = 01, 02 ...). Ein GlucoTab[®]-LOG wurde erstellt um die Anzahl der benutzten GlucoTab[®]-Systeme zu dokumentieren.

9.1.2 Insulin Glargin U300 (Toujeo[®])

Toujeo[®] ist ein ultra-langwirksames Basalinsulin der Firma Sanofi-Aventis (Frankfurt, Deutschland), das für Insulintherapie bei Personen mit T1D und T2D am 28. April 2015 von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen wurde (Pressemitteilung SANOFI, 2015) [57]. Insulin glargin U300 beruht es auf dem Molekül des Insulin Glargin U100 und kann grundsätzlich nur subkutan angewendet wird. Im Gegensatz zu dem bisher verwendeten Insulin Glargin U100 (Lantus[®]) besitzt Insulin glargin U300 (Toujeo[®]) eine kompaktere Struktur, sodass in einem ml Lösung insgesamt 300 Einheiten Insulin konzentriert sind. Es wird vermutet, dass die geringere Größe und damit auch die reduzierte Oberfläche des subkutanen Depots die Auflösungsrate bestimmt. Die Hypothese besagt, dass dadurch die Insulinfreisetzung des subkutanen Depots von Toujeo[®] stärker verlangsamt wird, was zu einer prolongierten und konstanteren Pharmakodynamik und Pharmakokinetik führen soll. Dies hätte wiederum den Vorteil, dass durch Toujeo[®] eine bessere und dauerhafte BZ-Kontrolle möglich ist, im Vergleich zu kürzer wirksamen Präparaten wie z.B. NPH-Insulin oder Insulin Lantus[®]. Um dies zu bestätigen wurde vor Zulassung eine Vielzahl an klinischen Studien zum Vergleich vom Toujeo[®] und Lantus[®] bei PatientInnen mit T1D und T2D durchgeführt.

Bei PatientInnen mit T1D zeigte sich im direkten Vergleich von Toujeo[®] und Lantus[®] ein leichter Vorteil für die Therapie mit Toujeo[®]. Obwohl es sich um das

gleiche Trägermolekül handelt und es damit auch gleich verstoffwechselt wird, zeigten sich bei Clamp-Studien im Steady State eine deutlich flachere und längere Pharmakokinetik von Toujeo[®] [58]. Die Wirkdauer war deutlich länger im Vergleich zu Lantus[®] - es konnte eine Wirkdauer von über 36 Stunden bei Toujeo[®] gezeigt werden [59, 60]. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass Toujeo[®] als stabiles und langwirksames Basisinsulin in der Diabetestherapie geeignet ist.

Bei Personen mit T2D wurde in einer Reihe von offenen, multizentrischen Studien (EDITION 1, 2 & 3), die die Effektivität, Sicherheit und Nachhaltigkeit einer Therapie mit Toujeo[®] mit der einer Lantus[®]-Therapie verglichen, durchgeführt [61,62,63]. Die drei EDITION-Studien wurden fast identisch aufgebaut mit jeweils über 800 TeilnehmerInnen (n=807, n=811, n=878), aufgeteilt in zwei Gruppen und einem Untersuchungszeitraum von jeweils 6 Monaten. Die eine Gruppe erhielt über den Studienzeitraum Toujeo[®] als Basalinsulin, die Kontrollgruppe erhielt Lantus[®]. Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der drei Studien eine signifikante Reduktion der Hypoglykämieraten ab der neunten Therapiewoche in der Toujeo[®]-Gruppe. Insbesondere zeigte sich eine Reduktion der nächtlichen Hypoglykämien. In der EDITION2-Studie zeigte sich zudem eine geringere Gewichtszunahme mit Toujeo[®] im Vergleich zu Lantus[®] [62]. Die Analyse der BZ-Werte, des HbA1c und der Anzahl an Nebenwirkungen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen [61,62,63].

Daher können wir zusammenfassend sagen, dass bei PatientInnen mit T2D die Therapie mit Toujeo[®] genauso gut und effektiv ist wie die mit Lantus[®], jedoch deutlich weniger Hypoglykämien auftreten.

In unserer Studie wurde das Insulin Glargin U300 als langwirksames Basalinsulin in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin Glulisin (Apidra[®]) zur BBI bei PatientInnen mit bekanntem T2D oder neu aufgetretenen Hyperglykämien verwendet. Toujeo[®] wurde im vorgefertigten Solostar[®]-Einweg-Pen verwendet. Jeder Pen besaß 1,5 ml der Insulinlösung, was 450 Einheiten Insulin Glargin U300 entspricht. Die Applikation erfolgte ausnahmslos subkutan durch das Pflegepersonal.

Ein Insulin-LOG wurde erstellt, um die genaue Anzahl der ausgegebenen Toujeo®-Pens zu dokumentieren. Zusätzlich wurden genau dokumentiert welcher Pen bei welchem/welcher StudienteilnehmerIn ab welchem Tag verwendet wurde.

Weitere Informationen über die Pharmakokinetik und –dynamik, sowie Anwendungshinweise können der Fachinformation für Toujeo® entnommen werden [64].

9.1.2.1 Lagerung von Toujeo®

Unbenutzte Pens:

- Lagerung im Kühlschrank (2°C - 8°C) unter kontrollierten Bedingungen mittels Thermometer
- Es wurde sicher gestellt, dass die Pens nicht eingefroren waren oder in der Nähe von einem Gefrierfach gelagert werden
- Die Pens wurden der Packung bewahrt, um das Insulin vor dem Licht zu schützen

Benutzte Pens:

- Um eine Verwechslung auszuschließen wurden vor der ersten Benutzung die Pens jeweils mit einem Aufkleber versehen, auf dem die PatientInnendaten deutlich sichtbar waren
- Die Pens wurden nicht zurück in den Kühlschrank gegeben
- Die Zusammensetzung erlaubte eine Nutzung und Lagerung von maximal 4 Wochen bei Raumtemperaturen unter 30°C ohne direkte Einwirkung von Hitze und Licht, was im Rahmen der Studie gewährleistet war

9.1.3 Insulin Glulisin (Apidra®)

Apidra® ist ein schnell wirksames Insulinanalogon der Firma Sanofi-Aventis (Frankfurt, Deutschland), welches für die Therapie des DM bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahre eingesetzt werden kann. Die Zulassung erfolgte erstmals im September 2004. Apidra® basiert auf dem Molekül des Insulin Glulisin. Dabei enthält 1 ml der Insulinlösung insgesamt 100 Internationale Einheiten Insulin Glulisin. Apidra® wird gewöhnlich in Kombination mit einem

intermediär oder langwirksamen Insulin verwendet. Es kann aber auch in Kombination mit OAD eingesetzt werden.

In dieser Studie wurde Insulin Glulisin als Mahlzeiten- und Korrekturinsulin in Kombination mit dem langwirksamen Insulin Glargin U300 zur BBI bei PatientInnen mit bekanntem T2D oder neu aufgetretenen Hyperglykämien verwendet. Apidra[®] wurde als vorgefertigter Solostar[®]-Pen geliefert. Jeder Pen beinhaltet 3 ml Insulinlösung, was 300 Einheiten Insulin Glulisin entspricht. Die Applikation erfolgte ausnahmslos subkutan durch das Pflegepersonal.

Ein Insulin-LOG wurde erstellt um die genauen Anzahl der ausgegebenen Apidra[®]-Pens zu dokumentieren. Zusätzlich wurde genau dokumentiert, welcher Pen bei welchem/welcher StudienteilnehmerIn ab welchem Tag verwendet wurde.

Weitere Informationen über Pharmakokinetik und –dynamik, sowie Anwendungshinweise können der Fachinformation für Apidra[®] entnommen werden[65].

9.1.3.1 Lagerung von Apidra[®]

Entspricht den Lagerungshinweisen von Toujeo[®] (siehe Punkt 9.1.2.1).

9.2 Weitere verwendete Geräte

In unserer Studie wurde ein verblindetes CGM-System verwendet, um die BZ-Profile der in die Studie eingeschlossenen PatientInnen genau erfassen und retrospektiv analysieren zu können. Basierend auf den CGM-Daten wurden keine Therapieentscheidungen getroffen. Das iPro2[®] CGM-System der Firma Medtronic MiniMed (Northridge, USA) wurde benutzt, welches ein CE-Zertifikat besitzt und für die Messung und Aufzeichnung von Glukoseprofilen bei PatientInnen zugelassen ist. Der Sensor des iPro2[®]-Systems wurde zu Beginn der Behandlungsperiode bei den in die Studie eingeschlossenen PatientInnen gesetzt und bei Studienende wieder entfernt. Im Falle, dass der Sensor versehentlich entfernt worden war, bei den PatientInnen bildgebende Verfahren durchgeführt wurden, oder die sechstägige Tragedauer des des Sensors überschritten worden war, wurde ein neuer Sensor gesetzt. Die Anwendung bei jeder/m Patientin/en wurde ausnahmslos dokumentiert.

10 Methoden

10.1 Der Einsatz von Toujeo® mit GlucoTab®

Das Ziel unserer Studie war es, die Effizienz und die Sicherheit von GlucoTab® unter der Verwendung des Basalinsulins Glargin U300 (Toujeo®) im klinischen Setting zu evaluieren. GlucoTab® kam dabei bei hospitalisierten PatientInnen mit T2D an einer internistischen Bettenstation zur Anwendung. Als Bolusinsulin wurde Insulin Glulisin (Apidra®) verwendet.

Wir erhofften uns die Vorteile von beidem, dem GlucoTab® und dem ultra-langwirksamen Insulin Toujeo®, zu kombinieren. Die glykämische Kontrolle bei PatientInnen mit T2D könnte dadurch kontrollierter, effizienter und nachhaltiger gestaltet werden. Obwohl GlucoTab® und Toujeo® individuell als sicher zu bewerten sind, muss vor offizieller Zulassung von GlucoTab® mit Insulin Toujeo® natürlich eine klinische Überprüfung der Sicherheit und Effizienz erfolgen. Bei Entlassung aus der stationären Versorgung wurden die PatientInnen entweder wieder auf ihre bisherige Therapie umgestellt oder die Therapie laut Vorgaben des/der behandelnden Arztes/Ärztin adaptiert. Eine Fortsetzung der BBI mit Toujeo® und Apidra® war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme. Mit dem Zeitpunkt der Entlassung war die Studienteilnahme für die PatientInnen beendet und hatte keine weiterreichenden Konsequenzen.

Die genaue Durchführung, sowie die primären und sekundären Endpunkte der Studie werden im weiteren Verlauf genauer erläutert.

10.2 Ziele der Studie

10.2.1 Primäres Studienziel

Das primäre Ziel der Studie war es, die Effizienz der glykämischen Kontrolle mittels GlucoTab®-System, unter Verwendung des ultra-langwirksamen Insulins Glargin U300, bei nicht kritisch kranken PatientInnen mit T2D an einer allgemein-internistischen Bettenstation zu evaluieren.

10.2.2 Sekundäre Studienziele

- Überprüfung der Sicherheit, Anwendbarkeit und Effizienz des GlucoTab®-Systems unter Verwendung von Insulin Glargin U300
- Anzahl an Hypoglykämien

- Zeit im glykämischen Zielbereich von 100 – 140 mg/dL
- Beurteilung der BZ-Schwankungen gemessen mittels CGM
- Insulindosen (Tagesinsulindosis, Basaldosis, Bolusinsulindosis)

10.3 Endpunkte der Studie

10.3.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war die Berechnung des mittleren Prozentsatzes der BZ-Werte im Bereich von 70 mg/dL bis 140 mg/dL. In die Berechnung floßen alle präprandialen BZ-Werte sowie der BZ-Wert vor dem zu Bett gehen ein, welche nach mehr als 24 Stunden Therapie erhoben wurden.

10.3.2 Sekundäre Endpunkte

Sicherheit:

- Anzahl an Hypoglykämien die Hilfe einer dritten Person bedurften
- Anzahl an BZ-Messungen pro Tag
- Anzahl der nicht stattgefundenen BZ-Messungen pro Tag
- Anzahl der zusätzlich benötigten BZ-Messungen pro Tag
- Insulinmenge pro Tag (Basal-, Bolus- und Korrekturinsulindosen)
- Anzahl der Insulininjektionen pro Tag
- Anzahl und Begründung einer nicht durchgeführten Verabreichung von Insulininjektionen pro Tag
- Relevante Zusatzmedikation (Kortikosteroide, parenterale Ernährung, OAD)

Anwendbarkeit:

- Prozent der angenommenen Insulintagesdosisvorschläge laut GlucoTab[®]-System

Effizienz:

- Mittlerer Tages-BZ-Wert errechnet anhand der BZ-Messungen vor den Mahlzeiten und vor dem zu Bett gehen
- Durchschnittlicher Gesamt-BZ und BZ per Therapietag
- Durchschnittliche BZ-Werte vor dem Frühstück, vor dem Mittagessen, vor dem Abendessen und vor dem zu Bett gehen
- Durchschnittlicher BZ-Wert vor Einschluss in die Studie

- Anzahl und Prozent der BZ-Werte in den folgenden Bereichen:
 - 0 - <40 mg/dL
 - 40 - <70 mg/dL
 - 70 - <100 mg/dL
 - 100 - 140 mg/dL
 - >140 - <180 mg/dL
 - 180 - <300 mg/dL
 - ≥300 mg/dl
- Zeit der BZ-Werte gemessen mittels CGM in den folgenden Grenzwerten:
 - 0 - <40 mg/dL
 - 40 - <70 mg/dL
 - 70 - <100 mg/dL
 - 100 - 140 mg/dL
 - >140 - <180 mg/dL
 - 180 - <300 mg/dL
 - ≥300 mg/dL

Anhand der sekundären Endpunkte sollten folgende Aussagen über das GlucoTab[®]-System getroffen werden können:

- Das GlucoTab[®]-System ist sicher für PatientInnen und Endnutzer
- Das GlucoTab[®]-Systems ist anwendbar
- Das GlucoTab[®]-Systems ermöglicht es, die BZ-Spiegel in einen akzeptalen Bereich zu bringen

10.4 Ethik

10.4.1 Stellungnahme

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der „Declaration of Helsinki“ (wie in Tokio, Venedig, Hong Kong, Somerset West und Edinburgh angepasst) und den esetzen und Vorschriften der jeweiligen europäischen Länder durchgeführt.

10.4.2 Rekrutierung und Zustimmung

Es lag in der Verantwortung des/der Prüfarztes/-ärztin, eine mündliche und schriftliche Einverständniserklärung vor Beginn jedweder studienbezogener

Tätigkeiten einzuholen. Bei der Einholung und Dokumentation der Einverständniserklärungen, hielt sich der/die Prüfarzt/-ärztin an die angewandten regulatorischen Dokumente und die ICH-GCP Leitlinien, sowie an die Anforderungen der „Declaration of Helsinki“.

Die StudienteilnehmerInnen wurden, mündlich und schriftlich, über alle Aspekte der Studie vom Prüfarzt/-ärztin umfassend informiert. Die Aufklärungen aller StudienteilnehmerInnen, über die Studie, erfolgten in für sie verständlichen Sprache und Begriffen, so weit dies möglich war.

Die Einverständniserklärung wurde von dem/der Patienten/in, sowie von der Person, die die Auklärung durchgeführt hatte, vor der Einschluss in die Studie unterschrieben. Eine Kopie von der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung wurde der/dem Patienten/in mitgegeben.

10.4.3 Versicherung

Es wurde eine Versicherung für die PatientInnen die an der Studie teilnahmen abgeschlossen.

10.5 Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung

10.5.1 Personen bezogene Schulung

Bevor die Studie gestartet wurde und die PatientInnen eingeschlossen werden konnten, wurde eine Initiierungsvisite abgehalten. Dieses Meeting wurde für das Kernteam der Studie (Prüfarzt/-ärztin, StudienkoordinatorInnen und weiteren Personen, die mit der Organisation und Durchführung der Studie zu tun hatten) abgehalten. Die TeilnehmerInnen wurden auf das Studienprotokoll, studienspezifische Tätigkeiten, das Source Data Form, sowie die Handhabung des GlucoTab[®]-Systems geschult. Darüber hinaus wurden auch alle in die Studie involvierten Personen, die im „Log-of-staff“ eingetragen wurden, auf die für sie relevanten Studientätigkeiten eingeschult. Die Schulungen erfolgten nach den Prinzipien von „good clinical practice“ (GCP). Die Schulungsdokumente wurden im Trial Master File abgelegt.

10.5.2 Monitoring der Studie und Quelldatenüberprüfung

Entsprechend dem Protokoll wurde ein vor Studienstart Monitoring Plan erstellt. Für das Monitoring war eine qualifizierte Person der Abteilung zuständig,

welche sonst nicht in die Durchführung der Studie involviert war. Diese führte in regelmäßigen Abständen Besuche durch und überprüfte die Studiendurchführung. Die Person prüfte unter anderem die Einhaltung des Studienprotokolls, führte eine Quelldatenüberprüfung durch und unterstützte den/die Prüfarzt/-ärztin in seinen studienbezogenen Aktivitäten. Es lag in der Verantwortung des/der Monitors/in während der gesamten Studiendauer die Case Report Forms (CRF) in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren, die Einhaltung des Clinical Investigation Plan (CIP) zu gewährleisten und die Vollständigkeit, Einheitlichkeit und Genauigkeit der eingegebenen Daten zu überprüfen. Die Besuchsintervalle waren abhängig von den Prüfergebnissen des elektronischen CRF (eCRF) und der Rekrutierungsrate, jedoch waren diese nicht länger als 4 Wochen. Visiten bei Studienstart und –ende sowie in bestimmten Intervallen wurde durchgeführt. Der/die Monitor/in erfüllte ihre Aufgaben nach Standard Operating Procedures und erstellte nach jedem Besuch einen ISO 14155-konformen Monitoring Bericht. Die Quelldatenüberprüfung betrug nach Abschluss der Studie 100%.

10.6 Studiendesign

Die Studie wurde als eine offene, nicht-kontrollierte, einarmige, prospektive Pilotstudie konzipiert. Die Studie schloss eine Gesamtzahl von 30 passenden PatientInnen mit T2D oder neu diagnostizierter Hyperglykämie ein, die an der Bettenstation der Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Universität Graz stationär aufgenommen wurden.

10.7 Studienpopulation

Die Studie schloß 30 hospitalisierte weibliche und männliche PatientInnen mit bekanntem T2D oder einer neu diagnostizierten Hyperglykämie, die zuvor mit diätetischen Maßnahmen, OADs, GLP-1-Analoga, Insulin oder einer Kombination der vier oben genannten Therapien behandelt worden waren, ein. Die stationäre Aufnahme konnte aus einem beliebigen medizinischen Grund erfolgt sein. Eine formale Berechnung der Größe der Studienpopulation wurde nicht durchgeführt, da es sich um eine Pilotstudie handelte. Jedoch konnte anhand Vorgängerstudien (ClinDiab-03 EK Nr. 24-510 ex 11/12 und ClinDiab-04 EK-Nr. 25-344ex 12/13) gesehen werden, dass 30 PatientInnen eine ausreichende Anzahl sind, um Trends der glykämischen Exkursionen unter GlucoTab®-Behandlung zu beobachten.

10.7.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien mussten erfüllt werden damit PatientInnen in die Studie eingeschlossen wurden:

- Die Zustimmung der PatientInnen wurde eingeholt, nachdem diese über die Art der Studie aufgeklärt worden waren
- Männliche oder weibliche Personen ab 18 Jahre
- Bekannter T2D (behandelt mit diätetischen Maßnahmen, OADs, GLP-1-Analoga, Insulin oder einer Kombination der vier genannten Therapien) oder eine neu diagnostizierte Hyperglykämie, die eine subkutane Insulintherapie erfordert.

10.7.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien durften nicht vorhanden sein, damit PatientInnen in die Studie eingeschlossen werden konnten:

- T1D oder Gestationsdiabetes
- Jene Krankheitsbilder oder Zustände der PatientInnen, welche nach Angaben des/der Prüfarztes/-ärztin oder behandelnden Arztes/Ärztin, Einfluss auf die Studie oder die Sicherheit der teilnehmenden PatientInnen haben konnten
- Schwangerschaft
- Jede geistige Verfassung, die die PatientInnen unfähig machte, ihre Zustimmung zu geben
- Bekannte oder vermutete Allergie gegen Insulin Glargin oder Insulin Glulisin
- Kontinuierliche parenterale Ernährung
- Teilnahme an einer anderen Studie, die den Softwarealgorithmus beeinflussen konnte

10.8 Studienablauf

10.8.1 Screening

Nach der stationärer Aufnahme an der Bettenstation der Endokrinologie und Diabetologie, der MedUni Graz, erklärte ein Arzt/Ärztin zunächst die Art, den Zweck und die Risiken der Studie und stellte den PatientInnen eine Kopie ihres

Patienteninformationsbogens zur Verfügung. Nachdem die Zustimmung von den PatientInnen gegeben, und die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft worden waren, konnten die weiteren Screeninginformationen eingeholt werden.

Eine Teilnehmernummer wurde in aufsteigender Reihenfolge zugewiesen. Die demographischen Daten (Geburtsdatum, Geschlecht, Ethnizität), Aufnahmediagnosen, Krankengeschichte, Diabetesgeschichte und die häusliche Diabetestherapie der PatientInnen wurden erhoben. Des Weiteren wurden die Körpermaße (Körpergewicht, Körpergröße und BMI), die Vitalzeichen (diastolischer und systolischer Blutdruck, Puls und Körpertemperatur), die Nierenfunktionsparameter und die für die BZ-Einstellung relevante Parameter (HbA1c, Blutglukose-Werte), aus der Patientenakte übernommen und im Source Data Form (SDF) dokumentiert. Bei gebärfähigen Patientinnen wurde ein Harnschwangerschaftstest durchgeführt.

PatientInnen, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Diejenigen PatientInnen, die die Ein- und Ausschlusskriterien beim Screening nicht erfüllt hatten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

10.8.2 Behandlungsperiode

Sollte bei teilnehmenden PatientInnen eine Therapie mit Glinidinen, Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen bestanden haben, wurde diese vor Start der GlucoTab[®] basierter Therapie gestoppt. Eine bestehende Therapie mit Metformin, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Analoga oder DPP-4-Inhibitoren konnte nach Ermessen des/der behandelnden Arztes/Ärztin fortgesetzt werden. Die Insulintherapie wurde nach dem integrierten Softwarealgorithmus des GlucoTab[®]-Systems eingeleitet bzw. angepasst.

Die Insulintherapie erfolgte anhand dem ins GlucoTab[®]-System integrierten Softwarealgorithmus REACTION, der auf einer BBI basiert. Die dabei verwendeten Insuline waren das langwirksame Insulin Glargin U300 und das kurzwirksame Insulin Glulisin. Der Softwarealgorithmus wurde schon zuvor mit Insulin Glargin getestet, und zeigte sich als sichere Möglichkeit zur Dosissteuerung einer Insulintherapie.

Die Insulintagesdosis wurde vom GlucoTab[®]-System einmal täglich für die folgenden 24 Stunden vorgeschlagen. Der Vorschlag beruhte auf den vorherigen Insulindosen und Glukosewerten, dem PatientInnenalter, dem Kreatininwert und der durch den/die Arzt/Ärztin eingegebenen Insulinsensitivität. Das Ziel des GlucoTab[®]-Systems war es, präprandiale BZ-Werte zwischen 100 bis 140 mg/dL zu erreichen. Die Insulintherapie wurde dabei nach den Vorgaben des GlucoTab[®]-Systems mit einer Tagesdosis von 0,5 Einheiten/kg Körpergewicht eingeleitet. Die Hälfte der dabei errechneten Tagesdosis wurde einmal täglich, wenn möglich zu Mittag, als langwirksames Insulin Glargin U300 und die andere Hälfte als kurzwirksames Insulin Glulisin aufgeteilt auf die drei den Hauptmahlzeiten subkutan injiziert. Die Tagesdosis wurde bei über ≥ 70 Jahren und/oder einem Kreatininwert von $\geq 2,0$ mg/dL, auf 0,3 Einheiten/kg Körpergewicht reduziert. Falls bei den PatientInnen schon zuvor eine Insulintherapie bestand, konnte die initiale Insulindosis im GlucoTab[®] auch manuell durch den/die Arzt/Ärztin eingegeben werden. Glukosemessungen mussten vom medizinischen Fachpersonal viermal täglich (vor den mahlzeiten und vor dem Zubettgehen) durchgeführt werden, damit das GlucoTab[®]-System einen Insulintagesdosisvorschlag für die kommenden 24 Stunden vornehmen konnte. BZ-Werte von <180 mg/dL vor dem zu Bett gehen, wurden vom GlucoTab[®]-System nicht korrigiert. Wenn ein/eine Patient/in keine Mahlzeit zu sich nehmen wollte, wurde der Vorschlag für das kurzwirksame Insulin angepasst und lediglich eine bedarfsgerechte Korrekturinsulindosis vorgeschlagen.

Das medizinische Personal auf Station war aus Vorstudien bzw. auch aus der Routineanwendung bereits gut auf das GlucoTab[®]-System geschult, wodurch ein sicherer Umgang gewährleistet war. Die notwendigen BZ-Messungen und die Insulininjektionen wurden vom geschulten Krankenpflegepersonal im Dienst durchgeführt und im GlucoTab[®]-System dokumentiert. Die von GlucoTab[®] vorgeschlagene Insulindosis konnte vom behandelndem Arzt/Ärztin bzw. Pflegepersonal jederzeit überstimmt und geändert und/oder eine zusätzliche BZ-Messung verordnet werden. Die studienbezogenen Tätigkeiten hatten keinen Einfluss auf die routinemäßige Patientenversorgung oder auf die Verweildauer. Zusätzlich wurde während der Behandlungsperiode ein verblindendes subkutaner CGM verwendet, um retrospektiv die glykämischen Exkursionen während der GlucoTab[®]-Behandlung besser verstehen und nachvollziehen zu können.

Die Behandlungsperiode pro Patient/in dauerte maximal so lange, wie diese/r stationär behandelt wurde. Allerdings war die maximale auf 21 Tage nach Studienstart begrenzt. Eine 48-stündige GlucoTab[®]-Behandlungsphase war notwendig, um auswertbare Daten zu erhalten, weswegen PatientInnen mit kürzerer Studiendauer von den Analysen ausgeschlossen wurden.

10.8.3 Abschlussvisite

Die Studienteilnahme endete für die teilnehmenden PatientInnen sobald diese nach Hause, ins Pflegeheim oder zur Rehabilitation entlassen worden waren, auf eine andere Station verlegt worden waren oder während des stationären Aufenthaltes verstorben waren. Bei der Entlassung oder Verlegung auf eine andere Station, wurden die GlucoTab[®]-basierte Therapie beendet und die Diabetestherapie laut dem/der behandelnden Endokrinologen/in adaptiert. Der CGM-Sensor wurde entfernt und die Einstichstelle kontrolliert. Im Weiteren wurden die Sensordaten ausgelesen Die Dokumentation der BZ-Messungen und des GlucoTab[®]-Systems, die Diabetes- und Fieberkurve, sowie das Informationsblatt wurden den Studiendokumenten beigelegt.

10.8.4 Abbruch der Studienteilnahme

In Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki, hatte jede/r Patient/in das Recht, zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen, die Studienteilnahme abzubrechen, ohne Folgen auf ihre/seine künftige medizinische Versorgung von seiten des/der Arztes/Ärztin oder der medizinischen Institution.

Zudem konnte in folgenden Fällen die Studienteilnahme frühzeitig beendet werden:

- Signifikante Protokollverletzung oder fehlende Compliance
- Patient/in verweigerte die Fortsetzung der Studienteilnahme
- Wiederholt falscher Dosisvorschlag, der zu Hypoglykämien führen konnte
- Entscheidung durch den/die Prüfarzt/-ärztin oder den/die behandelnden Arzt/Ärztin, dass die Beendigung der Studie im besten medizinischen Interesse des/der Patienten/ Patientin war
- Andere erklärbare Gründe

Tabelle 1 - Zusammenfassung des Studienablaufes

Visite	1	2	3
Visitenbezeichnung	Screening	Behandlungs- periode	Abschluss- visite
Patienten Informationsblatt	X		
Ein- und Ausschlusskriterien	X		
Demographische Daten	X		
Aufnahmediagnosen	X		
Diagnose des Diabetes	X		
Begleitdiagnosen	X		
Abbruchkriterien		X	
Körpermaße (Körpergewicht, Körpergröße, BMI)	X		
Vitalfunktionen	X		
Schwangerschaftstest	X		
Laborwerte (Kreatinin, HbA1c, Blutzucker)	X		
BZ-Messungen (kapillär)	X	X	
Setzen des Glukosesensors		X	
Kontinuierliches Glukosemonitoring		X	
Entfernung des Glukosesensors			X
Nebenwirkungen		X	
Begleitmedikation		X	
Diabetestherapie	X	X	X
Anwendbarkeit	X	X	X
Ende der Studie			X

11 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde im Statistical Analysis Plan (siehe Statistik Report) vor First-Patient-First-Visit (FPFV) detailliert erklärt und wird hier zusammengefasst dargestellt.

Erst nachdem die ausgefüllten, korrigierten und gesäuberten Daten (CRF) des GlucoTab[®]-Systems zu Verfügung standen, wurden die statistischen Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse der numerischen Parameter wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Mediane \pm interquartile Bereiche dargestellt. Für kategoriale Daten wurden Proportionen verwendet, um die Ergebnisse darzustellen. Wo es möglich war, wurden die Ergebnisse auch graphisch dargestellt.

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Open-Source Softwarepaket R 3.1.2.

11.1 Primäre Analyse

Der mittlere Prozentsatz der BZ-Werte, die im Zielbereich von 70-140 mg/dL gelegen waren wurde in folgender Weise berechnet:

Wenn p_i für den Prozentsatz der BZ-Messungen steht, die im Zielbereich von 70-140 mg/dL vor den Mahlzeiten und beim zu Bett gehen eines i -TeilnehmerIn gemessen wurden, und die nach ≥ 24 Stunden nach Einleitung der Therapie erfolgten, so wurde das unbekannte p_i als $p_i = n_i/N_i * 100$ geschätzt, wobei:

- n_i die Anzahl der BZ-Werte des/der i -Teilnehmers/-in im Bereich von 70-140 mg/dL (beschränkt auf Messungen ≥ 24 Stunden nach Therapiebeginn)
- N_i die Gesamtanzahl aller BZ-Werte des/der i -Teilnehmers/-in (beschränkt auf Messungen ≥ 24 Stunden nach Therapiebeginn)

Um den mittleren Prozentsatz der BZ-Messungen im Zielbereich von 70-140 mg/dL zu ermitteln, wurde der gewichtete Mittelwert des geschätzten p_i , $1 \leq i \leq I$ mit der Gesamtzahl der BZ-Messungen N_i als gewichtet berechnet: $p = 1/N \sum p_i N_i = 1/N \sum n_i$, wo $N = N_1 + \dots + N_I$. Zu beachten war, dass die Gesamtzahl der BZ-Messungen von der Dauer des Aufenthaltes abhängig ist. Um die variierenden Zahlen vorhersehen zu können, wurde der gewichtete Mittelwert zur Berechnung verwendet.

11.2 Sekundäre Analysen

Alle sekundären Parameter wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Die Signifikanz wurde in allen statistischen Berechnungen auf 5% festgelegt.

Die folgenden Frequenzen wurden beschrieben:

- Anzahl der TeilnehmerInnen pro Behandlungstag
- Gesamtanzahl der BZ-Messungen pro Behandlungstag
- Gesamtanzahl der Bolusinsulininjektionen pro Behandlungstag
- Gesamtanzahl der Basalinsulininjektionen pro Behandlungstag

11.3 Gesamtheit der Mittelwerte

Die folgenden Mittelwerte wurden zusammen mit ihrer Standardabweichung, ihrem Standardfehler und ihrem 95%-igen Konfidenzintervall dargestellt:

- Anzahl der BZ-Messungen pro Tag, bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Anzahl der präprandialen Bolusinsulininjektionen (d.h. geplante Bolusinsulininjektionen, die morgens, mittags und abends durchgeführt wurden), bezogen auf
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Anzahl der standardmäßigen Bolusinsulininjektionen pro Tag, bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Anzahl der standardmäßigen Basalinsulininjektionen pro Tag, bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Injizierte Bolusinsulindosis (pro Tag, morgens, mittags, abends und beim zu Bett gehen), bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag

- Berechnete Bolusinsulindosis (pro Tag, morgens, mittags, abends und beim zu Bett gehen), bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Vorgeschlagene Bolusinsulindosis (pro Tag, morgens, mittags, abends und beim zubettgehen), bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Korrektur mit Bolusinsulin durch den Algorithmus (pro Tag, morgens, mittags, abend und beim zubettgehen), bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Korrektur mit Bolusinsulin durch den Benutzer (pro Tag, morgens, mittag, abends und beim zu Bett gehen), bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Injizierte Basalinsulindosis, bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Vorgeschlagene Basalinsulindosis, bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Korrektur der Basalinsulindosis, bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Erstmalige Insulintagesdosis (TDD) pro TeilnehmerIn – wobei eine Auflistung der folgenden Variablen dargestellt wurde:
 - Erstmalige Insulintagesdosis, die vom Benutzer akzeptiert wurde (First TDD)
 - Erstmalig berechnete Insulintagesdosis (First-CalcTDD)
 - Unterschied zwischen der erstmalig akzeptierten und erstmalig berechneten Insulintagesdosis (Delta)
 - Körpergewicht in kg (Weight)

- Erstmalige Insulintagesdosis pro kg Körpergewicht
(FirstTDDperKG = FirstTDD / weight)
- Darüber hinaus, wurden zusammenfassende Statistiken für folgende Variablen dargestellt:
 - FirstTDD
 - FirstTDDperKG
- Länge der Behandlung mit GlucoTab[®]:
 - Datum der Entlassung
 - Beginn der Behandlung mit GlucoTab[®] (Datum)
 - Ende der Behandlung mit GlucoTab[®] (Datum)
 - Datum der Entlassung

Die folgenden Abbildungen wurden zu illustrativen Zwecken dargestellt:

- Abbildung 1: Kombination der folgenden Parameter als Funktion des Behandlungstages
 - Mittlere Anzahl der präprandialen Bolusinsulininjektionen
 - Mittlere Anzahl der Bolusinsulininjektionen
 - Mittlere Anzahl der Basalinsulininjektionen
- Abbildung 2: Kombination der folgenden Parameter als Funktion des Behandlungstages
 - Mittlere injizierte Bolusinsulindosis
 - Mittlere injizierte Basalinsulindosis
- Abbildung 3: Kombination der folgenden Parameter als Funktion des Behandlungstages
 - Mittlere vorgeschlagene Bolusinsulindosis
 - Mittlere Korrektur mit Bolusinsulin durch den Algorithmus
 - Mittlere Korrektur mit Bolusinsulin durch den Benutzer
 - Mittlere injizierte Bolusinsulindosis
- Abbildung 4: Kombination der folgenden Parameter als Funktion des Behandlungstages
 - Mittlere vorgeschlagene Bolusinsulindosis am Morgen
 - Mittlerer Korrekturbolus am Morgen durch den Algorithmus

- Mittlerer Korrekturbolus am Morgen durch den Benutzer
- Mittlere injizierte Bolusinsulindosis am Morgen
- Abbildung 5: Kombination der folgenden Parameter als Funktion des Behandlungstages
 - Mittlere vorgeschlagene Bolusinsulindosis zum Mittagessen
 - Mittlerer Korrekturbolus zum Mittagessen durch den Algorithmus
 - Mittlerer Korrekturbolus zum Mittagessen durch den Benutzer
 - Mittlere injizierte Bolusinsulindosis zum Mittagessen
- Abbildung 6: Kombination der folgenden Parameter als Funktion des Behandlungstages
 - Mittlere vorgeschlagene Bolusinsulindosis am Abend
 - Mittlerer Korrekturbolus am Abend durch den Algorithmus
 - Mittlerer Korrekturbolus am Abend durch den Benutzer
 - Mittlere injizierte Bolusinsulindosis am Abend

Die Mittelwerte wurden dargestellt als Mittelwert \pm Standardfehler

11.4 Sicherheit

11.4.1 Hypoglykämien

- Alle hypoglykämischen Episoden (BZ \leq 70 mg/dL) wurden aufgelistet. BZ-Werte vor der ersten Insulininjektion basierend auf GlucoTab[®]-Empfehlungen wurden von der Analyse ausgeschlossen.

- Jede hypoglykämische Episode wurde einer der folgenden Zeiten zugeordnet:

- Morgen: 04:00 h bis 09:59 h
- Mittag: 10:00 h bis 14:59 h
- Abend: 16:00 h bis 19:59 h
- Zu Bett gehen: 20:00 h bis 23:59 h
- 00:00 – 04:00: 00:00 h bis 03:59 h

- Die Anzahl an hypoglykämischen Episoden welche die Hilfe einer Drittperson notwendig machten, wurde ebenfalls dargestellt.

11.4.2 Anzahl der ausgelassenen Ereignisse

- Anzahl der verpassten bzw. nicht durchgeführten BZ-Messungen pro Tag. Dabei wurde angenommen, dass an jedem Behandlungstag (ausgenommen den ersten und letzten Behandlungstag) 4 BZ-Messungen durchgeführt werden mussten und zwar: vor dem Frühstück, dem Mittagessen, dem Abendessen und beim zu Bett gehen.

- Verpasste bzw. nicht durchgeführte Insulininjektionen. Die folgenden Gesamtzahlen und Prozentsätze wurden dargestellt:

- Zeitpunkte (morgens, mittags, abends und beim zu Bett gehen) bei denen eine Bolusinjektion erforderlich ist (N)
- Zeitpunkte, bei denen eine Bolusinjektion durchgeführt wurde (N und %)
- Zeitpunkte (morgens, mittags, abends und beim zu Bett gehen) bei denen eine Basalinjektion erforderlich ist (N)
- Zeitpunkte bei denen eine Basalinjektion durchgeführt wurde (N und %)
- Anzahl der zusätzlich benötigten BZ-Messungen
- Anzahl und Gründe für nicht durchgeführte Insulininjektionen pro Tag

11.4.3 Relevante Begleitmedikation

- Kortikosteroide
- Parenterale Ernährung
- Orale Antidiabetika

11.4.4 Adverse events

- Eine Auflistung aller unerwünschten Ereignisse wurde erstellt. Alle unerwünschten Ereignisse wurden dabei nach ihrem Schweregrad klassifiziert.

11.5 Effizienz

Die folgenden Mittelwerte wurden mit ihrer Standardabweichung, ihrem Standardfehler und ihrem 95% Konfidenzintervall dargestellt:

- Mittlerer täglicher BZ, berechnet anhand der BZ-Werte vor den Mahlzeiten und vor dem zu Bett gehen, bezogen auf:

- Alle Behandlungstage
- Pro Behandlungstag
- Mittlerer BZ vor dem Frühstück, bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Mittlerer BZ vor dem Mittagessen, bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Mittlerer BZ vor dem Abendessen, bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Mittlerer BZ vor dem zu Bett gehen, bezogen auf:
 - Alle Behandlungstage
 - Pro Behandlungstag
- Mittlerer BZ vor Start der GlucoTab[®]-Therapie

Zusätzlich wurden folgende Mittelwerte dargestellt, gewichtet nach dem Patiententag:

- Mittlerer täglicher BZ, berechnet anhand der BZ-Werte vor den Mahlzeiten und vor dem zu Bett gehen
- Mittlerer BZ vor dem Frühstück
- Mittlerer BZ vor dem Mittagessen
- Mittlerer BZ vor dem Abendessen
- Mittlerer BZ vor dem zu Bett gehen

Anzahl und Prozentsatz der BZ-Messungen in den folgenden Messbereichen wurden dargestellt (gesamt und pro Behandlungstag):

- 0 - <40 mg/dL
- 40 - <60 mg/dL
- 60 - <70 mg/dL
- 70 - <100 mg/dL
- 100 - 140 mg/dL
- >140 - <180 mg/dL
- 180 - <300 mg/dL

- ≥ 300 mg/dL

Die folgenden Abbildungen wurden zu illustrativen Zwecken dargestellt:

- Abbildung 1: mittlerer täglicher BZ als Funktion des Behandlungstages
- Abbildung 2: mittlerer BZ vor dem Frühstück als Funktion des Behandlungstages
- Abbildung 3: mittlerer BZ vor dem Mittagessen als Funktion des Behandlungstages
- Abbildung 4: mittlerer BZ vor dem Abendessen als Funktion des Behandlungstages
- Abbildung 5: mittlerer BZ vor dem zu Bett gehen als Funktion des Behandlungstages
- Abbildung 6: Prozentsatz der BZ-Messungen in den oben genannten Bereichen als Funktion des Behandlungstages

Die Mittelwerte wurden dargestellt als Mittelwert \pm Standardfehler

11.5.1 CGM-Daten

Dauer/Zeit und Prozentsatz der Glukosemessungen (CGM) in den folgenden Messbereichen:

- 40 - <70 mg/dL
- 70 - <100 mg/dL
- 100 - 140 mg/dL
- >140 - <180 mg/dL
- 180 - <300 mg/dL
- 300 - 400 mg/dL

11.5.2 Glykämische Variabilität

- Die glykämische Variabilität wurde als Standardabweichung (SD), Inter-Quartile Range (IQR) und als Variationskoeffizient (CV) für die gesamte Behandlungsperiode ausgedrückt.

- Gesamtvariabilität innerhalb des Datensatzes (alle PatientInnen und alle Behandlungstage):

- SD von CGM-Datenpunkten

- $IQR = 75\% \text{ Quartile} - 25\% \text{ Quartile}$
 - $CV = (SD / \text{Mittelwert}) * 100\%$
- Glykämische Variabilität pro Behandlungstag: Um in die Analyse einbezogen zu werden, mussten mindestens 70% der CGM-Messungen pro Tag zur Verfügung stehen. Die folgenden Parameter wurden pro Behandlungstag abgeleitet:
- SD von CGM-Datenpunkten
 - $IQR = 75\% \text{ Quartile} - 25\% \text{ Quartile}$
 - $CV = (SD / \text{Mittelwert}) * 100\%$
- Für die Berechnung der folgenden Abbildungen mussten zumindest zwei geeignete Tage der CGM-Messungen (mindestens 70% der verfügbaren CGM-Werte) pro TeilnehmerIn zur Verfügung stehen. Erster und letzter voller Behandlungstag:
- Abbildung 1: täglicher Glukoseverlauf für alle PatientInnen über die gesamte Behandlungsperiode, wie er mit dem CGM und den Kapillarblutmessungen erhoben wurde. Median, 25% / 75% Quartile und 10% / 90% Quantile wurden über das 24 h Intervall angezeigt.
 - Abbildung 2: täglicher Glukoseverlauf für alle PatientInnen des ersten vollständigen Behandlungstages, wie er mit dem CGM und den Kapillarblutmessungen erhoben wurde. Median, 25% / 75% Quartile und 10% / 90% Quantile wurden über das 24 h Intervall angezeigt.
 - Abbildung 3: täglicher Glukoseverlauf für alle PatientInnen des letzten vollständigen Behandlungstages, welcher mit dem CGM und den Kapillarblutmessungen erhoben wurde. Median, 25% / 75% Quartile und 10% / 90% Quantile wurden über das 24 h Intervall angezeigt.

11.6 Anwendbarkeit

Die folgenden Zahlen und Prozentsätze wurden folgendermaßen beschrieben:

- Basalinsulindosis: Korrekturdosis durch den Benutzer
- Bolusinsulindosis (gesamt): Korrekturdosis durch den Benutzer
- Bolusinsulindosis (morgens): Korrekturdosis durch den Benutzer

- Bolusinsulindosis (mittags): Korrekturdosis durch den Benutzer
 - Bolusinsulindosis (abends): Korrekturdosis durch den Benutzer
 - Bolusinsulindosis (beim zu Bett gehen): Korrekturdosis durch den Benutzer
- Alle Zahlen werden als „gesamt“ und „pro Behandlungstag“ dargestellt.

Die folgenden Abbildungen wurden zu illustrativen Zwecken dargestellt:

- Abbildung 1: Prozentsatz der Korrekturen des Basalinsulins (y-Achse) als Funktion des Behandlungstages (x-Achse)
- Abbildung 2: Prozentsatz der Korrekturen des Bolusinsulin durch den Benutzer (y-Achse) als Funktion des Behandlungstages (x-Achse)
- Abbildung 3: Prozentsatz der morgendlichen Korrekturen des Bolusinsulins durch den Benutzer (y-Achse) als Funktion des Behandlungstages (x-Achse)
- Abbildung 4: Prozentsatz der mittäglichen Korrekturen des Bolusinsulins durch den Benutzer (y-Achse) als Funktion des Behandlungstages (x-Achse)
- Abbildung 5: Prozentsatz der abendlichen Korrekturen des Bolusinsulins durch den Benutzer (y-Achse) als Funktion des Behandlungstages (x-Achse)
- Abbildung 6: Prozentsatz der Korrekturen beim zu Bett gehen des Bolusinsulins durch den Benutzer (y-Achse) als Funktion des Behandlungstages (x-Achse)

Die Werte der folgenden Insulinkorrekturen wurden folgendermaßen beschrieben:

- Korrekturen der Basalinsulindosis durch den Benutzer
- Korrekturen der Bolusinsulindosis durch den Benutzer
- Korrektur der Insulintagesdosis durch den Benutzer

11.7 Methoden zur Handhabung mit fehlenden Daten, Ausreißern, Noncompliance und Abbruch

Alle Analysen wurden auf Intention-to-treat Basis durchgeführt.

12 Sicherheitsaspekt

12.1 Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte gerätebezogene Ereignisse

Adverse events (AE, unerwünschte Ereignisse) sind definiert als jene unerwünschten Ereignisse, die bei einem/einer StudienteilnehmerIn während der klinischen Studie auftreten, unabhängig davon, ob diese im Zusammenhang mit den studienbezogenen Tätigkeiten stehen. Ein Adverse device effect (ADE) ist ein AE welches, möglich oder wahrscheinlich, im Zusammenhang mit der Verwendung eines medizinischen Gerätes steht. Es wurden alle AEs und ADEs dokumentiert, die von dem/der StudienteilnehmerIn, dem/der Prüfarzt/-ärztin oder dem medizinischen Personal beobachtet/erfasst worden waren.

Hypoglykämische Episoden, die keine Hilfe von Drittpersonen bedurften, wurden nicht als AE dokumentiert, da diese als Teil der Studienmassnahmen dokumentiert werden.

Hyperglykämische Episoden werden im CRF dokumentiert, allerdings nicht als AEs.

12.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte gerätebezogene Ereignisse

Ein schwerwiegendes Adverse Event (SAE) ist ein unerwünschtes medizinisches Ereignis oder eine Nebenwirkung, die:

- bei jeder Dosis zum Tode führt
- lebensbedrohlich ist (zum Zeitpunkt des Ereignisses)
- eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordert
- zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung oder Unfähigkeit führt
- zu einer angeborenen Anomalie oder Geburtsfehler führt
- die Sicherheit der StudienteilnehmerInnen beeinträchtigen könnte

Ein schwerwiegendes Adverse Device Effect (SADE) ist ein SAE welches:

- eine mögliche oder wahrscheinliche Verbindung zum untersuchten medizinischen Gerät zeigt UND

- in einem oder mehreren Kriterien resultieren die ein SAE definiert ODER
- die zu einem oder mehreren Kriterien eines SAEs geführt haben
 - wenn keine geeigneten Maßnahmen ergriffen wurden ODER
 - wenn Interventionen durchgeführt wurden ODER
 - wenn die Umstände unglücklich waren

Die SADEs werden noch auf die erwarteten (anticipated) SADEs (ASADE) und unerwarteten (unexcepted) SADEs (USADE) unterteilt.

Alle SAEs und SADEs wurden entsprechend dokumentiert.

12.3 Follow-up der AEs und ADEs

Die unerwünschten Ereignisse wurden im Laufe der klinischen Studie verfolgt.

13 Datenmanagement (A8 nach ISO 14155)

Der/die Prüfarzt/-ärztin musste die Richtigkeit, Vollständigkeit, Lesbarkeit und Aktualität der gegebenen Daten aus dem GlucoTab[®], den eCRFs und weiteren erforderlichen Dokumenten sicherstellen. Jede Änderung und Korrektur musste datiert, paraphiert und falls erforderlich erklärt werden. Dabei durfte die ursprüngliche Eintragung nicht verdeckt werden. Dies galt sowohl für schriftliche als auch elektronisch ausgebesserte Daten.

Daten die im eCRF eingetragen und aus Quelldokumenten abgeleitet wurden wurden auf Übereinstimmung mit den Quelldokumenten überprüft bzw. etwaige Diskrepanzen wurden erläutert. OpenClinica wurde als eCRF verwendet,

13.1 Datenerfassung

Die während der Studie erhobenen Daten wurden im GlucoTab[®]-System, in den SDFs und den eCRFs aufgezeichnet. Die Daten im eCRF wurden anonymisiert (d.h. nicht personenbezogen) aufgezeichnet um die Privatsphäre der betroffenen PatientInnen zu schützen.

Die Zuordnung der Teilnehmernummern erfolgte folgendermaßen:

- Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie: E-101, E-102, etc.

13.2 Quelldokumentation

Der/die Prüfarzt/-ärztin musste Aufzeichnungen zu allen Studienvisiten der einzelnen StudienteilnehmerInnen führen, wobei sichergestellt wurde, dass alle relevanten studienbezogenen Informationen enthalten wurden.

13.3 Archiv

Alle studienrelevanten Daten werden für die gesetzlich vorgeschriebene Dauer der Archivierung sicher aufbewahrt.

Der Datenexport in Form eines PDF generiert aus dem GlucoTab[®]-System wurde in den SDFs und Krankengeschichten jedes/r Patienten/in abgelegt.

Der/die Prüfarzt/-ärztin muss die wesentlichen Studienunterlagen gemäß § 8 ICH GCP und nach den geltenden gesetzlichen Vorschriften aufbewahren.

14 Ergebnisse

14.1 Allgemeine Informationen

14.1.1 Dauer der Studie

Tabelle 2 - Meilensteine der Studie

Meilensteine	Datum
FPFV (first patient first visit)	22.06.2016
LPLV (last patient last visit)	12.10.2016
Database Release Meeting	05.12.2016
Database lock	04.12.2016 (Database lock für die finale Analyse basierend auf 30 PatientInnen)
Studie zwischenzeitlich unterbrochen	n.a.
Studie gestoppt (abgebrochen)	n.a.

14.1.2 StudienteilnehmerInnen

Die Daten der Patientenrekrutierung sind in folgender Tabelle 3 zusammengefasst:

Tabelle 3 - Übersichtstabelle der PatientInnenrekrutierung

	Anzahl der PatientInnen an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Start der Rekrutierung	15.06.2016
FPFV	22.06.2016
Screening	30
Eingeschlossen	30
Studie beendet - Insgesamt	30
Normales Studienende	30
Abbruch	0
LPLV	12.10.2016

14.1.3 Demographische Daten der Studienpopulation

Die erhobenen demographischen Daten der StudienteilnehmerInnen sind in Tabelle 4 zusammengefasst:

Tabelle 4 - Übersichtstabelle der demographischen Daten

Parameter	Wert
n (Anzahl der StudienteilnehmerInnen)	30
Geschlecht, f/m (n)	12/18
Alter (Jahre)	67.3 ± 11.1
BMI (kg/m ²)	31.8 ± 5.6
Körpergewicht (kg)	92.5 ± 22.2
Körpergröße (cm)	170.0 ± 11.8
Ethnizität: Kaukasisch/Afrikanisch/Asiatisch	28/1/1
Serumkreatinin (mg/dL)	1.3 ± 0.5
HbA1c (mmol/mol)	78.7 ± 26.1
Diabetesdauer (Jahre)	14.2 ± 11.2
Herzfrequenz (Schläge/min)	79.6 ± 15.2
Blutdruck systolisch/diastolisch (mmHg)	136 ± 18 / 79 ± 11
Körpertemperatur (°C)	36.7 ± 0.7
Dauer der Studienteilnahme (Tage)	8.5 ± 4.5
Diabetestherapie n (%)	
Nur diätetisch	2 (6.7%)
Nur OAD	7 (23.3%)
Nur GLP1	0 (0.0%)
Nur Insulin	8 (26.7%)
OAD und GLP1	1 (3.3%)
Insulin und OAD	10 (33.3%)
GLP1 und Insulin	2 (6.7%)
OAD und GLP1 und Insulin	0 (0.0%)
Aufnahmeart (%)	
geplant	3.3
akut	96.7
Aufnahmediagnose (%)	
Hämatologische Erkrankung	0.0
Gastrointestinale Erkrankung	10.0
Endokrinologische Erkrankung	50.0
Lungenerkrankung	3.3
Herz-Kreislauf-Erkrankung	30.0
Neurologische Erkrankung	0.0

Psychische Erkrankung	0.0
Infektionserkrankungen	6.7
Nierenerkrankung	0.0
Urogenitale Erkrankung	0.0
Hauterkrankung	0.0
Erkrankung des Muskel-Skelett-Systems	0.0
Verletzungen, andere Folgen äußerer Ursachen	0.0
Neubildungen	0.0
Hals-, Nasen-, Ohrenerkrankungen	0.0
Andere	0.0
Begleitdiagnosen (%)	
Hämatologische Erkrankung	3.3
Gastrointestinale Erkrankung	30.0
Endokrinologische Erkrankung	96.7
Lungenerkrankung	10.0
Herz-Kreislauf-Erkrankung	93.3
Neurologische Erkrankung	30.0
Psychische Erkrankung	6.7
Infektionserkrankungen	20.0
Nierenerkrankung	37.7
Urogenitale Erkrankung	16.7
Hauterkrankung	6.7
Erkrankung des Muskel-Skelett-Systems	16.7
Verletzungen, andere Folgen äußerer Ursachen	16.7
Neubildungen	0
Hals-, Nasen-, Ohrenerkrankungen	3.3
Andere	6.7

Die Anzahl der PatientInnen die eine Vortherapie mit Insulin gehabt haben, war relativ hoch im Vergleich zu schon veröffentlichten Studien [48, 49, 66].

14.1.4 Abweichungen vom Clinical Investigation Plan

Es gab keine Protokollabweichungen. Ebenfalls wurden keine Änderungen bzw. Ergänzungen (Amendments) für die Studie eingereicht.

14.2 Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen (Adverse Events)

14.2.1 Übersicht der Advers Events

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 5) zeigt eine zusammenfassende Übersicht der unerwünschten Ereignisse (AE, ADE, SAE, SADE), die während der Studie auftraten.

Tabelle 5 - Übersicht und Einteilung der Adverse Events

Adverse Events	Nicht Geräte-bezogen	Geräte-bezogen		Gesamt
Nicht schwerwiegend	AE	ADE		AE + ADE
	31	1		32
Schwerwiegend	SAE	SADE		SAE + SADE
	0	0		0
		ASADE (erwartet)	USADE (unerwartet)	
		0	0	

14.2.2 Adverse Events und Adverse device-related Events

Tabelle 6 - Übersicht der unerwünschten Ereignisse

AE Nr. ID	Teilnehmer	Datum des Ereignisses	Diagnose	Schweregrad	Geräte bezogen	ADE	ASADE	Genesung	Therapie	Maßnahmen
1	E-103	29.06.2016	Harnwegsinfekt	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Antibiotische Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
2	E-103	30.06.2013	Postoperatives intraabdominelles organisiertes Hämatom	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	nicht geheilt	Keine spezifische Therapie. Diagnose wurde anhand einer CT Untersuchung gestellt	nicht aus der Studie ausgeschlossen
3	E-103	30.06.2016	Verdickung der Darmwand	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	nicht geheilt	Keine spezifische Therapie. Diagnose wurde anhand eines CT-Abdomen gestellt. Malignität und Entzündung konnten durch eine Koloskopie ausgeschlossen werden.	nicht aus der Studie ausgeschlossen
4	E-103	04.07.2016	3 Polypen im Dickdarm	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Endoskopische Polypektomie während der durchgeführten Koloskopie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
5	E-103	30.06.2016	Nierenzyste links	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	nicht geheilt	Keine spezifische Therapie. Diagnose wurde anhand eines CT-Abdomen gestellt	nicht aus der Studie ausgeschlossen

AE Nr. ID	Teilnehmer	Datum des Ereignisses	Diagnose	Schweregrad	Geräte bezogen	ADE	ASADE	Genesung	Therapie	Maßnahmen
6	E-104	27.06.2016	Balanitis bei Candidainfektion	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Antimykotische Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
7	E-104	25.06.2016	Erhöhung der Leberenzyme und Fettleber	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	nicht geheilt	Keine spezifische Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
8	E-104	28.06.2016	Cerumen obturans im rechten Ohr	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Äußerer Gehörgang gespült wobei das Cerumen entfernt wurde	nicht aus der Studie ausgeschlossen
9	E-104	04.07.2016	Periphere arterielle Verschlusskrankheit der linken A. Poplitea und der linken A. Iliaca communis	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	nicht geheilt	Stentimplantation geplant, derzeitige Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS)	nicht aus der Studie ausgeschlossen
10	E-104	28.06.2016	Hypotonie	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Pausieren der antihypertensiven Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
11	E-104	01.07.2016	Diabetisches Fußsyndrom	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	nicht geheilt	Antibiotische Therapie angepasst, elektiver chirurgischer Eingriff geplant	nicht aus der Studie ausgeschlossen
12	E-105	04.07.2016	Durchfall (Metformin assoziiert)	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Metformindosis wurde reduziert und SGLT-2 Hemmer eingeleitet	nicht aus der Studie ausgeschlossen

AE Nr. ID	Teilnehmer	Datum des Ereignisses	Diagnose	Schweregrad	Geräte bezogen	ADE	ASADE	Genesung	Therapie	Maßnahmen
13	E-105	01.07.2016	Diabetische Neuropathie (schmerzhaft)	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	in Abheilung	Einleitung von Duloxetin	nicht aus der Studie ausgeschlossen
14	E-108	02.07.2016	Verschlechterung der Niereninsuffizienz	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	in Abheilung	OAD wurden abgesetzt	nicht aus der Studie ausgeschlossen
15	E-109	07.07.2016	Cholelithiasis	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	nicht geheilt	Keine spezifische Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
16	E-113	29.07.2016	Kollaps	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	In der Sonographie zeigte sich ein 50% Verschluss der rechten A. carotis – ASS wurde eingeleitet. Der Patient wünscht keine weitere Abklärung.	nicht aus der Studie ausgeschlossen
17	E-114	16.08.2016	Akutes Auftreten von Kopfschmerzen	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Ein Schädel- CT zeigte keine cerebralen Pathologien. Keine spezifische Therapie.	nicht aus der Studie ausgeschlossen
18	E-115	16.08.2016	Harnwegsinfekt	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Antibiotische Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
19	E-115	19.08.2016	Nasenbeinfraktur	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	in Abheilung	Kryotherapie, Schmerzmedikation, Schnäuzverbot	nicht aus der Studie ausgeschlossen

AE Nr.	Teilnehmer ID	Datum des Ereignisses	Diagnose	Schweregrad	Geräte bezogen	ADE	ASADE	Genesung	Therapie	Maßnahmen
20	E-116	19.08.2016	Ileus/Subileus bei begleitender Pankreatitis	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Schmerzmedikation, Nahrungskarenz	nicht aus der Studie ausgeschlossen
21	E-116	22.08.2016	Antibiotika-induzierter Hautausschlag	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Antibiotische Therapie gewechselt, lokale Therapie mit Kortikosteroid-Gel eingeleitet	nicht aus der Studie ausgeschlossen
22	E-120	02.09.2016	Hypokaliämie	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Kaliumsubstitution	nicht aus der Studie ausgeschlossen
23	E-121	08.09.2016	Lumbaler Bandscheibenprolaps	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	nicht geheilt	Keine spezifische Therapie. Physiotherapie wurde empfohlen.	nicht aus der Studie ausgeschlossen
24	E-122	08.09.2016	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Versuch der Revaskularisation der Unterschenkelarterien (erfolgslos). Abwartende Haltung empfohlen.	nicht aus der Studie ausgeschlossen
25	E-123	11.09.2016	Hypoglykämie (36mg/dL) mit Sturz	moderat	wahrscheinlich	wahrscheinlich	nein	geheilt	Glukoseinfusion und Reduktion der Insulindosis.	nicht aus der Studie ausgeschlossen
26	E-124	19.09.2016	Koronare Herzkrankheit (2 Gefäße)	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	nicht geheilt	Konservative Therapie mit Einleitung von ASS empfohlen.	nicht aus der Studie ausgeschlossen

AE Nr.	Teilnehmer ID	Datum des Ereignisses	Diagnose	Schweregrad	Geräte bezogen	ADE	ASADE	Genesung	Therapie	Maßnahmen
27	E-125	15.09.2016	Gastroenteritis	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Keine spezifische Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
28	E-126	22.09.2016	Subakuter Schlaganfall (Pons-Gebiet)	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	in Abheilung	Keine spezifische Therapie. Fortsetzung der oralen Antikoagulation.	nicht aus der Studie ausgeschlossen
29	E-128	20.09.2016	Vaginitis bei Candida-Infektion	mild	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	in Abheilung	Antimykotische Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
30	E-130	07.10.2016	Harnwegsinfekt	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	geheilt	Antibiotische Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
31	E-130	04.10.2016	Papillenödem	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	in Abheilung	Keine spezifische Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen
32	E-130	03.10.2016	Koronare Herzkrankheit (1 Gefäß)	moderat	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	nein	nicht geheilt	Konservative Therapie	nicht aus der Studie ausgeschlossen

14.2.3 SAE und ASADE/USADE

Es gab kein SAE und/oder ASADE/USADE während der Studie.

14.2.4 Zusammenfassung der Gerätefehler und Anomalien

Es gab keine Gerätefehlfunktionen während der Studie.

14.3 Effizienz

14.3.1 Primärer Endpunkt

Der mittlere Prozentsatz der BZ-Werte im Zielbereich (70 – 140 mg/dL), ab 24 Stunden bestehender GlucoTab[®]-Therapie betrug $51,5 \pm 26,2\%$. Bei dieser Auswertung wird die Initialisierungsphase (<24h GlucoTab[®]-Therapie) ausgeschlossen, und entspricht daher am ehesten der tatsächlichen Behandlung mit dem Algorithmus.

14.3.2 Sekundäre Endpunkte

14.3.2.1 Mittlere Blutzuckerwerte je Tageszeit

Tabelle 7 - Übersichtstabelle der mittleren BZ-Werte (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Zeitpunkt	Anzahl der TeilnehmerInnen	Blutglukose (mg/dL)
Mittlere Blutglukose (gesamt)	30	$154 \pm 26,7$
Vor dem Frühstück	30	$143 \pm 30,1$
Vor dem Mittagessen	30	$170 \pm 42,7$
Vor dem Abendessen	30	$156 \pm 30,0$
Beim zu Bett gehen	30	$146 \pm 29,1$
Mittlere Blutglukose bei Aufnahme	22	$189 \pm 57,1$

Der mittlere Glukosewert gewichtet nach der Anzahl der Studientage lag bei $151 \pm 26,1$ mg/dL.

14.3.2.2 Mittlere Blutglukose pro Behandlungstag

Ab dem vierten Behandlungstag näherten sich die BZ-Werte dem Zielbereich von 140 mg/dL.

Die gemessenen BZ-Werte vor dem Frühstück und beim zu Bett gehen waren etwas niedriger als die Durchschnittswerte. Im Gegensatz dazu lagen die BZ-Werte vor dem Mittagessen etwas höher.

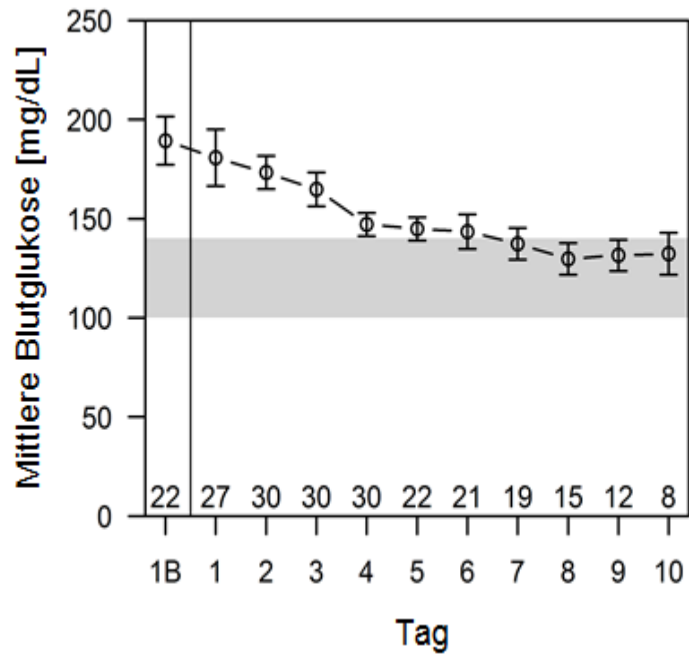
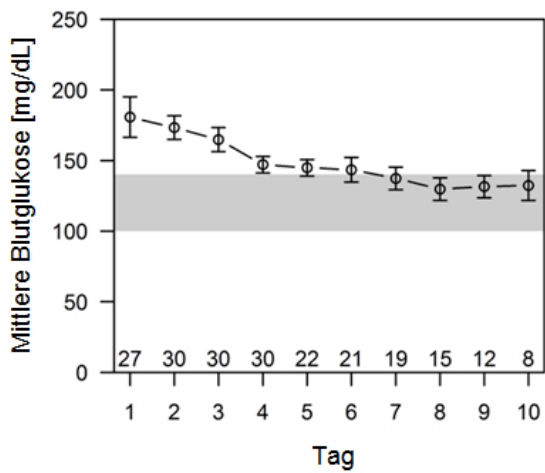
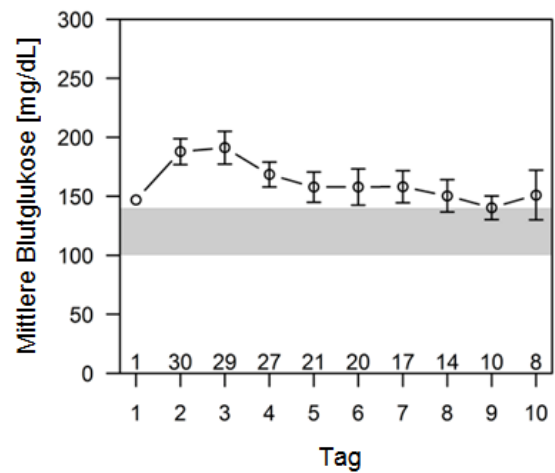


Abbildung 3 - Mittlere Blutglukose als Funktion des Behandlungstages
(über den gesamten Tag)

Tag '1B' bezieht sich auf die mittleren Baseline-BZ-Werte vor dem ersten Studientag
die Zahlen oberhalb der X-Achse beziehen sich auf die Patientenzahl
die Zahlen unterhalb der X-Achse beziehen sich auf die Behandlungstage



Vor dem Frühstück



Vor dem Mittagessen

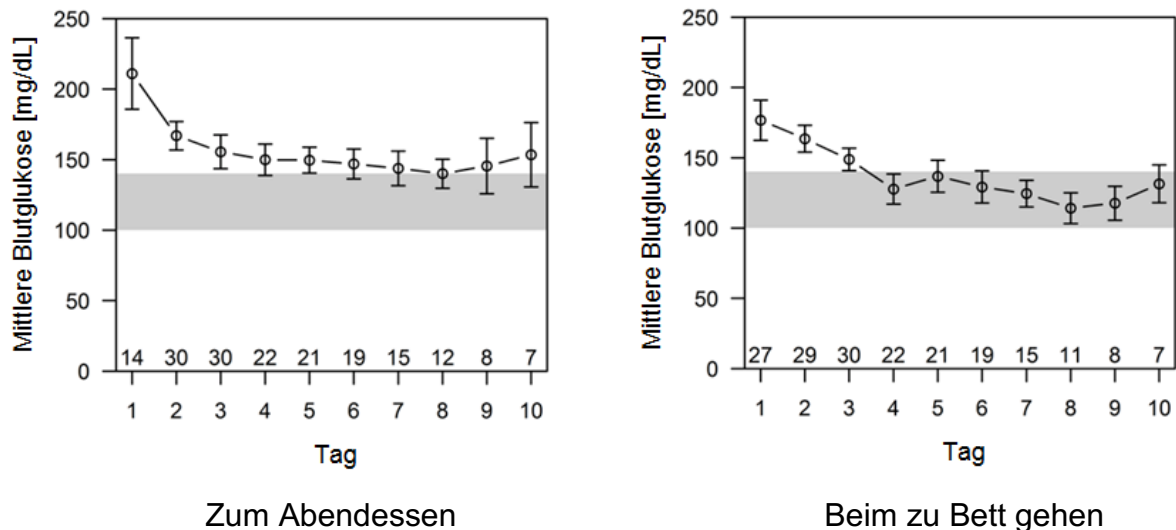


Abbildung 4 - Mittlere Blutglukose als Funktion des Behandlungstages (zu den 4 angegebenen Tageszeitpunkten)

14.3.2.3 BZ-Werte in verschiedenen Bereichen

76,4% aller gemessenen BZ-Werte lagen im Bereich von 70 – 180 mg/dL. 22,7 % aller BZ-Werte lag über 180 mg/dl und nur 0,9% der BZ-Werte lagen unter 70 mg/dL.

Die genaue Anzahl und der Prozentsatz aller durchgeführten Messungen sind in Tabelle 8 zusammengefasst und in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 8 - Anzahl und Prozentsatz der gemessenen BZ-Werte im angegebenen Messbereich

BZ-Messbereich	Anzahl der Messungen	Prozentsatz der Messungen
>0 mg/dL	894	100%
0-<40 mg/dL	1	0,1%
40-<60 mg/dL	3	0,3%
40-<70 mg/dL	7	0,8%
70-<100 mg/dL	123	13,8%
100-140 mg/dL	337	37,7%
>140-<180 mg/dL	223	24,9%
180-<300 mg/dL	188	21,0%
>=300 mg/dL	15	1,7%

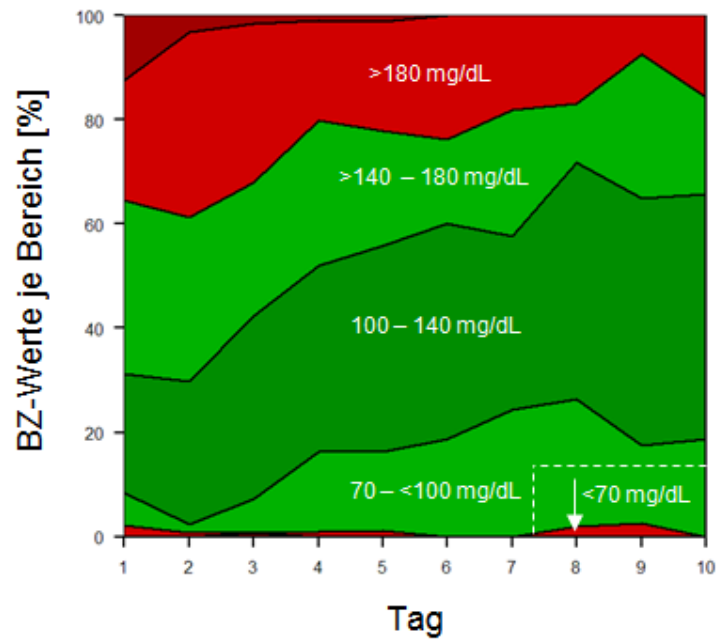


Abbildung 5 - Prozentsatz der gemessenen BZ-Werte, die in den verschiedenen Messbereichen gelegen sind als Funktion des Behandlungstages (alle Werte)

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich, wenn sich die Analyse nur auf die BZ-Werte beschränkt, die präprandial und beim zu Bett gehen gemessen wurden (Abbildung 1Abbildung 6).

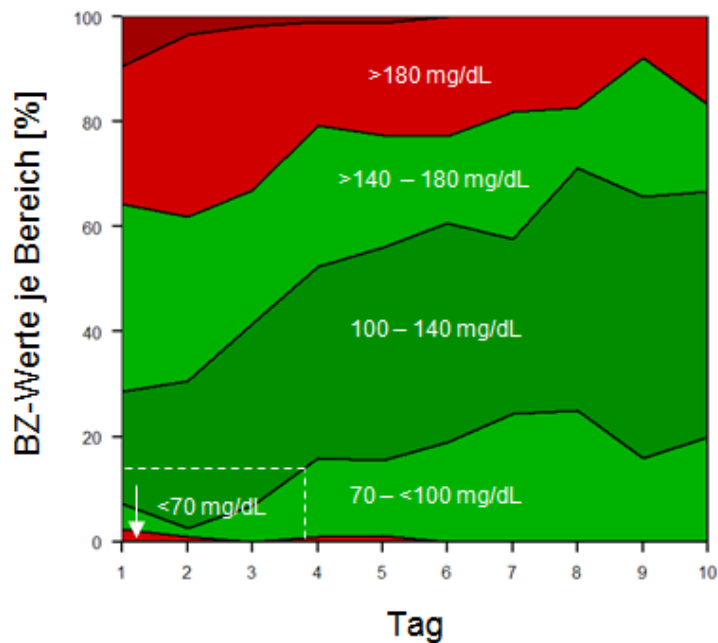


Abbildung 6 - Prozentsatz der gemessenen BZ-Werte, die in den verschiedenen Messbereichen gelegen sind als Funktion des Behandlungstages

(die Darstellung beinhaltet nur die Messungen, die präprandial und beim zu Bett gehen durchgeführt worden)

14.3.2.4 Dauer und Prozentsatz der Glukosewerte in verschiedenen Messbereichen

Neben der POCT-Messung wurde auch eine Analyse basierend auf den kontinuierlichen Glukosewerten (CGM) durchgeführt. 80,2 % der Behandlungszeit mit GlucoTab[®] lagen die CGM-Werte im Bereich von 70 – 180 mg/dL. Umso mehr wurde gezeigt das 42 % der Behandlungszeit die Glukosewerte im Messbereich von 100 – 140 mg/dl lagen. Dies stimmt sehr gut mit den Ergebnissen des primären Endpunktes (51,5 % der POCT-Werte im selben Bereich) überein.

Die Daten je Glukosebereich wurden in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9 - Prozentuelle Zeit je Messbereich

Messbereich	Prozentsatz
<50 mg/dL	0,15 %
<60 mg/dL	0,35 %
<70 mg/dL	0,77 %
100-140 mg/dL	41,98 %
70-180 mg/dL	80,20 %
180-300 mg/dL	17,52 %
>300 mg/dL	1,51 %

In die CGM-Auswertung wurden nur Datensätze mit geeigneten Behandlungstagen eingeschlossen. Als geeigneter Behandlungstag sind jene Tage mit größer oder gleich 70% zur Verfügung stehenden CGM-Datenpunkten definiert. Somit konnten 29 von den initial eingeschlossenen 30 PatientInnen in dieser Analyse berücksichtigt werden. Dies führte zu insgesamt 49.846 auswertbaren CGM-Werten, die in die Analyse einbezogen wurden.

Eine zusammenfassende Darstellung wird in Abbildung 7 gezeigt.

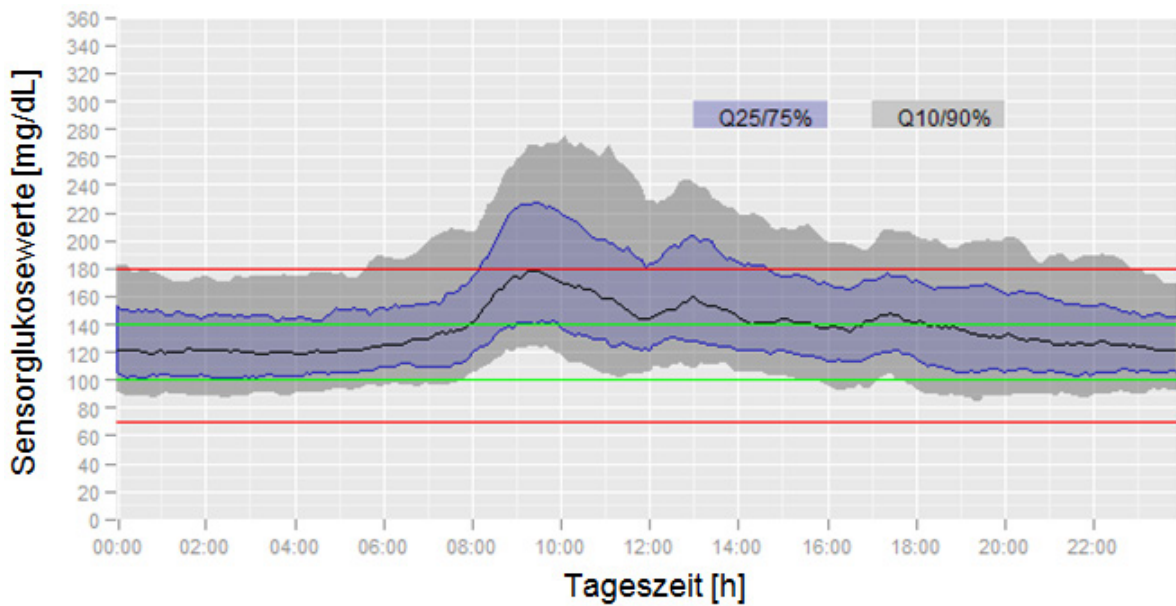


Abbildung 7 - Mittlere Sensorglukosekurve über die gesamte Studie bezogen auf die auswertbaren PatientInnen (n=29)

Interquartils- Bereiche (violett): Q 25/75 %
 10 und 90 %-ige Perzentilen (grau): Q 10/90 %

14.4 Sicherheit

14.4.1 Hypoglykämien

Die gemessenen BZ-Werte je Messbereich sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Daraus ist ersichtlich, dass es zu einer schweren Hypoglykämie unter 40 mg/dl kam.

Tabelle 10 - Hypoglykämische Ereignisse im Rahmen der GlucoTab_U300-Studie im Vergleich zu ähnlichen "best practice" Studien

Studie	GlucoTab_U300 GlucoTab®	Neubauer, GlucoTab® (2015) [55]	Umpierrez, Smiley (2013) [49]	Umpierrez, Gianchandani (2013) [66]	Umpierrez (2011) [48]	Umpierrez (2007) [47]
Aufnahmetherapie						
Insulin allein (%)	26,7	56	14	21*	19	0
Insulin + OAD (%)	40	24	6	17*	9	0
Diabetesdauer (Jahre)	16,4	14	10	8	6	-
Patientenanzahl(n)	30	99	144	26	104	65
BZ-Werte (%)						
<70 mg/dL	0,9	1,9	1,7	0,9	2,0	-
<60 mg/dL	0,4	0,5	0,7	0,0	0,8	0,4
<40 mg/dL	0,1	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0

*niedrig dosierte Insulintherapie: $\leq 0,4$ IE/kg KG/Tag

Insgesamt war das Risiko des Auftretens einer Hypoglykämie im Rahmen unserer Studie gering. Zusammenfassend gab es bei 5 PatientInnen 8 hypoglykämische Episoden mit einem BZ-Wert von unter 70 mg/dL. Bei einem Patienten lag der gemessene BZ-Wert dabei unter 40 mg/dL. Es gab drei hypoglykämische Episoden (0,3%) im Bereich von 40 bis <60 mg/dL die in zwei verschiedenen PatientInnen und vier hypoglykämische Episoden (0,45%) im Bereich von 60 bis 70 mg/dL die bei drei verschiedenen PatientInnen auftraten. Insgesamt traten die 7 hypoglykämischen Episoden (0,8%) im Bereich von 40 bis 70 mg/dL bei 5 verschiedenen StudienteilnehmerInnen auf.

Aus den Ergebnissen konnten wir darauf schließen, dass es im Rahmen dieser Studie im Vergleich zu ähnlichen klinischen Studien mit BBI bei hospitalisierten PatientInnen mit T2D kein erhöhtes Hypoglykämierisiko gab. Dieses geringe Hypoglykämierisiko wurde erreicht, obwohl die PatientInnen in unserer Studie eine vergleichbar längere Diabetesdauer aufwiesen und es in der Studie einen großen Anteil an bereits insulinvorbehandelten PatientInnen gab.

Hypoglykämische Ereignisse waren gleichmäßig über die betroffenen PatientInnen verteilt und traten voneinander unabhängig und nicht zeitlich geclustert auf.

14.4.2 Anzahl der ausgelassenen Massnahmen

Ausgenommen der jeweils ersten und letzten Behandlungstage, lag die laut GlucoTab[®] erwartete Anzahl der BZ-Messungen bei 776. Insgesamt wurden 7 laut GlucoTab[®] empfohlene BZ-Messungen nicht durchgeführt (0,9%). Es wurden zudem 33 zusätzliche (nicht von GlucoTab[®] verlangte) BZ-Messungen durchgeführt.

Ausgenommen der jeweils ersten und letzten Behandlungstage, lag die laut GlucoTab[®] erwartete Anzahl der Bolus-Insulininjektionen bei 776. Insgesamt wurden 10 laut GlucoTab[®] empfohlene Bolus-Insulininjektionen nicht durchgeführt (1,3%).

Ausgenommen der jeweils ersten und letzten Behandlungstage lag die laut GlucoTab[®] erwartete Anzahl der Basalinsulininjektionen bei 194. Keine der Basalinsulininjektionen wurde nicht durchgeführt (0,0%).

Diese Zahlen sind sehr zufriedenstellend und erlauben die Aussage, dass GlucoTab[®] in der klinischen Routine ständig in Gebrauch war, die BZ-Messungen laut Empfehlungen durchgeführt und dokumentiert, und die Insulininjektionen laut GlucoTab[®] durchgeführt und bestätigt wurden.

14.4.3 Insulintherapie

Zum Verständnis der folgenden Analysen zu den Bolusinsulindosen werden folgende Parameter erklärt:

- Vorgeschlagene Insulindosis: Insulindosis, die durch den ersten Schritt des Algorithmus vorgeschlagen wird, bevor die Korrektur angewendet wird

- Korrekturdosis: Insulindosis, die durch den zweiten Schritt des Algorithmus hinzugefügt (oder subtrahiert) wird

- Berechnete Insulindosis: Insulindosis, die schließlich durch den Algorithmus berechnet wurde

- Korrektur der Insulindosis durch den Benutzer: Differenz zwischen der berechneten Insulindosis durch den Algorithmus und der endgültig verabreichten Insulindosis

- Injizierte Insulindosis: Insulindosis die endgültig verabreicht wurde

Vorgeschlagene Dosis + Korrekturdosis = Berechnete Insulindosis

Berechnete Dosis + Korrektur durch den Benutzer = Injizierte Insulindosis

Tabelle 11 - Mittelwerte der täglichen Anzahl an Insulininjektionen und der täglichen Insulindosen
IE = Insulineinheiten

Parameter	Mittelwert	SD
Anzahl der BZ-Messungen	4,0	0,2
Anzahl der präprandialen Bolusinsulininjektionen	2,8	0,5
Anzahl der standardisierten Bolusinsulininjektionen	3,1	0,8
Anzahl der standardisierten Basalinsulininjektionen	1,0	0,0
Injizierte Bolusinsulindosis (IE)	34,9	1,9
Berechnete Bolusinsulindosis (IE)	35,1	19,6
Vorgeschlagene Bolusinsulindosis (IE)	27,1	20,5
Korrekturbolus laut Algorithmus (IE)	8,0	8,9
Korrektur der Bolusinsulindosis durch den Benutzer (IE)	-0,2	1,4
Injizierte Basalinsulindosis (IE)	29,0	21,0
Vorgeschlagene Basalinsulindosis (IE)	29,0	21,0
Korrektur der Basalinsulindosis durch den Benutzer (IE)	0,0	0,0

Die durchschnittliche Anzahl an BZ-Messungen pro Behandlungstag (4,0), an täglichen präprandialen (2,8) und standardisierten Bolusinsulininjektionen (3,1), sowie der täglichen standardisierten Basalinsulininjektionen (1,0) lag sehr nah zu den laut GlucoTab[®] vorgesehenen Werten.

Die Korrekturen durch den Benutzer waren recht niedrig: $-0,2 \pm 1,4$ IE für Bolusinsulin und $0,0 \pm 0,02$ IE für Basalinsulin

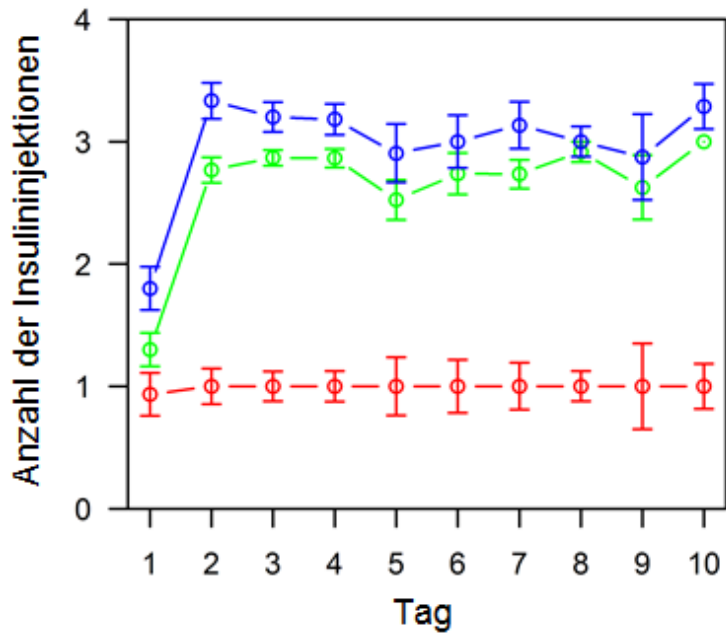


Abbildung 8 – Mittlere Anzahl der Basal- und Bolusinsulininjektionen als Funktion des Behandlungstages
 mittlere Anzahl der präprandialen Insulininjektionen (grün)
 mittlere Anzahl der Bolusinsulininjektionen (blau)
 mittlere Anzahl der Basalinsulininjektionen (rot)

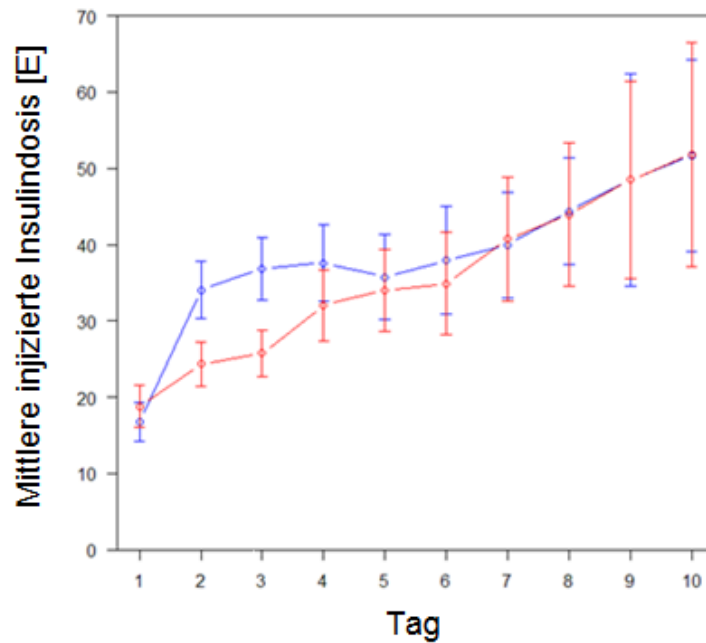


Abbildung 9 - Mittlere injizierte Insulindosen als Funktion des Behandlungstages
 Mittlere injizierte Bolusinsulindosis [IE] (blau)
 Mittlere injizierte Basalinsulindosis [IE] (rot)

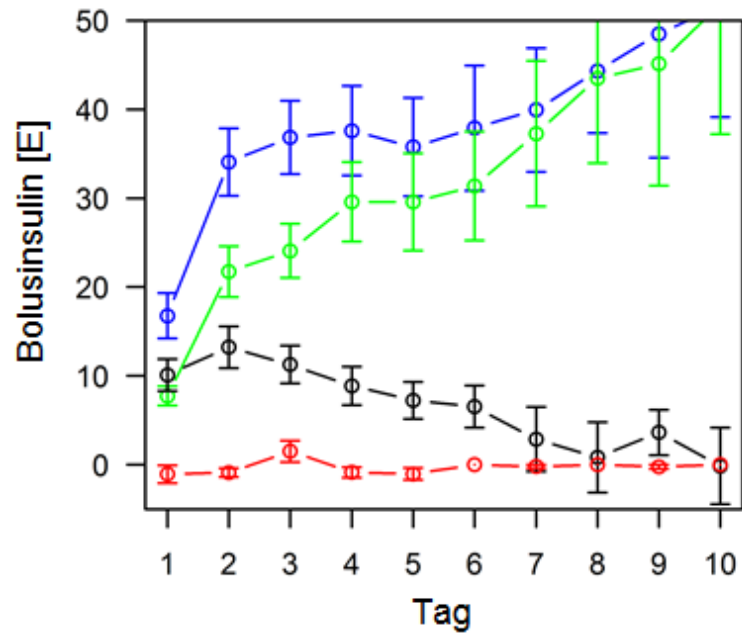


Abbildung 10 - Mittlere Insulindosen als Funktion des Behandlungstages
 Mittlere injizierte Bolusinsulindosis (blau)
 Mittlere vorgeschlagene Bolusinsulindosis (grün)
 Mittlere Korrektur der Bolusinsulindosis laut Algorithmus (schwarz)
 Mittlere Korrektur der Bolusinsulindosis laut Benutzer (rot)

14.5 Anwendbarkeit

Die Gesamtanzahl der durch den User vorgenommenen Korrekturen wurde in Tabelle 12 zusammengefasst.

Lediglich 0,9% der Basalinsulindosen (ausgenommen Tag 1 der Behandlungsperiode) und 4,5% der Basalinsulindosen (einschließlich Tag 1 der Behandlungsperiode) wurden von den Benutzern während der Studie korrigiert.

Die größte Häufung an Korrekturen der Basalinsulindosis durch die Benutzer trat jeweils am ersten Behandlungstag auf. Dies war zu erwarten und ist auch vergleichbar zu früheren klinischen Studien [28, 55]. Dies ist dadurch zu erklären dass am jeweils ersten Behandlungstag nicht restlos klar ist, welche Menge an Insulin der/die betroffene Patient/in zuletzt wann injiziert hatte. Somit wird im Großteil der Fälle die erste Insulindosis durch den behandelnden Arzt/Ärztin häufig entsprechend reduziert, um das Auftreten von Hypoglykämien zu vermeiden. Eine entsprechende Informationsnachricht des GlucoTab[®] weist den Benutzer auch auf die gebotene Vorsicht hin.

4,4% der Bolusinsulindosen (ausgenommen Tag 1 der Behandlungsperiode) und 5,6% der Bolusinsulindosen (einschließlich Tag 1 der Behandlungsperiode) wurden von den Benutzern während der Studie korrigiert. Die Korrekturen an verschiedenen Behandlungstagen waren untereinander vergleichbar. Die Höhe der Korrekturen (Dosisreduktionen) waren zu den Zeitpunkten vor dem Abendessen und beim zu Bett gehen etwas höher als im Durchschnitt (4,4%), was aufgrund der Angst vor nächtlichen Hypoglykämien zu erwarten war.

Die Korrekturen der Bolusinsulindosen durch die Benutzer waren über die Behandlungstage relativ gleich verteilt (Abbildung 12). Eine Ausnahme bildet Tag 1 der Behandlungsperiode, wo besonders zum Mittagessen, Abendessen und zu Bett gehen die Korrektur der Bolusinsulindosen leicht erhöht war.

Insgesamt war die Akzeptanz der vorgeschlagenen Insulindosen seitens des behandelnden medizinischen Personals sehr hoch. Das Pflegepersonal akzeptierte nach Tag 1 99,1% der Basalinsulindosisvorschläge und 95,6% der

Bolusinsulindosisvorschläge. Die behandelnden ÄrztInnen akzeptierten nach Tag 1 97,3% der vorgeschlagenen Insulintagesdosen.

Tabelle 12 - Gesamtheit der Korrekturen der Basal- und Bolusinsulindosen von seiten der Benutzer

Parameter	Berechnungen	Korrekturen	Prozentsatz
Korrekturen der Basalinsulindosis durch den Benutzer	242	11	4,5%
Korrekturen der Basalinsulindosis durch den Benutzer (ausgenommen Tag 1 der Behandlungsperiode)	212	2	0,9%
Korrekturen der Bolusinsulindosis durch den Benutzer	892	50	5,6%
Korrekturen der Bolusinsulindosis durch den Benutzer (ausgenommen Tag 1 der Behandlungsperiode)	821	36	4,4%
Korrekturen der morgendlichen Bolusinsulindosis durch den Benutzer	223	11	4,9%
Korrekturen der mittäglichen Bolusinsulindosis durch den Benutzer	227	10	4,4%
Korrekturen der abendlichen Bolusinsulindosis durch den Benutzer	225	15	6,7%
Korrekturen der Bolusinsulindosis beim zu Bett gehen durch den Benutzer	217	14	6,4%
Korrekturen der Insulintagesdosis	254	11	4,3%
Korrekturen der Insulintagesdosis (ausgenommen Tag 1 der Behandlungsperiode)	223	6	2,7%

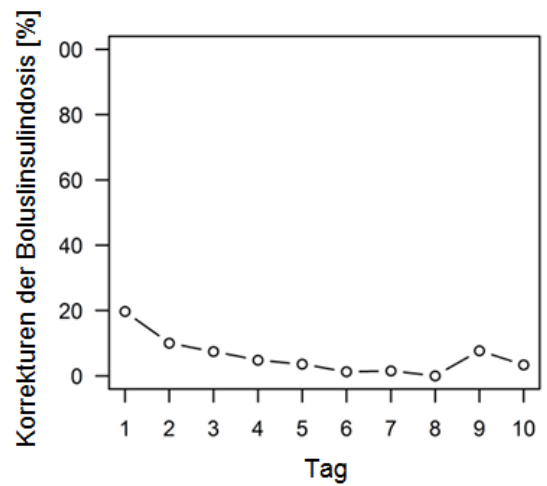
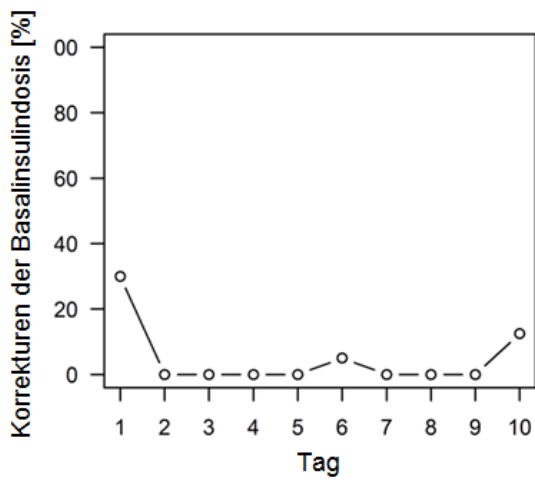


Abbildung 11 - Prozentsatz der vom Benutzer durchgeführten Korrekturen aller Basal- und Bolusinsulindosen als Funktion des Behandlungstages

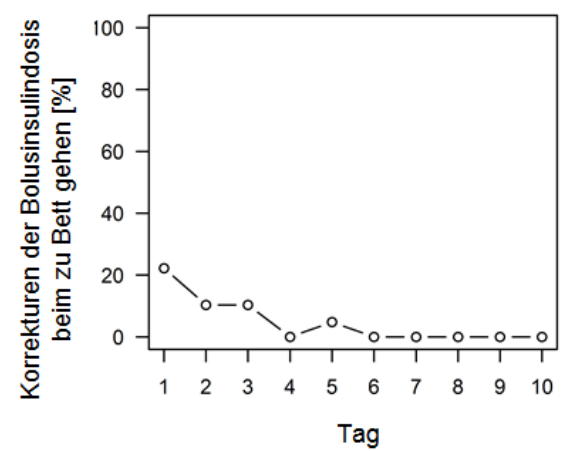
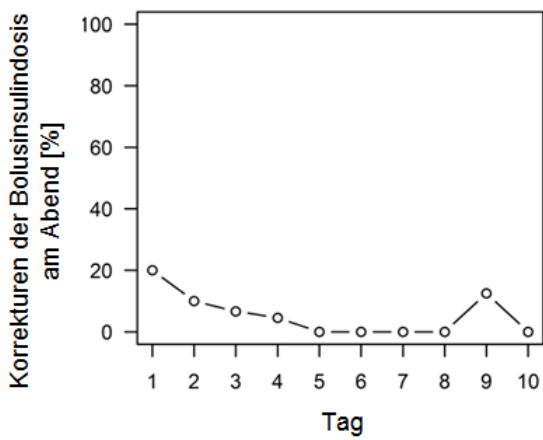
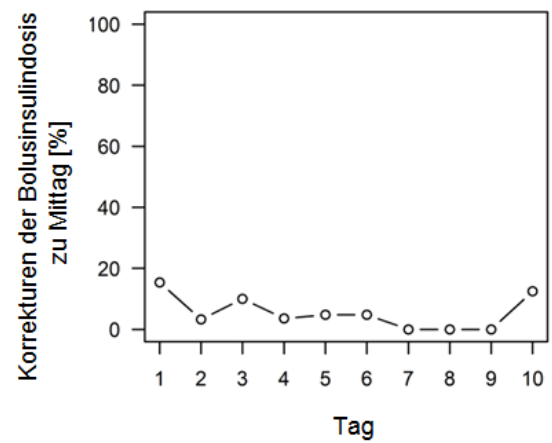
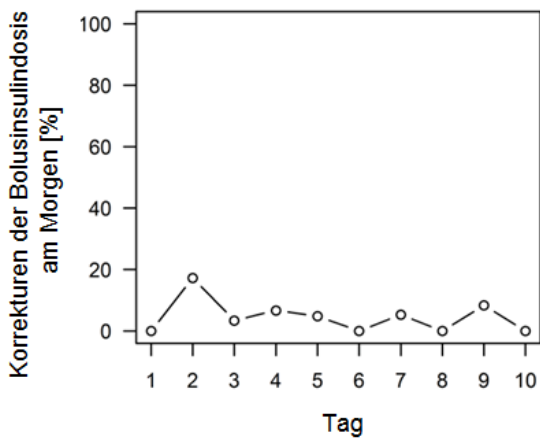


Abbildung 12 - Prozentsatz der vom Benutzer durchgeführten Korrekturen der Basal- und Bolusinsulindosen zu bestimmten Tageszeiten als Funktion des Behandlungstages

15 Schlussfolgerung

15.1 Potenziell positive Effekte des GlucoTab® Systems

15.1.1 Reduktion der Therapiefehler und/oder Verbesserung der Einhaltung der empfohlenen Therapieschemata

Das britische National Diabetes Audit 2012 [67] ist, derzeit die beste Erhebung von Routineversorgung im Bereich des Glukosemanagements im Krankenhaus. Bei dieser Erhebung wurde gezeigt, dass der häufigste Therapiefehler beim Glukosemanagement das Versäumen der richtigen Medikamenteneinstellung ist, d.h. wenn der Blutzucker anhaltend höher als 198 mg/dL war. Dabei gab es bei 39,8% der PatientInnen, die in das Audit eingeschlossen worden waren, zumindest einen Therapiefehler während ihres stationären Aufenthaltes.

Das in dieser Studie verwendete GlucoTab®-System steht im Einklang mit den aktuellen Richtlinien, unterstützt eine Basal-Bolus-Insulintherapie und liefert Vorschläge für die zu verabreichende Insulindosis. Die Verfügbarkeit des Systems (siehe 15.2.3), sowie die Akzeptanz der vorgeschlagenen Insulindosen von Seiten des medizinischen Personals war sehr hoch (siehe 15.2.4)

Ergänzend konnte das GlucoTab®-System ein sehr hohes Maß an Adhärenz mit dem empfohlenen Behandlungsschema nachweisen.

15.1.2 Verbesserte BZ-Kontrolle die zugleich das Risiko einer Beeinträchtigung durch eine Hyperglykämie reduziert

Eine schlechte glykämische Kontrolle ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko, einem schlechten Outcome und/oder frühzeitigem Tod verbunden. Leitlinien empfehlen daher die Einhaltung von präprandialen BZ-Werten im Bereich von 100-140 mg/dL sowie für einen zufällig gemessenen BZ-Wert von <180 mg/dL [16, 23].

In dieser Studie lagen $51,5 \pm 26,2\%$ aller gemessenen BZ-Werte im Bereich von 70 bis 140 mg/dL. Die bei der kontinuierlichen Glukosemessung beobachteten Werte lagen zu 80,2% der Zeit im Bereich von 70 - 180 mg/dL und in 42,0% der

Zeit sogar innerhalb 100 - 140 mg/dL. Der mittlere tägliche BZ-Wert betrug $154 \pm 26,7$ mg/dL.

15.2 Potenzielle Risiken des GlucoTab®-Systems

15.2.1 Anzahl/Rate an hypoglykämischen Ereignissen

Die Raten an hypoglykämischen Ereignissen wurden unter dem Punkt 14.4.1 erläutert.

Daten zu Hypoglykämien aus klinischen Best-Practice-Studien im Krankenhausbereich [47, 48, 49, 55, 66], wurden mit den Ergebnissen aus unserer Studie verglichen. Eine Zusammenfassung wurde in Tabelle 10 dargestellt.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass der Prozentsatz der gemessenen BZ-Werte <70 mg/dL vergleichbar oder geringer war als bei bisher veröffentlichten Studien. Dies ist insbesondere bemerkenswert, da bei unserer Studie die durchschnittliche Diabetesdauer die längste und die Anzahl an PatientInnen mit bereits etablierter Insulintherapie am zweithöchsten in unserer Studie war. Lediglich in der Studie von Umpierrez, Gianchandani et al., 2013 [66] war der Prozentsatz an hypoglykämischen Ereignissen niedriger. Allerdings wurden die PatientInnen im Rahmen dieser Studie mit einer deutlich niedrigeren Insulindosis behandelt.

Nach Angaben des britischen Diabetes Inpatient Audit von 2012 [67], hatten 20,4% der in das Audit eingeschlossenen PatientInnen mit Diabetes mellitus mindestens eine leichte hypoglykämische Episode (BZ-Werte im Bereich von 54-72 mg/dL) und 10,5% der PatientInnen hatten mindestens eine schwere Hypoglykämie (BZ-Wert <54 mg/dL).

In unserer Studie gab es insgesamt 8 hypoglykämische Episoden mit BZ-Werten < 70 mg/dL die auf 5 PatientInnen verteilt waren. Eine Episode bei einem Patienten (3,3% aller PatientInnen) ist gemäß der obigen Definition als schwere Hypoglykämie zu werten. Dieser Patient hatte dabei einen BZ-Wert von 36 mg/dl und ist laut beiden Definitionen als schwere Hypoglykämie zu werten.

Zusammenfassend war in dieser Studie die Anzahl der PatientInnen mit hypoglykämischen Ereignissen geringer, im Vergleich zu ähnlichen klinischen Studien [47, 48, 49, 55].

15.2.2 Anzahl/Rate an hyperglykämischen Ereignissen

In dieser Studie waren nur 1,7% aller gemessenen BZ-Werte ≥ 300 mg/dL. Diese Anzahl ist sogar geringer als im Vergleich zu einer früheren Studie, bei welcher das GlucoTab[®]-System auf 4 verschiedenen allgemeinen Bettenstationen eingesetzt wurde [55] und wo 2,7% aller beobachteten BZ-Werte ≥ 300 mg/dL lagen.

Vor Einführung des GlucoTab[®]-Systems wurde eine retrospektive Beurteilung der Blutzuckereinstellung bei PatientInnen an zwei allgemein-internistischen Bettenstationen (Endokrinologie, Kardiologie) durchgeführt. In dieser retrospektiven Analyse zeigte die routinemäßige Versorgung einen mittleren Blutzuckerspiegel von 175 bzw. 186 mg/dL [46].

Daher kann nach Vorliegen der Ergebnisse unserer Studie die Aussage getroffen werden, dass die BZ-Einstellung durch das in dieser Studie verwendete GlucoTab[®]-System verbessert wurde und die Rate an hyperglykämischen Ereignissen im Vergleich zur Standardtherapie nicht erhöht war.

15.2.3 Beeinträchtigung des BZ-Managements aufgrund von Fehlfunktionen des GlucoTab[®]-Systems

Die Verfügbarkeit des GlucoTab[®]-Systems war in der Regel hoch. Lediglich 0,9% der geplanten BZ-Messungen, 1,3 % der geplanten Bolusinsulininjektionen und keine der geplanten Basalinsulininjektionen (ausgenommen sind der erste und letzte Behandlungstag) wurden nicht durchgeführt. Auch die Anzahl der BZ-Messungen pro Tag (4,0), der präprandialen (2,8) und geplanten Bolusinsulininjektionen (3,1), sowie der geplanten Basalinsulininjektionen (1,0) lag nahe an den laut GlucoTab[®] erwarteten Werten. Diese erhobenen Werte waren sogar etwas besser als die aus der ClinDiab-04 Studie von Neubauer et al. 2015 [55].

Es gab keine technischen Probleme oder Verfügbarkeitsprobleme des GlucoTab[®]-Systems, die zu einer Nicht-Durchführung der gegebenen Aufgaben führte.

Diese Zahlen sind sehr erfreulich und ermöglichen die Aussage, dass das GlucoTab[®]-System in der klinischen Routine ständig in Gebrauch war, die BZ-Messungen durchgeführt und eingegeben und die Insulininjektionen laut GlucoTab[®]-System durchgeführt und im System bestätigt wurden.

15.2.4 Akzeptanz des medizinischen Personals, dass zu einem standardisierten Prozess führte

Im Allgemeinen war die Akzeptanz des GlucoTab[®]-Systems durch das medizinische Fachpersonal sehr hoch. Das Akzeptanzniveau der Therapievorschlüsse war vergleichbar zu bisherigen Studien mit dem GlucoTab[®]-System [28, 55]. Demnach zeigte sich, dass der Wechsel von einem langwirksamen zu einem ultra-langwirksamen Basaleinsulin keinen Einfluss auf das Akzeptanzniveau des medizinischen Personals hat.

Die Empfehlungen der Insulindosis laut Algorithmus wurden gut angenommen. Die mittleren Korrekturen durch den Benutzer waren relativ gering: $-0,2 \pm 1,4$ IE für Bolusinsulin und $0,0 \pm 0,0$ IE für Basalinsulin. Insgesamt waren die Insulindosen vergleichbar zu den Studien von Neubauer et al., 2015 [55] und Spat et al., 2016 [28].

Deswegen darf die Schlussfolgerung gefasst werden, dass die Akzeptanz des standardisierten und kontrollierten Prozesses in dieser Studie erfolgreich umgesetzt wurde.

16 Literaturverzeichnis

1. BUNDESMINISTERIUM für GESUNDHEIT. *Österreichischer Diabetesbericht 2013. Zivilisationskrankheit Diabetes: Ausprägung – Lösungsansätze – Herausforderungen*. 2013.
http://www.oedg.at/pdf/diabetesbericht_2013.pdf
2. Siegenthaler W, Blum HE. *Klinische Pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag; 9. neu völlig bearbeitete Auflage; Stuttgart, 2006; S. 69-106.
3. Renz-Polster H, Braun J. *Basislehrbuch Innere Medizin*. Urban & Fischer Verlag; 2. korrigierte Auflage; München, 2001; S. 769-810.
4. Arasteh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R et al. *Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag; 3. Auflage; Stuttgart, 2013; S. 673-699.
5. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Pathologie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 5. Auflage; München, 2012; S. 284, 708-709, 923-927.
6. Ziegler D¹, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. *Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3*. Pain Medicine. 2009 Mar; 10(2): 393-400.
7. Di Filippo C¹, Verza M, Coppola L, Rossi F, D'Amico M, Marfella R. *Insulin resistance and postprandial hyperglycemia the bad companions in natural history of diabetes: effects on health of vascular tree*. Current Diabetes Reviews. 2007 Nov; 3(4): 268-73.
8. Sourij H¹, Saely CH, Schmid F, Zweiker R, Marte T, Wascher TC, Drexel H. *Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future*

macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. European Heart Journal. 2010 Jul; 31(13): 1583-90.

9. Umpierrez GE¹, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. *Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002 Mar; 87(3): 978-82.
10. Finney SJ¹, Zekveld C, Elia A, Evans TW. *Glucose control and mortality in critically ill patients.* The Journal of the American Medical Association. 2003 Oct 15; 290(15): 2041-7.
11. Levetan CS¹, Magee MF. *Hospital management of diabetes.* Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2000 Dec; 29(4): 745-70.
12. Buchs AE, Braverman M, Rapoport MJ. *Hyperglycemia in Diabetic Patients in General Medicine Wards: No independent correlation with In- and Out-Of-Hospital Mortality.* The Israel Medicine Association Journal. 2015 Jul; 17(7): 425-9.
13. Nirantharakumar K¹, Marshall T, Kennedy A, Narendran P, Hemming K, Coleman JJ. *Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized.* Diabetic Medicine. 2012 Dec; 29(12): e445-8
14. Khunti K¹, Davies M², Majeed A³, Thorsted BL⁴, Wolden ML⁴, Paul SK⁵. *Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study.* Diabetes Care. 2015 Feb; 38(2): 316-22
15. Bonds DE¹, , Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. *The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes:*

retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. The British Medical Journal. 2010 Jan; 340: b4909.

16. American Diabetes Association (ADA). *Standards of Medical Care in Diabetes 2017*
http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1
17. Karter AJ¹, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J, Selby JV. *Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry.* The American Journal of Medicine. 2001 Jul; 111(1): 1-9.
18. Welschen LM¹, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. *Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review.* Diabetes Care. 2005 Jun; 28(6): 1510-7.
19. Polonsky WH¹, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. *Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 Diabetes: results from the Structured Testing Program Study.* Diabetes Care. 2011 Feb; 34(2): 262-7
20. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* The New England Journal of Medicine. 2008 Jun; 358(24): 2560-72.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1999 Aug; 354(9178): 602.

22. Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV; VADT Investigators. *Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. (VADT Follow UP)*. The New England Journal of Medicine. 2015 Sep; 373(10): 978
23. Umpierrez GE¹, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society (2012). *Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012 Jan; 97(1): 16-38
24. Pasquel FJ¹, Gomez-Huelgas R², Anzola I¹, Oyedokun F¹, Haw JS¹, Vellanki P¹, Peng L³, Umpierrez GE⁴. *Predictive Value of Admission Hemoglobin A1c on Inpatient Glycemic Control and Response to Insulin Therapy in Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes*. Diabetes Care. 2015 Dec; 38(12): e202-3
25. Gómez AM¹, Umpierrez GE², Muñoz OM³, Herrera F¹, Rubio C⁴, Aschner P⁵, Buendia R⁶. *Continuous Glucose Monitoring Versus Capillary Point-of-Care Testing for Inpatient Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients Hospitalized in the General Ward and Treated With a Basal Bolus Insulin Regimen*. Journal of Diabetes Science and Technology. 2015 Aug; 10(2):325-9
26. Beck RW¹, Riddlesworth T¹, Ruedy K¹, Ahmann A², Bergenstal R³, Haller S⁴, Kollman C¹, Kruger D⁵, McGill JB⁶, Polonsky W⁷, Toschi E⁸, Wolpert H⁸, Price D⁹; DIAMOND Study Group. *Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial*. The Journal of the American Medical Association. 2017 Jan; 317(4):371-378
27. Lind M¹, Polonsky W², Hirsch IB³, Heise T⁴, Bolinder J⁵, Dahlqvist S⁶, Schwarz E⁷, Ólafsdóttir AF⁶, Frid A⁸, Wedel H⁹, Ahlén E¹, Nyström T¹⁰, Hellman J¹¹. *Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections:*

The GOLD Randomized Clinical Trial. The Journal of the American Medical Association. 2017 Jan; 317(4): 379-387

28. Spat S¹, Donsa K¹, Beck P^{2,3}, Höll B¹, Mader JK⁴, Schaupp L⁴, Augustin T¹, Chiarugi F⁵, Lichtenegger KM⁴, Plank J⁴, Pieber TR^{1,4}. *A mobile computerized decision support system to prevent hypoglycemia in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus: Lessons learned from a Clinical Feasibility Study.* Journal of Diabetes Science and Technology. 2017 Jan; 11(1): 20-28

29. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Pharmakologie und Toxikologie.* Georg Thieme Verlag; 2. vollständig überarbeitete Auflage; Stuttgart, 2016; S. 405-421

30. Lüllman H, Mohr K, Wehling M, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie.* Georg Thieme Verlag; 18. vollständig überarbeitete Auflage; Stuttgart, 2016. S. 487-501

31. Edridge C¹, Dunkley AJ², Bodicoat DH³, Rose TC⁴, Gray LJ⁵, Davies MJ⁶, Khunti K⁷. *Prevalence and incidence of hypoglycaemia in 532,542 people with type 2 diabetes on oral therapies and insulin: A systematic review and Meta-Analysis of population based studies.* PLoS ONE. 2015 Jun 10; 10(6): e0126427

32. Diamant M¹, Nauck MA², Shaginian R³, Malone JK⁴, Cleall S⁵, Reaney M⁵, de Vries D³, Hoogwerf BJ⁴, MacConell L⁶, Wolffenbuttel BH⁷, 4B Studententeam. *Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes.* Diabetes Care. 2014 Oct; 37(10): 2763-73

33. Eng C¹, Kramer CK², Zinman B³, Retnakaran R⁴. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.* Lancet. 2014 Dec; 384(9961): 2228-34

34. Dieuzeide G¹, Chuang LM², Almaghamsi A³, Zilov A⁴, Chen JW⁵, Lavalle-González FJ⁶. *Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people*

with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study. Primary Care Diabetes. 2014 Jul; 8(2): 111-7

35. Maynard G¹, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi SE; Society of Hospital Medicine Glycemic Control Task Force. *Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. Journal Hospital Medicine. 2008 Sep; 3(5 Suppl): 29-41*
36. Van den Berghe G¹, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. *Intensive insulin therapy in critically ill patients. The New England Journal of Medicine. 2001 Nov; 345(19): 1359-67.*
37. Van den Berghe G¹, Wilmer A, Greet H, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. *Intensive insulin therapy in the medical ICU. The New England Journal of Medicine. 2006 Feb; 354(5): 449-61.*
38. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. The New England Journal of Medicine. 2009 Mar 26; 360(13):1283-97.*
39. Holman RR¹, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes (UKPDS). The New England Journal of Medicine. 2008 Oct 9; 359(15):1577-89.*
40. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (VADT). The New England Journal of Medicine. 2009 Jan 8; 360(2): 129-39.*

41. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I; ACCORD trial group. *Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial*. *Lancet*. 2010 Aug; 376(9739): 419-30.
42. Dungan KM¹, Braithwaite SS, Preiser JC. *Stress hyperglycaemia*. *Lancet*. 2009 May 23; 373(9677): 1798-807.
43. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. *Unrecognized diabetes among hospitalized patients*. *Diabetes Care* 1998 Feb; 21(2): 246-249.
44. Kosiborod M¹, Inzucchi SE, Spertus JA, Wang Y, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. *Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure*. *Circulation*. 2009 Apr 14; 119(14): 1899-907.
45. Schnipper JL¹, Barsky EE, Shaykevich S, Fitzmaurice G, Pendergrass ML. *Inpatient management of diabetes and hyperglycemia among general medicine patients at a large teaching hospital*. *Journal of Hospital Medicine*. 2006 May; 1(3): 145-50.
46. Neubauer KM¹, Schaupp L, Plank J, Augustin T, Mautner SI, Tschapeller B, Pieber TR. *Failure to control hyperglycemia in noncritically ill diabetes patients despite standard glycemic management in a hospital setting*. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2013 Mar; 7(2): 402-9.
47. Umpierrez GE¹, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, Puig A, Mejia R. *Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial)*. *Diabetes Care*. 2007 Sep; 30(9): 2181-6.

48. Umpierrez GE¹, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, Umpierrez D, Newton C, Olson D, Rizzo M. *Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery)*. *Diabetes Care*. 2011 Feb; 34(2): 256-61
49. Umpierrez GE¹, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, Jacobs S, Rizzo M, Peng L, Reyes D, Pinzon I, Ferreira ME, Hunt V, Gore A, Toyoshima MT, Fonseca VA. *Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial*. *Diabetes Care*. 2013 Aug; 36(8): 2169-74
50. Umpierrez GE¹, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, Munoz C, Newton C, Peng L, Baldwin D. *Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009 Feb; 94(2): 564-9
51. Christensen MB¹, Gottfredsen A¹, Nørgaard K¹. *Efficacy of basal-bolus insulin regimens in the inpatient management of non-critically ill patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2017 Jan.
52. Mader JK¹, Neubauer KM, Schaupp L, Augustin T, Beck P, Spat S, Höll B, Treiber GM, Fruhwald FM, Pieber TR, Plank J. *Efficacy, usability and sequence of operations of a workflow-integrated algorithm for basal-bolus insulin therapy in hospitalized type 2 diabetes patients*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014 Feb; 16(2): 137-46
53. Nirantharakumar K^{1, 2}, Chen YF¹, Marshall T¹, Webber J³, Coleman JJ^{2, 4}. *Clinical decision support systems in the care of inpatients with diabetes in non-critical care setting: systematic review*. *Diabetic Medicine*. 2012 Jun; 29(6): 698-708

54. Donsa K¹, Beck P¹, Höll B¹, Mader JK², Schaupp L², Plank J², Neubauer KM², Baumgartner C³, Pieber TR. *Impact of errors in paper-based and computerized diabetesmanagement with decision support for hospitalized patients with type 2 diabetes. A post-hoc analysis of a before and after Study.* International Journal of Medical Informatics. 2016 Jun; 90: 58-67
55. Neubauer KM¹, Mader JK¹, Höll B², Aberer F¹, Donsa K², Augustin T², Schaupp L¹, Spat S², Beck P², Fruhwald FM³, Schnedl C⁴, Rosenkranz AR⁴, Lumenta DB⁵, Kamolz LP⁵, Plank J¹, Pieber TR^{1, 2}. *Standardized glyceimic management with a computerized workflow and decision support system for hospitalized patients with type 2 diabetes on different wards (ClinDiab_04).* Diabetes Technology & Therapeutics. 2015 Oct; 17(10): 685-92.
56. JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft m.b.H. *GlucoTab Benutzerhandbuch, Release 3.0.* HEALTH – Institut für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften.
www.joanneum.at/health
57. SANOFI®. *Toujeo® zur Behandlung von Diabetes bei Erwachsenen in der Europäischen Union zugelassen.* SANOFI-Aventis Pressemitteilung 04. Mai 2015.
http://www.diabetologen-hessen.de/fileadmin/user_upload/media/newsletter/Newsletter-Special-Toujeo-Mai.pdf
58. Steinstraesser A¹, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RH. *Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml.* Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014 Sep; 16(9): 873-6.
59. Shiramoto M¹, Eto T, Irie S, Fukuzaki A, Teichert L, Tillner J, Takahashi Y, Koyama M, Dahmen R, Heise T, Becker RH (2015). *Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes.* Diabetes, Obesity and Metabolism. 2015 Mar; 17(3): 254-60

60. Becker RH¹, Dahmen R², Bergmann K², Lehmann A², Jax T³, Heise T³. *New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹*. Diabetes Care. 2015 Apr; 38(4): 637-43
61. Riddle MC¹, Bolli GB², Ziemer M³, Muehlen-Bartmer I³, Bizet F⁴, Home PD⁵; EDITION 1 Study Investigators. *New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1)*. Diabetes Care. 2014 Oct; 37(10): 2755-62.
62. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, Riddle MC; EDITION 2 Study Investigators. *New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2)*. Diabetes Care. 2014 Dec; 37(12): 3235-43
63. Bolli GB¹, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemer M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD; on behalf of the EDITION 3 study investigators. *New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3)*. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2015 Apr; 17(4): 386-94.
64. SANOFI[®]. *Fachinformatio Toujeo[®] 300*. 2016.
<https://mein.sanofi.de/produkte/Toujeo/Downloads?id=77c6ca77-9bdb-45e6-a563-776f33dd72e1>
65. SANOFI[®]. *Fachinformation Apidra[®]*. 2017.
<https://mein.sanofi.de/produkte/Apidra/Downloads?id=fc2ade96-c102-4f12-a71e-84fffaea40d1>
66. Umpierrez GE¹, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, Farrokhi F, Peng L, Reyes D, Lathkar-Pradhan S, Pasquel F. *Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general*

medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care. 2013 Nov; 36(11): 3430-5.

67. Rayman G, & National Health Service (2013). *National Diabetes Inpatient Audit 2012*. United Kingdom.

<http://www.ic.nhs.uk/diabetesinpatientaudit>