

Diplomarbeit

**FreeStyle Libre: Flash-Glucose-Monitoring als Alternative
zur kapillären Blutzuckermessung**

eingereicht von

Robert Rieger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Elke Fröhlich-Reiterer

und

OÄ. Dr.ⁱⁿ med. univ. Maria Fritsch

Leisach, 28.07.2021

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.

Leisach, am 28.07.2021

Robert Rieger eh.

Danksagungen

In erster Linie möchte ich mich bei Frau Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Elke Fröhlich-Reiterer für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Unklarheiten sowie Anliegen meinerseits wurden immer mit Geduld und zielführenden Ideen entgegnet. Weiters bedanke ich mich bei Frau OÄ. Dr.ⁱⁿ med. univ. Maria Fritsch für die Übernahme der Zweitbetreuung.

Speziell meinen Eltern danke ich für die unerschöpfbare Unterstützung in sämtlichen Belangen. Ohne euer Vertrauen und eure Hilfe wäre ich heute nicht dort, wo ich stehe. Danke!

Unerwähnte darf hierbei mein Bruder Lukas nicht bleiben. Der ordinäre Alltag wäre wohl ohne deinen Humor und deine zerstörerische Art nicht derselbe.

Weiters möchte ich mich bei meiner Oma bedanken. Ich bin mir sicher, dass ihre Gebete einen großen Teil meiner bisherigen Errungenschaften ausmachen.

Ein besonderes Dankeschön gilt hierbei Fridolin, der mir in schwierigen Zeiten immer Trost spendet und die Stimmung mit seiner liebevollen Art erheitert.

Ebenso möchte ich mich bei all meinen Freunden und Studienkollegen für die gemeinsamen Erfahrungen, Erlebnisse und Erinnerungen. Es war mir eine Ehre.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	6
Abstract	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	11
1 Einleitung	12
1.1 Diabetes mellitus.....	12
1.1.1 Definition	12
1.1.2 Klassifikation	12
1.1.3 Epidemiologie	15
1.1.4 Klinik.....	18
1.1.5 Diagnostik	18
1.1.6 Komplikationen.....	20
1.1.7 Therapiesäulen	24
1.2 Glukosemessung.....	30
1.2.1 Self-monitoring of blood glucose (SMBG).....	31
1.2.2 Kontinuierliches Glukosemonitoring	32
1.2.3 Flash Glucose Monitoring.....	47
2 Fragestellung und Zielsetzung.....	58
3 Material und Methoden	58
3.1 Studiendesign	58
3.2 Kriterien für die Studienpopulation.....	58
3.3 Ethikkommissionsantrag	59
3.4 Datensammlung.....	59
3.5 Statistische Auswertung	60
3.6 Anonymisierung.....	60
4 Ergebnisse – Resultate.....	61

4.1	Größe der Studienpopulation	61
4.2	Studienpopulation.....	62
4.3	Insulintherapie.....	63
4.4	Insulindosis	63
4.5	Anteil der PatientInnen mit Beendigung der Therapie.....	64
4.6	Gründe für das Absetzen.....	65
4.7	Der HbA1c-Wert im Verlauf.....	66
4.7.1	Unterteilung in Gruppen.....	68
4.8	Beispiele.....	71
5	Diskussion	73
6	Literaturverzeichnis.....	78

Zusammenfassung

Typ 1 Diabetes Mellitus (T1D) stellt als eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen eine Herausforderung für die betroffenen Personen, ihr Umfeld und die behandelnden Ärzte dar. Die Therapie besteht aus einer lebenslangen Insulinsubstitution. Im letzten Jahrzehnt etablierten sich mit Flash Glucose Monitoring und Continuous Glucose Monitoring neue Techniken, um eine möglichst normoglykämische Stoffwechselkontrolle zu ermöglichen.

Fragestellung: Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Verlauf der Stoffwechselkontrolle nach Umstellung der glykämischen Kontrolle auf FreeStyle Libre, ein Flash Glucose Monitoring-System. Die Kernfrage lautet, ob die Verwendung des FreeStyle Libre eine langzeitige Verbesserung der Stoffwechselkontrolle erzielt.

Material und Methoden: Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse mit Vorher-Nachher-Design. Die Daten wurden aus Krankenakten extrahiert und all jene PatientInnen wurden in das initiale PatientInnenkollektiv miteinbezogen, welche bei Beginn des FreeStyle Libre ≤ 18 Jahre waren und im Zeitraum von 1.1.2016 bis März 2019 in der Diabetesambulanz der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz betreut wurden. Anhand des HbA1c-Wertes wurde die glykämische Kontrolle im Verlauf eines Jahres aufgezeichnet und das therapeutische Outcome innerhalb der verschiedenen Therapiearten (Basis/Bolus Therapie, Insulinpumpentherapie) evaluiert.

Ergebnisse: Die Studienpopulation umfasste 130 Kinder und Jugendliche mit T1D (75 männlich, 55 weiblich). Das mittlere Alter bei Diabetes-Erstmanifestation betrug $7,8 \pm 3,7$ Jahre und das mittlere Alter bei Librestart $12,6 \pm 2,8$ Jahre. Insgesamt kam es nach einem Jahr zu einer diskreten Verschlechterung des durchschnittlichen HbA1c-Wertes um $+2,26$ mmol/mol auf $65,96 \pm 12,70$ mmol/mol ($p=0,004$), in der Gruppe mit Basis/Bolus-Therapie um $+2,69$ mmol/mol auf $68,34 \pm 13,25$ mmol/mol ($p=0,007$) und in der Gruppe Insulinpumpentherapie um $+1,31$ mmol/mol auf $60,80 \pm 9,72$ mmol/mol ($p=0,304$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass das Flash Glucose Monitoring mittels FreeStyle Libre zwar keine Verbesserung der Stoffwechselkontrolle über eine Verwendung von einem Jahr erreicht, aber eine effiziente Alternative zur traditionellen Art der Blutzuckerselbstkontrolle darstellt.

Schlüsselwörter: Flash Glucose Monitoring, FreeStyle Libre, Typ-1 Diabetes

Abstract

Background: Type 1 diabetes (T1D) is one of the most common metabolic diseases and represents a challenge for the patients, their families and physicians. The therapy consists of lifelong insulin substitution. In the last decade, new technologies, Flash Glucose Monitoring (FGM) and Continuous Glucose Monitoring (CGM), have been established. These enable a more detailed recording of glucose profiles and enhance the possibilities of reaching a metabolic control that is as normoglycemic as possible.

Aim of study: The aim of the study was to investigate the course of metabolic control (HbA1c) after switching from capillary blood-glucose measurement to FGM. The key question is whether using FreeStyle Libre results in long-term improvement of metabolic control.

Materials and Methods: The study is a retrospective data analysis with a before and after design. We analysed data of all the patients with T1D under the age of <18 years who were treated at the Department of Paediatrics at the Medical University Graz between 1.1.2016 and March 2019 at the start of the FreeStyle Libre use. Using HbA1c values, the glycaemic control was recorded over the course of a year and the therapeutic outcome was evaluated.

Results: The study population consists of 130 children and adolescents with T1D (75 male, 55 female). The mean age at diabetes onset was 7.8 ± 3.7 years and the mean age at the FreeStyle Libre start was 12.6 ± 2.8 years. Overall, after one year usage of the FreeStyle Libre there was a slight deterioration in glycaemic control with an increased mean HbA1c value of $+2.26$ mmol/mol ($p=0.004$). The 2 groups, basis-bolus insulin therapy and insulin pump therapy, both showed an increase of the mean HbA1c value of $+2.69$ mmol/mol ($p=0.007$) and $+1.31$ mmol/mol ($p=0.304$).

Conclusions: The results of this study indicate that although using the FreeStyle Libre does not improve metabolic control over a year of use in children and adolescents, it is an efficient alternative to the traditional type of blood sugar self-monitoring.

Key words: Flash Glucose Monitoring, FreeStyle Libre, Type 1 Diabetes

Abkürzungsverzeichnis

ACD	Allergic contact dermatitis	ISF	Interstitialflüssigkeit
ADA	American Diabetes Association	ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
ATTD	Advanced Technologies & Treatments for Diabetes	MARD	Mean absolute relative difference
B/B	Basis-Bolus-Therapie	MDI	Multiple daily injections
CAE	Cutaneous adverse events	MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
CF	Cystische Fibrose	NPH	Neutral Protamin Hagedorn
CGM	Continuous Glucose Monitoring	PAID-SF	Problem Areas in Diabetes, short form
CGMs	CGM-Systeme	PCOS	Polycystic ovary syndrome
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion	rtCGM	real time Continuous Glucose Monitoring
DKA	Diabetische Ketoazidose	SD	Standard deviation
DM	Diabetes mellitus	SMBG	Self-monitoring of blood glucose
FGM	Flash Glucose Monitoring	SuP	Sensorunterstützte Pumpentherapie
FSL	FreeStyle Libre	T1D	Typ-1 Diabetes
GADA	Glutamin-Decarboxylase	T2D	Typ-2 Diabetes
HFS	Hypoglycemia Fear Survey	TAR	Time above range
IAA	Insulinautoantikörper	TBR	Time below range
IBOA	Isobornylacrylat	TIR	Time in range
ICA	Inselzellantikörper	ZnT8A	Zinktransporter-8-Antikörper
IDF	International Diabetes Federation		

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Kinder und Jugendlichen unter 20 Jahren mit T1D auf IDF Regionen betrachtet, 2017 [modifiziert nach (11)].....	16
Abbildung 2: T1D Inzidenz Trends in verschiedenen Altersgruppen (0-4, 5-9, 10-14 Jahren) über den Zeitraum von 1989 – 2017 (10).....	17
Abbildung 3: Frederick Banting und Charles Best am Dach der Medizinischen Universität von Toronto im Jahr 1922. Hunde wurden als Versuchsobjekte bei den Testungen verwendet. https://www.sciencehistory.org/historical-profile/frederick-banting-charles-best-james-collip-and-john-macleod ; zugegriffen am 29.03.2020.....	25
Abbildung 4: Klassifizierung verschiedener CGM-Technologien nach ihrer Invasivität und Detektionstechnologie [modifiziert nach (44)]	34
Abbildung 5: CGM zeigt den aktuellen Glukosewert, den Gradienten der Glukosekonzentration, die Alarmschwellen und die Änderungsgeschwindigkeit (49).....	36
Abbildung 6: Formeln für ARD und MARD [modifiziert nach (53)].....	39
Abbildung 7: Beschreibung der prozentuellen Zielbereiche der Blutglukose für verschiedene Gruppen [modifiziert nach (55)]	40
Abbildung 8: FSL: Trendpfeile und Bedeutung [(82), S.26]	50
Abbildung 9: FSL: Symbole des Lesegerätes; [(82), S.1-2]	50
Abbildung 10: Beispiele für Hautreaktionen in Folge der Verwendung des FSL Quelle: Fotosammlung Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Mit Genehmigung der Eltern/Patienten	53
Abbildung 11: Die Größe der Studienpopulation unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien	61
Abbildung 12: Alter des PatientInnenkollektivs bei Erstmanifestation des T1D.....	62
Abbildung 13: Geschlechterverteilung der verschiedenen Applikationsformen des Insulins.....	63
Abbildung 14: Tragedauer der PatientInnen, welche die glykämische Kontrolle mittels FSL beendet haben	65
Abbildung 15: Gründe für das Absetzen des iCGM's (Die unterschiedlichen Zahlen im Kreisdiagramm beschreiben die Anzahl der jeweiligen Gründe).....	66
Abbildung 16: HbA1c-Wert in mmol/mol zu den verschiedenen Zeitpunkten	67

Abbildung 17: Vergleich der unterschiedlichen Therapiearten anhand des HbA1c-Verlaufs	69
Abbildung 18:Zwei Beispiele für einen guten und schlechten Therapieverlauf unter Verwendung des FSL.....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Globale Schätzungen für Typ-1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen (<20 Jahre) im Jahr 2017 [modifiziert nach (11)].....	15
Tabelle 2: Grundlegende Merkmale der Studienpopulation (1999-2017), klassifiziert als T1D, T2D und andere Formen des Diabetes [modifiziert nach (10)]	17
Tabelle 3: Diagnostische Richtwerte zur Feststellung eines DM. [modifiziert nach den ISPAD Cincial Practice Consensus Guidelines 2018 (1)]	20
Tabelle 4: Symptome der Hypoglykämie [modifiziert nach (14)]	23
Tabelle 5: Wirkkinetik der in Österreich verwendeten Insulinpräparate und ihre Produzenten [modifiziert nach (5)]	28
Tabelle 6: Die in Österreich erhältlichen CGMs/FGMs und individuelle Features (Stand 2019) (56, 75, 76)	46
Tabelle 7: Darstellung der Vergleichsstudien des Unterpunktes 1.2.3.5 I mit den wichtigsten Informationen.....	57
Tabelle 8: Baseline - Charakteristika der Studienpopulation	62
Tabelle 9: Insulindosis im Verlauf des Aufzeichnungszeitraumes	64
Tabelle 10: t-Test bei gepaarten Stichproben zum Vergleich der durchschnittlichen Insulindosis .	64
Tabelle 11: Anzahl der Kandidaten mit Beendigung der Verwendung des FSL	64
Tabelle 12: Gründe für die Beendigung der Therapie.....	65
Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichung des HbA1c-Wertes in mmol/mol zu verschiedenen Zeitpunkten.....	67
Tabelle 14: Asymptotischer Wilcoxon-Test der durchschnittlichen HbA1c-Werte	68
Tabelle 15: Durchschnittlicher HbA1c und SD der unterschiedlichen Therapiearten im Verlauf...	68
Tabelle 16: Gruppe der PatientInnen mit einem HbA1c ≤ 53 mmol/mol bei Zeitpunkt t=0	70
Tabelle 17: Gruppe der PatientInnen mit einem HbA1c > 53 mmol/mol - $< 74,86$ bei Zeitpunkt t=0	70
Tabelle 18: Gruppe der PatientInnen mit einem HbA1c $\geq 74,86$ mmol/mol bei Zeitpunkt t=0	70

1 Einleitung

1.1 *Diabetes mellitus*

1.1.1 Definition

Der Begriff Diabetes mellitus (DM) beschreibt eine komplexe, heterogene Stoffwechselerkrankung, welche durch chronische Hyperglykämie charakterisiert ist. Ursache für diesen Zustand ist entweder eine insuffiziente Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder eine Kombination aus beiden. Die persistierende Hyperglykämie beeinflusst Fett-, Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel und kann langfristig Schädigungen, Dysfunktionen und Versagen verschiedener Organe wie zum Beispiel Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie verursachen. Zu den typischen Symptomen bei Krankheitsbeginn zählen Polyurie, Polydipsie und Gewichtsabnahme. (1, 2)

1.1.2 Klassifikation

Nach der Ätiologie werden 4 verschiedene Diabetes-Typen unterschieden: (1-4)

1.1.2.1 *Typ 1-Diabetes:*

Die progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhans'schen-Inseln des Pankreas verursacht einen absoluten Insulinmangel. Während der Typ-1 Diabetes (T1D) im Erwachsenenalter nur rund 5-10% aller Diabeteserkrankungen ausmacht, ist dieser im Kindes- und Jugendalter für mehr als 95% verantwortlich. Pro Jahr entwickeln weltweit rund 96000 Kinder unter 15 Jahren einen T1D. (1, 3) Neben der zellulär-medierten Autoimmundestruktion der pankreatischen β -Zelle, bei welcher einem Großteil der Patientinnen Autoimmunmarker wie Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA2 und IA2 β), Antikörper gegen Glutaminsäure-Decarboxylase (GADA) und Zinktransporter-8 (ZnT8A) nachgewiesen werden können, wird weiters vor allem in afrikanischen und asiatischen Ländern eine idiopathische Variante des T1D beschrieben, welche sich durch keine serologischen Hinweise auf eine β -Zell-Autoimmunität auszeichnet. (1, 3, 5)

1.1.2.2 Typ 2-Diabetes:

Die mit 90% weitaus häufigste Diabetesform ist der Typ-2 Diabetes (T2D), der vorwiegend bei älteren sowie bewegungsrestriktiven, adipösen Personen auftritt. Aufgrund des schleichenden Anstieges des Blutzuckerspiegels werden die Symptome der chronischen Hyperglykämie über längere Zeit verschleiert und die Diagnosestellung dadurch verzögert. (6) T2D tritt auf, wenn die Insulinausschüttung den vermehrten Bedarf verursacht durch relative Insulinresistenz nicht mehr kompensieren kann. Er ist generell durch verschiedene metabolische Abnormalitäten charakteristisch für Insulinresistenz gekennzeichnet wie z.B.: Dyslipidämie, Hypertonie, PCOS und Fettleber. Weiters ist in der klinischen Untersuchung bei bis zu 92% der betroffenen Kinder eine Acanthosis nigricans nachweisbar. (9) Bei symptomatischem Diabetes bei Erwachsenen herrscht bereits eine ungefähr 50%ige Reduktion der Insulinsekretion, die im weiteren Verlauf potenziell externe Insulinsubstitution bedarf. (7) In den letzten 3 Jahrzehnten hat die Prävalenz des T1D bei Kindern und Jugendlichen stetig zugenommen. Besonders Kinder und Jugendliche indianischer, afrikanischer, asiatischer und hispanischer Herkunft sind davon besonders betroffen. Während in den Vereinigten Staaten, Kanada und Japan ein deutlicher Anstieg in Inzidenz und Prävalenz von T2D bei pädiatrischen PatientInnen nachgewiesen werden kann, zeigen die europäischen Länder Dänemark, Irland, Deutschland und Österreich zwar einen leichten Anstieg der aufgezeichneten T2D Fälle bei Jugendlichen, jedoch verblieb die Zahl der neudiagnostizierten pädiatrischen PatientInnen mit T2D zwischen den Jahren 1999 und 2017 relativ gering bei 0,07-0,74/100000 PatientInnenjahren. (8-10)

1.1.2.3 Andere Diabetesformen:

I. Genetische Defekte der β -Zellen

Unter dem Begriff MODY (Maturity-Onset of Diabetes of the Young) werden die monogenetischen Veränderungen der β -Zellen zusammengefasst. Vor dem 25.Lebensjahr tritt meist eine unterschiedlich ausgeprägte Hyperglykämie auf, welche neben fehlenden Autoimmunantikörpern und einer verminderten Insulinsekretion kennzeichnend für die momentan mehr als 40 verschiedenen genetischen Subtypen ist. (1, 3, 8)

II. Genetische Defekte der Insulinwirkung

Genetische Veränderungen am Insulinrezeptor resultieren im weiteren Verlauf in metabolischen Störungen, die von milder Hyperinsulinämie und Hyperglykämie bis zum symptomatischen Diabetes reichen. (1, 2)

III. Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Pathologische Vorgänge, die zu signifikanten Gewebsverlusten des Pankreas führen, können einen Diabetes hervorrufen. Dazu zählen zum Beispiel diverse Pankreastraumata, entzündliche Veränderungen der Bauchspeicheldrüse, Pankreatektomie oder Pankreaskarzinome. Bei langjährigem Verlauf können auch die Cystische Fibrose (CF) und die Hämochromatose zu einer Schädigung der β -Zellen und infolgedessen zu einer eingeschränkten Insulinsekretion. (1-3)

IV. Endokrinopathien

Eine erhöhte Produktion der kontrainsulinären Hormone Glukagon, Kortisol, Noradrenalin und Wachstumshormonen kann einen Diabetes verursachen. Ursächliche Pathologien für diese Hormonentgleisung sind zum Beispiel Akromegalie, Cushing Syndrom oder Phäochromozytom. (1, 9) Generell betroffen sind hiervon vor allem Personen, die schon präexistierende Defekte der Insulinsekretion besitzen. Die Hyperglykämie verschwindet in diesem Fall nach Beseitigung der überschüssigen kontrainsulinären Hormone. (3)

V. Drogen oder chemisch induzierter Diabetes

Während verschiedene Medikamente oder Toxine die Insulinsekretion beeinträchtigen, können andere zu einem permanenten Schaden der β -Zellen führen. Beispiele dafür bilden unter anderem das Glukokortikoid Dexamethason, diverse Immunsuppressiva oder Thiazide. (1, 2, 9)

VI. Infektionen

Verschiedene Krankheitserreger können mit einer β -Zelldestruktion vergesellschaftet sein. Zu diesen zählen unter anderem Röteln, Coxsackieviren, Zytomegalie, diverse Adenoviren und Mumps. (1, 9)

VII. Seltene Formen des immunmedierten Diabetes:

In diese Kategorie fallen z.B. das Stiff-Man-Syndrom als auch Lupus Erythematodes. (1, 9)

VIII. Andere genetische Syndrome, die manchmal mit Diabetes assoziiert werden

Neben dem Down-Syndrom, dem Klinefelter-Syndrom und dem Turner-Syndrom, welche allesamt durch chromosomale Aberrationen verursacht werden, finden sich in dieser Gruppe Porphyrie, das Prader-Willi-Syndrom und andere. (1, 9)

1.1.2.4 Gestationsdiabetes:

Über mehrere Jahre hinweg wurde eine Glukoseintoleranz, welche sich während der Schwangerschaft manifestiert und diagnostiziert wurde, als Gestationsdiabetes definiert. Die ADA verfeinerte 2015 diese Kriterien, indem der Zeitpunkt bezüglich Diagnosestellung miteinberechnet wird. Eine beeinträchtigte Glukosetoleranz im 2. und 3. Trimester wird weiterhin als Gestationsdiabetes beschrieben während diese im 1. Trimester als T2D klassifiziert wird. (1, 3)

1.1.3 Epidemiologie

1.1.3.1 Weltweit

Die Zahl der an Diabetes erkrankten Kinder und Jugendlichen zeigt mit einer jährlichen Steigerung von ca. 3% einen positiven Gradienten. Die Internationale Diabetes Föderation (IDF) schätzt, dass 2017 von den 1,94 Milliarden unter 15-Jährigen mehr als 586000 von T1D betroffen sind. Wird nun das Spektrum auf alle unter 20-Jährigen erweitert, steigt dieser Wert beinahe auf das Doppelte (~1,1 Millionen). Besonders in der Population der unter 15-Jährigen findet sich mit 96100 eine hohe Neuerkrankungszahl. (11)

	Altersgruppe	
	Unter 15 Jahren	Unter 20 Jahren
Anzahl	1,94 Milliarden	2,54 Milliarden
Anzahl der T1D-Fälle	586000	96100
Inzidenz von T1D pro Jahr	96100	132600

Tabelle 1: Globale Schätzungen für Typ-1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen (<20 Jahre) im Jahr 2017 [modifiziert nach (11)]

Weiters finden sich signifikante geographische Unterschiede die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes betreffend, wie in Abbildung 1 ersichtlich wird. Europa, Amerika und die Karibik weisen mit 46% aller T1D Erkrankungen der unter 20-Jährigen den größten Anteil auf. Allein Europa nimmt mit mehr als einem Viertel (28,4%) einen gewichtigen Stellenwert ein, während Afrika mit ungefähr 5% das untere Ende bildet.

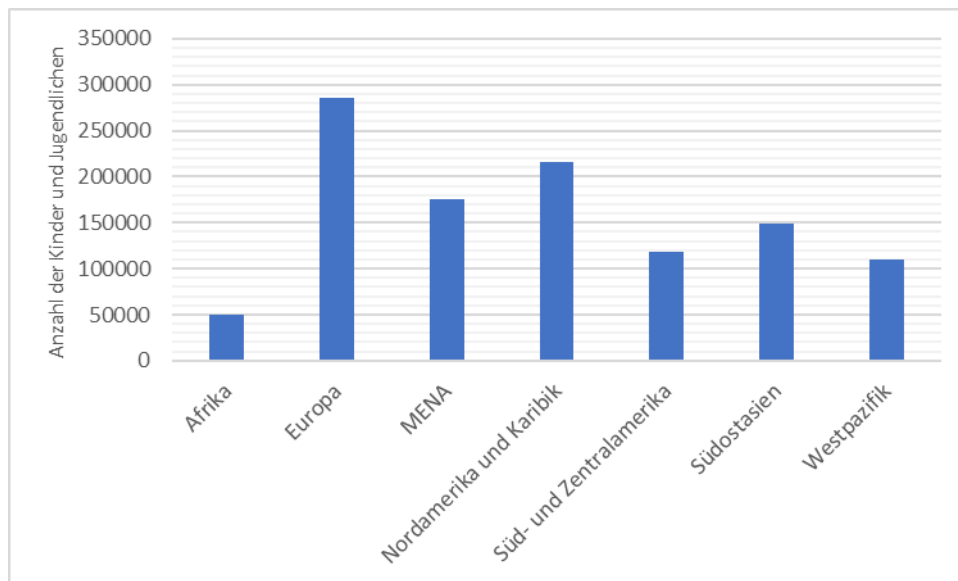


Abbildung 1: Anzahl der Kinder und Jugendlichen unter 20 Jahren mit T1D auf IDF Regionen betrachtet, 2017 [modifiziert nach (11)]

Während die meisten Autoimmunerkrankungen vermehrt das weibliche Geschlecht betreffen, lässt sich bei T1D bei Kindern und Jugendlichen keine genderspezifische Präferenz nachweisen. Nichtsdestotrotz wurde in Regionen mit höherer Inzidenz von T1D, zum Beispiel in Europa, ein vermehrter männlicher Anteil und in Regionen mit niedriger Inzidenz von T1D ein gering vermehrter weiblicher Anteil nachgewiesen. (12)

1.1.3.2 Österreich

In einer rezenten Studie von Rami-Merhar et al. wurden im Rahmen der österreichischen Diabetesinzidenzstudien Daten von Kindern in Österreich <15 Jahren über das Auftreten von DM gesammelt und analysiert. Fallzahl, Typisierung, Alter zum Diagnosezeitpunkt und der Anteil des weiblichen Geschlechtes werden in Tabelle 2 dargestellt. Mit 94,2% nimmt der T1D den Großteil der diagnostizierten Diabetes Typen ein, während nur 1,8% auf T2D und 4,0% auf andere Diabetesformen ausfallen. (10)

	Diabetes-Typen		
	T1D	T2D	Andere Formen
n	4356	83	185
%	94,2	1,8	4
% weiblich	46,1	60,3	50,3
Alter bei Diagnose	8,5	12,7	9,5

Tabelle 2: Grundlegende Merkmale der Studienpopulation (1999-2017), klassifiziert als T1D, T2D und andere Formen des Diabetes [modifiziert nach (10)]

In Österreich konnte über eine lange Periode ein signifikanter Anstieg der Häufigkeit von T1D bei unter 14-Jährigen festgestellt werden. Von 1989 bis 2007 zeigt sich ein stetiger Zuwachs von ~4,5% in allen Altersgruppen. Die Inzidenz in der jüngsten Kohorte (0-4 Jahre) nahm ab 2007 konsekutiv ab. Diese dynamische Abweichung beeinflusst die restlichen Inzidenzen und resultiert schlussendlich 2017 in einem Plateau wie in Abbildung 2 dargestellt.

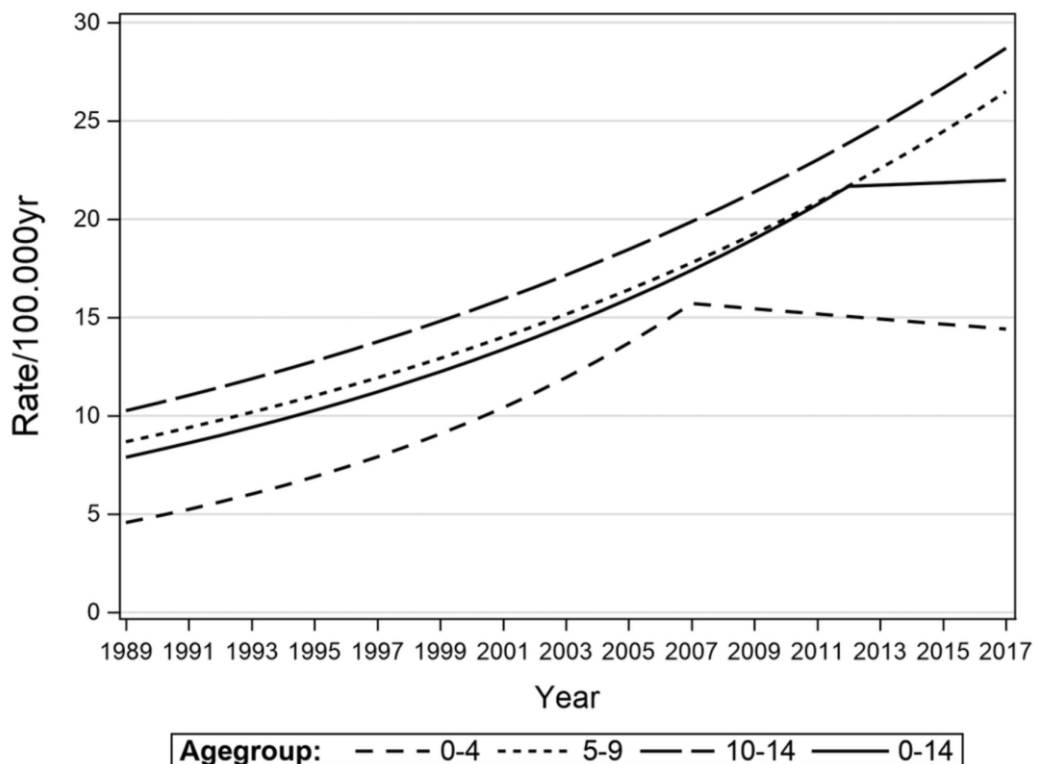


Abbildung 2: T1D Inzidenz Trends in verschiedenen Altersgruppen (0-4, 5-9, 10-14 Jahren) über den Zeitraum von 1989 – 2017 (10)

Die genaue Ursache für den Anstieg der Fallzahlen von T1D kann nicht genannt werden. Eine Hypothese dafür stellt die Assoziation mit rapidem Wachstum in jungen Jahren und Adipositas dar. Unklar bleibt weiters, ob die 2006 erfolgte Implementierung des Rotaviren-Impfstoffes mit der sinkenden Inzidenz bei unter 0-4-Jährigen mitwirkt. (10)

Im Gegensatz zur steigenden Inzidenz des T1D bei Kindern und Jugendlichen in dieser Studie stagnierte die Zahl der diagnostizierten T2D mit 0,07-0,74/100000 PatientInnenen Jahren von 1999-2017.

Weiters ist erwähnenswert, dass die Inzidenz der spezifischen Formen des Diabetes in Österreich mehr als doppelt so hoch sind als die des T2D (4% vs. 1,8%). Dies lässt sich durch ein verbessertes Verständnis der genetischen Assoziationen und des implementierten Screenings auf MODY und neonatalen Diabetes erklären. (10)

1.1.4 Klinik

Während im ersten Lebensjahr kaum die Diagnose T1D gestellt wird, nimmt die Inzidenz mit dem Alter zu und erreicht um das 4. Lebensjahr einen kleinen Häufigkeitsgipfel. Der Großteil manifestiert sich jedoch zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr. (13) Infolge der Hyperglykämie und Glukosurie mit osmotischer Diurese kommt es zu den Hauptsymptomen Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Nykturie. Auch unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Leistungsminderung können Anzeichen der Erkrankung sein. Vor allem bei Kindern und Jugendlichen bildet die Enuresis einen distinktiven Hinweis auf das Vorliegen der Erkrankung. Bei einer schweren glykämischen Entgleisung kann sich der T1D in Form einer diabetischen Ketoazidose manifestieren. Aufgrund des Insulinmangels und der gesteigerten Lipolyse werden vermehrt Ketonkörper gebildet, welche die Ausbildung einer metabolischen Azidose fördern und unter anderem zu obstähnlichem Atemfötor führen. Die Symptomatik bildet sich bei T1D meistens rasch aus. (2, 14-16)

1.1.5 Diagnostik

Bei der Diagnostik liegt besonderes Augenmerk auf einer gründlichen Anamnese. Hierbei gilt es, die klassischen Symptome Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust zu erfragen und auch hinsichtlich Familienanamnese, Schwangerschaft und bemerkbarem Leistungsknick Informationen zu sammeln. (14, 15) Häufig kann durch gründliche Anamnese kombiniert mit klinischer Symptomatik die Diagnose DM bereits vermutet werden. Die Methode der Wahl zur Diagnose und

zur Verlaufs- und Therapiekontrolle bildet anschließend die enzymatische Blutzuckerbestimmung. (14, 15) Hierbei kann durch folgende Messungen die Diagnose Diabetes gestellt werden:

- Venöser Nüchtern-Plasma-Glukose Spiegel von ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) Dabei wird nüchtern definiert durch einen Zeitabschnitt ohne Nahrungsmittel von 8h. (1, 14)
- Zufällig gemessener Blutzuckerwert von ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) und dazu krankheitsspezifische Symptome (Polydipsie, Gewichtsabnahme, Polyurie etc.) (1, 14)
- Oraler Glukose-Toleranztest 2 h-Wert von ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) (1, 14)
- HbA_{1c} Wert von $\geq 6.5\%$ (1, 17)

Neben diesen 4 Hauptpfeilern kann die Diagnose durch folgende Parameter untermauert werden:

- Glukosebestimmung im Urin:
Die normale Nierenschwelle für Glukose liegt bei ungefähr 180 mg/dl Glukose im Blut. Übersteigt die Blutglukose diesen Wert, so kommt es zur Glukosurie. Lässt sich wiederholt Glukose im Urin nachweisen, liegt sehr wahrscheinlich ein DM vor. Durch die einfache Möglichkeit der Blutzuckermessung und die potenziell erhöhte Nierenschwelle für Glukose, beispielsweise bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie, hat die Uringlukosemessung an Bedeutung verloren. (14)
- Bestimmung von Ketonkörpern im Blut
- Plasmainsulin- und C-Peptid-Bestimmung
Bei der Umwandlung des in den β -Zellen des Pankreas produzierten Proinsulins in das aktive Insulin wird ein Bestandteil, das C-Peptid, abgespalten. Dieser Parameter erlaubt einen direkten Rückschluss auf die noch erhaltene Insulinproduktion. (15)
- Immundiagnostik und HLA-Typisierung
Dies sind aufwendige Untersuchungen und zur Routinediagnostik nur selten indiziert. Eine gewisse Bedeutung besitzen sie bei wissenschaftlichen Studien zur Frühdiagnostik oder Frühintervention. (15)
- Diabetesspezifische Antikörper
Bei bis zu 85-90% der PatientInnen mit T1D können bei Manifestation diverse Autoimmunmarker gemessen werden. Zu diesen zählen Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Glutamin-Decarboxylase (GADA), Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 (IA2A) und Autoantikörper gegen Zinktransporter 8 (Zn8A). (13)

Stadium			
	Nüchtern-Plasma-Glukose venös	Gelegenheitsblutzucker	Oraler Glukose-Toleranztest (oGTT)
Diabetes	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) und Symptome eines Diabetes	2 h-Wert ≥ 200mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)
Abnorme Nüchtern-Glukose (IFG)	100 - 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l)	-	Gestörte Glukosetoleranz (IGT) 2 h-Wert 140 - 199 mg/dl (7,8 - 11,0 mmol/l)
Normal	< 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	-	2 h-Wert < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)

Tabelle 3: Diagnostische Richtwerte zur Feststellung eines DM. [modifiziert nach den ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 (1)]

1.1.6 Komplikationen

Jede nicht adäquat eingestellte Form des DM birgt die Gefahr in sich, verschiedenen Komplikationen im Körper zu verursachen. Die Erkrankung DM ist mit einer Vielzahl an Krankheiten assoziiert, deren Auswirkungen und Behandlungen nicht nur materielle Kosten, sondern auch eine Einschränkung der Lebensqualität mit sich bringen. (11) Im Folgenden werden die Komplikationen weiter in Akutkomplikationen und Spätfolgen unterteilt:

1.1.6.1 Akutkomplikationen

Sowohl bei Manifestation, als auch im weiteren Krankheitsverlauf eines T1D können akute und potenziell lebensbedrohliche Komplikationen auftreten. Einerseits handelt es sich dabei um die Diabetische Ketoazidose (DKA), welche die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Kindern mit T1D darstellt andererseits um die schwere Hypoglykämie. (17)

I. Diabetische Ketoazidose

Absoluter Insulinmangel kombiniert mit einem Überschuss kontrainsulinärer Hormone (Katecholamine, Cortisol, Glukagon und Wachstumshormone) führt zu einem Zustand insuffizienter peripherer Glukoseutilisation. Aufgrund der reaktiven Gluconeogenese und Glykogenolyse kommt es zur Hyperglykämie und Hyperosmolarität. Weiters initiiert derselbe Zustand Lipolyse und Ketonkörperbildung, welche in einer Ketonämie und metabolischen Azidose

resultieren. Sobald der renale Schwellenwert für Glukose überschritten wird, führt dies zur osmotischen Diurese mit folgender Dehydratation samt Elektrolytverlusten.

Diese Veränderungen stimulieren die weitere Ausschüttung von Stresshormonen und verschlechtern die Symptomatik. (16, 18)

Die typischen Symptome der DKA inkludieren

- Dehydratation, Exsikkose
- Leistungsminderung
- Tachypnoe mit Kussmaul-Atmung
- Obstähnlicher Azetongeruch der Ausatemluft
- Heftige abdominelle Schmerzen
- Übelkeit, Erbrechen
- Neurologische Symptome (Verwirrtheit, Schwindel, Bewusstlosigkeit) (15, 16)

Die häufigste Ursache der DKA ist bei der Erstmanifestation. Besonders gefährdet sind dafür Kinder unter 2 Jahren. Weiters herrscht ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung einer DKA bei bestehendem T1D bei Personen mit fraglicher Compliance oder mutmaßlichem Absetzen der Insulintherapie, mangelnder Funktion der Insulinpumpe, bekannten früheren DKA-Episoden, Fehlverhalten bei Krankheit, Stresssituationen, welche die Ausschüttung kontrainsulinärer Hormone fördern, wie Sepsis, Trauma oder gastrointestinale Infektionen mit persistierendem Erbrechen und psychiatrische Störungen. (16, 18)

Die biochemischen Kriterien zur Diagnosestellung einer DKA werden durch das Ausmaß der Azidose in 3 Gruppen eingeteilt:

- Mild: venöser pH <7,3 oder Serumbicarbonat <15 mmol/L
- Mittel: pH <7,2, Serumbicarbonat <10 mmol/L
- Schwer: pH <7,1, Serumbicarbonat <5 mmol/L (16)

Die Therapieziele der DKA beinhalten neben Allgemeinmaßnahmen eine Behandlung der Dehydratation und Hyperosmolarität, die Senkung der Blutglukose, ein Ausgleich der Azidose und ein Ausgleichen der Elektrolytentgleisung. Abhängig vom Schweregrad werden hierzu Flüssigkeit, Mineralsalze (Kalium, Natrium und Phosphat), Insulin und bei Blutzucker <250mg zusätzlich Glukose substituiert. (14, 16)

II. Hypoglykämie

Bei der Hypoglykämie handelt es sich um die häufigste Akutkomplikation des T1D. Hypoglykämien werden durch den Abfall der Blutglukose unter einen gewissen Schwellenwert definiert, unter welchem potenziell gesundheitsschädigende Risiken für den/die PatientIn auftreten.

Da dieser Schwellenwert aufgrund mehrerer Parameter wie Alter, letzte Hypoglykämie-Episode oder Effektivität der Blutzuckerkontrolle zwischen unterschiedlichen Individuen variiert, wird laut International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) eine nicht-numerische Definition vorgeschlagen.

- Hinweis auf klinische Hypoglykämie
Glukosewert von ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL) ohne klinische Symptomatik (19)
- Klinisch wichtige oder mittelschwere Hypoglykämie
Glukosewert von < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) mit klinischer Symptomatik
Diese Werte führen potenziell zu ineffizienter hormoneller Gegenregulation, Wahrnehmungsstörungen der Hypoglykämie, neurogenen Symptomen und kognitiven Dysfunktionen. (19)
- Schwere Hypoglykämie = Bewusstlosigkeit, Krampfanfall
Ein Event, welches mit schwerwiegenden kognitiven Einschränkungen und notwendiger Fremdhilfe zur Behebung der metabolischen Entgleisung einhergeht. Da Kleinkinder selbst bei der Korrektur von milden Hypoglykämien externe Hilfe benötigen, ist eine ärztliche Beurteilung notwendig, ob eine Hypoglykämie induzierte kognitive Dysfunktion vorliegt oder nicht. (19)

Zu den Risikofaktoren zur Ausbildung einer Hypoglykämie bei T1D zählen das Applizieren von falschen, fehlerhaft eingestellten oder exzessiven Mengen Insulin, eine verringerte Aufnahme von Glukose durch vergessene Mahlzeiten, falsche Berechnung, eine erhöhte Glukoseutilisation während sportlicher Betätigung oder eine verringerte endogene Glukoseproduktion nach Alkoholkonsumation. (19)

Einteilung	Symptome und klinische Zeichen
Autonome Symptome	
Parasympathikotone Reaktion	Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche
Sympathikotone Reaktion	Unruhe, Schwitzen, Tachykardie, Tremor, Tachypnoe
Zentralvenöse = neuroglukopenische Symptome	Primitive Automatismen (Grimassieren, Schmatzen), Konvulsionen, fokale Zeichen (Hemiplegie, Doppelbilder sehen), Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Somnolenz

Tabelle 4: Symptome der Hypoglykämie [modifiziert nach (14)]

Therapeutisch gilt nach kausaler Beseitigung der auslösenden Faktoren ein orale Glukosesubstitution zur Wiederherstellung des physiologischen Blutzuckerspiegels. Im Falle einer Bewusstlosigkeit oder eines Krampfanfalles soll auf Glukose-haltige Infusionslösungen oder intramuskuläre oder subkutane Glukagongabe zurückgegriffen werden. (14, 19)

1.1.6.2 Langzeitkomplikationen und Spätfolgen

Die wichtigsten Langzeitkomplikationen des T1D werden durch pathogene Veränderungen an den Endothelien ausgelöst und bilden die Hauptursache für die gesteigerte Morbidität und Mortalität. Sie umfassen diabetesspezifische mikrovaskuläre Komplikationen wie die diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie sowie unspezifische Makropathien wie koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien und zerebralem Insult. (14, 20) Obwohl Diabetes-assoziierte vaskuläre Komplikationen in der Kindheit und in der Jugend relativ selten sind, lassen sich schon wenige Jahre nach Manifestation funktionelle sowie strukturelle Veränderungen feststellen. (21) Die Prävention oder Verzögerung der Komplikationen kann durch effiziente Kontrolle der Blutglukose, regelmäßiges Screening und Optimierung der Behandlung erreicht werden. (21) Beispielsweise kann eine gute Diabeteseinstellung das Risiko, an einer diabetischen Neuropathie zu erkranken, um etwa 80 % reduzieren. (20)

1.1.7 Therapiesäulen

Da bei Kindern der Diabetes bei bis zu 95% ein T1D vorliegt, wird im Folgenden nur auf die Therapie des T1D eingegangen.

Neben dem Erreichen einer möglichst normoglykämischen Stoffwechselkontrolle unter Vermeidung von Akut- und Spätkomplikationen zählen die Akzeptanz für die Erkrankung und eine positive Einstellung der Betroffenen gegenüber dem Therapieschema zu den Hauptzielen der Therapie bei T1D. Ohne die Zusammenarbeit eines interdisziplinären Teams bestehend aus ÄrztInnen, DiabetesberaterInnen, DiätologInnen, PsychologInnen und SozialarbeiterInnen wäre dies nicht möglich. (22)

Die 5 Säulen der Therapierung des T1D inkludieren:

- Insulinsubstitution
- Berechnung der Kohlehydrate der Mahlzeiten
- Körperliche Aktivität
- Schulungen
- Psychosoziale Unterstützung

Den wichtigsten Teil des Therapieregimes bei T1D nimmt dabei die Insulinsubstitution ein.

1.1.7.1 Insulintherapie

Die Insulinsubstitution ist essentiell für PatientInnen mit T1D und muss ein Leben lang fortgeführt werden. Hierbei gilt es, die bei Stoffwechselgesunden physiologische Sekretion des endogenen Insulins bestmöglich zu imitieren und damit die Glukosekonzentration im möglichst normoglykämischen Bereich zu halten. (23) Die glykämischen Zielbereiche dafür liegen vor dem Essen bei 70-130 mg/dL (4,0-7,0 mmol/L), nach dem Essen bei 90-180 mg/dL (5,0-10,0 mmol/L) und vor dem Zubettgehen bei 80-140 mg/dL (4,4-7,8 mmol/L). Weiters wird von den ISPAD Guidelines 2018 ein HbA1c von <7,0% in allen Altersgruppen empfohlen. (24) Die Grundlage für diese Zielwertdefinitionen bilden die Ergebnisse der DCCT/EDIC-Studie, welche bereits 1993 eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten HbA1c-Werten, besonders über 9,0%, und mikroangiopathischen Spätkomplikationen nachweisen konnten. (5, 25) Vor allem die sich verändernde Physiologie, die Familiendynamik und verschieden soziale Interaktionsformen erschweren eine adäquate Stoffwechselkontrolle. (26)

1.1.7.2 Geschichte des Insulins

Frederick Grant Banting und Charles Best veränderten mit der erfolgreichen Identifizierung und Reinigung von Insulin im Jahr 1922 das Leben von Personen mit T1D.



Abbildung 3: Frederick Banting und Charles Best am Dach der Medizinischen Universität von Toronto im Jahr 1922. Hunde wurden als Versuchsobjekte bei den Testungen verwendet.

<https://www.sciencehistory.org/historical-profile/frederick-banting-charles-best-james-collip-and-john-macleod>; zugegriffen am 29.03.2020

In den folgenden Jahrzehnten wurde Insulin aus den Bauchspeicheldrüsen von Rindern und Schweinen technisch gewonnen. Der Unterschied zum menschlichen Insulin ist auf wenige Aminosäuren begrenzt. Schweineinsulin unterscheidet sich um einen Aminosäurerest, Rinderinsulin um 3. Weitere Meilensteine in der Geschichte des Insulins bildeten das 1936 von H.C. Hagedorn entwickelte Verzögerungsinsulin Neutral Protamin Hagedorn (NPH), die Sequenzierung der Aminosäuresequenz des humanen Insulins in den 1950er durch Frederic Sanger und seit 1982 gentechnologische Produktion von Humaninsulin. (27, 28)

1.1.7.3 Molekulare Struktur des Insulins:

Das menschliche Insulin ist ein Protein und besteht aus insgesamt 51-Aminosäuren, die in zwei Ketten (α und β) angeordnet sind. Synthetisiert wird es in den beta-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas mit der Bildung von den einkettigen Vorläufern, dem Präproinsulin und dem Proinsulin. Bei letztgenanntem sind die Ketten A und B durch das Connecting-Peptid, C-Peptid

miteinander verbunden. Durch Proteasen wird das C-Peptid schließlich abgespalten und das aktive Insulin entsteht. (29)

Insulinmoleküle lagern sich abhängig von der Insulinkonzentration in verschiedenen Kristallisationsformen zusammen. Bei physiologischen Konzentrationen von weniger als 1 nmol liegt Insulin zum Großteil als Monomer vor. Höhere Konzentrationen fördern die Assoziation von Monomeren zu Dimeren und bei Vorhandensein von Zinkionen aggregieren je 3 Dimere zu einem Hexamer. (29)

1.1.7.4 Applikationsform und Absorption:

Da Insulinpräparate als Proteine im Gastrointestinaltrakt abgebaut werden, bevor sie ihre Wirkung entfalten können, müssen alle Insuline parenteral appliziert werden. (27, 30) Nach subkutaner Injektion eines Insulinpräparates sind die Seruminsulin-Spiegel und die biologische Halbwertszeit primär von der Absorptionsgeschwindigkeit abhängig. Während monomere und dimere Kristallisationsformen von Insulinmolekülen schnell in den Körperkreislauf gelangen, ist dies bei Hexameren erschwert. (23)

Die Halbwertszeit der Insulinpräparate variiert zwischen den verschiedenen Präparaten. Während Normalinsulin bereits eine um das Zehnfache verlängerte Halbwertszeit besitzt als das endogene Insulin ($5,2 \pm 0,7$ min), welches bei Stoffwechselgesunden direkt über den Pfortaderkreislauf zur Leber in den peripheren Blutkreislauf gelangt, besitzen neuere Präparate bereits Halbwertszeiten bis zu 24h. (27, 29)

Je nach Konzipierung der Insulinpräparate werden die Insulinmoleküle rascher bzw. langsamer resorbiert. Bei den rasch wirkenden Insulinaloga ist die Selbstassoziation der Insulinmoleküle behindert, wodurch diese vornehmlich in Form von Mono- und Dimeren vorliegen. Bei Insulinaloga mit langsamem Wirkungseintritt überwiegen hexamere Kristallisationsformen. Verzögerungsinsulinen werden Substanzen hinzugegeben, welche die Absorptionsvorgänge beeinflussen, wobei die physikochemischen Grundlagen hierzu noch nicht vollständig geklärt werden konnten. (27) In Österreich sind grundsätzlich Insulinpräparate in einer Konzentration von 100 IE pro ml in Verwendung. Bei einem gesteigerten Bedarf stehen auch Präparate mit höheren Konzentrationen (Insulin Lispro U 200 bzw. Humulin R U 500) zur Verfügung. Zur Prävention von Verwechslungen bei Ampullenwechsel werden diese in Form von Fertigpens ausgehändigt, um potenzielle Überdosierungen zu vermeiden. (5)

In Extremsituationen wie akuten Stoffwechselentgleisungen (DKA) oder perioperativen Versorgungungen kann eine intravenöse Verabreichung von Normalinsulin oder kurzwirksamen Insulinaloga notwendig sein. (5, 27)

Die in Österreich in der klinischen Praxis angewandten Insulin werden in folgende 4 Gruppen eingeteilt (Tabelle 5 enthält Kinetik und in Österreich erhältliche Präparate, Stand 2019):

- Kurzwirksame Insuline: Die älteste pharmazeutische Zubereitung des Insulins ist das Normalinsulin oder Altinsulin. Wichtig sei zu erwähnen, dass aufgrund des verzögerten Wirkungseintrittes ein Spritz-Ess-Abstand von 20-30 Minuten geachtet werden muss. (27)
- Langwirksame Insuline: Nur mit kurzwirksamen Insulinen wäre ein Leben mit T1D von beträchtlich mehr Injektionen geprägt. Generell werden sie eingesetzt, um eine basale Insulinsekretion zu imitieren. Der wohl bekannteste Vertreter ist das NPH-Insulin. Bei diesem Präparat wird dem Insulin Protamin und Zink beigemischt, um eine verlangsamte Dissoziation zu erzielen. (5, 27)
- Kombinationsinsuline: Sie bestehen aus konstanten Mischungen aus Normal- und Verzögerungsinsulinen. Kombinationsinsuline sind in der Behandlung von Kindern mit T1D kaum in Verwendung.
- Insulin-Analoga:
 - Kurzwirksame Insulinanaloga: Die Insulinanaloga Lispro, Aspart und Glulisin finden seit ungefähr 20 Jahren in der Diabetestherapie Anwendung. Der raschere Wirkungseintritt und die geringere Wirkdauer führen zu einem Vorteil gegenüber der Verwendung des Normalinsulins, da kein Spritz-Ess-Abstand eingehalten werden muss. (5, 27)
 - Ultrakurzwirksame Insulinanaloga: Durch Zugabe von Niacinamid und L-Arginin wird eine beschleunigte Dissoziation der Insulinmoleküle erreicht. Die Studien von Russel-Jones et al. und von Bowering et al. weisen für T1D und für T2D eine stärkere Reduktion des postprandialen Glukose-Peaks unter Verwendung eines ultrakurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu Insulin Aspart auf. (5, 31, 32)
 - Langwirksame Insulinanaloga: Die Vorteile gegenüber NPH-Insulin liegen in einer Reduktion der nächtlichen Hypoglykämien und der Applikation in Form einer klaren Lösung im Vergleich zur beim NPH-Insulin notwendigen Suspension. (5)
 - Ultralangwirksame Insulinanaloga: Die Wirkdauer der ultralangwirksamen Insulinanaloga steigt mit 30h (Glargin U 300) bzw. 42h (Degludec) auf beträchtliche Zeitintervalle/Länge. Die lange Wirkdauer kombiniert mit der flachen Wirkkurve ermöglichen eine Reduktion der Injektionsrate des basalen Insulin und eine verbesserte Flexibilität der Benutzer. (5)

Insulin	Wirkungsbeginn (min)	Wirkmaximum (Peak, Stunden)	Wirkdauer (Stunden)
Normalinsulin	30	1,5–3,5	7–8
Kurzwirksame Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisin)	5–15	1–3	3–5
NPH-Insulin	30–60	4–6	8–14
Langwirksame Insulinanaloga (Glargin U 100, Detemir)	30–60	Flache Wirkkurve	Bis zu 24
Ultralangwirksame Insulinanaloga (Glargin U 300, Degludec)		Flache Wirkkurve	30, bis zu 42

	Sanofi-aventis	Eli Lilly	Novo Nordisk
Kurzwirksame Insuline	Insuman® Rapid	Huminsulin® Normal	Actrapid®
Kurzwirksame Insulinanaloga	Apidra® (Glulisin)	Humalog® (Lispro)	NovoRapid® (Aspart)
Ultrakurzwirksame Insulinanaloga			Fiasp®
Langwirksame Insuline	Insuman® Basal	Huminsulin® Basal	Insulatard
Langwirksame Insulinanaloga	Lantus® (Glargin)	–	Levemir® (Detemir)
Ultralangwirksame Insulinanaloga	Lantus® U 300 (Toujeo)		Degludec (Tresiba®)
Mischinsuline (NPH-Insulin plus 15 bis 30% Normalinsulin)	Insuman® Comb 15 Insuman® Comb 25 Insuman® Comb 50	Huminsulin® Profil III	Mixtard® 30
Mischinsuline mit Insulinanaloga (NPH-Insulin plus 25 bis 70% kurzwirksame Insulinanaloga)	–	Humalog® Mix 25 Humalog® Mix 50	NovoMix® 30 NovoMix® 50 NovoMix® 70
Langwirksames und kurzwirksames Insulinanalogon	–	–	70% Degludec plus 30% Aspart (Ryzodeg®)

Tabelle 5: Wirkkinetik der in Österreich verwendeten Insulinpräparate und ihre Produzenten [modifiziert nach (5)]

1.1.7.5 Insulintherapiestrategien:

Hierbei wird zwischen 3 verschiedenen Therapieschemata unterschieden:

I. Konventionelle Insulintherapie:

Bei der konventionellen Insulintherapie wird ein- bis zweimal täglich Insulin injiziert. Dabei handelt es sich um mehr als zwei Drittel um ein Verzögerungsinsulin und den Rest bildet Normalinsulin. Dieses Injektionsschema imitiert nicht das Sekretionsmuster der körpereigenen β -Zellen. Deshalb wird die konventionelle Insulintherapie als nichtphysiologische Methode der Insulinsubstitution angesehen. Die tägliche Insulinmenge wird im Verhältnis von etwa 2:1 morgens und abends präprandial injiziert. Dabei wird der Anteil des Verzögerungsinsulins relativ konstant gehalten, während die Dosierung des Normalinsulins an die Nahrungsaufnahme angepasst werden muss. Da jedoch die Menge des kurzwirksamen Insulins bei diesem Therapieschema nur einen geringen Anteil der Gesamttagesdosis ausmacht, wird die, besonders von pädiatrischen Diabetologen erwünschte Flexibilität, durch eine notwendige Anpassung der Nahrungsaufnahme in Form von fixen Essenszeiten und fixen Kohlehydratmengen, an die vorgegebene Wirkung des Verzögerungsinsulins eingeschränkt. Die konventionelle Insulintherapie wird in der

Pädiatrie heutzutage in der klinischen Praxis als obsolet angesehen und kommt nur noch in Ausnahmefällen bei PatientInnen mit T1D zum Einsatz. (5, 23)

II. Intensivierte Insulintherapie/Basis-Bolus-Therapie (B/B)

Die intensivierete Insulintherapie ermöglicht eine adäquate Imitation der physiologischen Insulinsekretion der pankreatischen β -Zellen. Die nahrungsunabhängige Basalinsulinbedarf wird durch ein- oder zweimal tägliche Injektion eines langwirksamen Insulinanalogons gedeckt. (33) Zusätzlich erfolgt der Ersatz der endogenen Prandialinsulinausschüttung durch prä- oder postprandiale Gabe von Normalinsulin oder kurzwirksamen Insulinanaloga. (5, 23)

Trotz der häufigen Injektionen sowie Blutzuckerselbstkontrollen, schafft diese Form der Insulinsubstitution vermehrt Flexibilität verglichen mit den konventionellen Insulintherapie. Die präzisen Berechnungen der korrekten Insulinmengen und die Kenntnis des individuellen tagesrhythmischen Insulinwirkungsprofils erfordern ein intensives Schulungsprogramm und aktive Mitarbeit der Kinder, Jugendlichen als auch der Eltern. (5, 23)

III. Insulinpumpentherapie (CSII) = Continuous subcutaneous insulin infusion

Bei der CSII wird über eine externe Arzneimittelpumpe schnell wirksames Analog-Insulin über einen Katheter und eine subkutane Venenverweilkanüle, welche alle 2-3 Tage vom/von der PatientIn beziehungsweise den Eltern/Betreuungspersonen gewechselt werden muss, abgegeben. Der basale Insulinbedarf (Basalrate) wird durch die variabel adaptierbare, stündliche Abgabe von kurz wirksamem Insulin gedeckt. Zu den Mahlzeiten und Blutzuckerkorrekturen kann durch die PatientInnen per Knopfdruck eine individuell berechnete Insulinmenge (Bolus) aus dem Reservoir der Insulinpumpe abgegeben werden. Die CSII ermöglicht eine genauere Anpassung der Insulinbasalrate an das physiologische Sekretionsmuster des Pankreas und eine exaktere Dosierung der Bolusgaben. (23, 34)

Zu den Indikationen der CSII zählen neben dem Wunsch einer verbesserten Stoffwechselkontrolle rezidivierende schwere Hypoglykämien, Nadelphobien, der Wunsch nach einer flexiblen Lebensgestaltung, T1D bei Säuglingen oder Kleinkindern, ausgeprägtes Dawn Phänomen und Sondersituationen wie z.B. Autismus und Schwangerschaft. (34)

Das System sollte regelmäßig kontrolliert werden, da neben den in Kapitel 1.1.6 genannten Komplikationen für eine diabetische Ketoazidose weitere Risikofaktoren wie ein Leck im Kathetersystem, ein Katheterknick, ein Herausrutschen der Kanüle oder eine verminderte

Insulinwirkung durch lokale Entzündungen oder Blutungen an der Einstichstelle etc. hinzukommen. (23)

In den letzten Jahren kommt es immer mehr zur Kombination aus CSII mit interstitiell kontinuierlicher Glukosemessung. Diese sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP) ergänzen durch eine Abschaltung der Insulinzufuhr bei vorhandener Hypoglykämie oder vor Erreichen des hypoglykämischen Schwellenwertes die CSII. Weiters verfügen sie über ein integriertes Alarmsystem, welches bei Hypo- und Hyperglykämien anschlägt. (23)

IV. Closed-Loop

Zur Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien wird bei sogenannten Closed-Loop Systemen die Basalrate entsprechend der kontinuierlich gemessenen Glukosewerte und den vorausgegangenen Glukose- und Insulininfusionsdaten regelmäßig adaptiert.

Rezent wurde auch ein Hybrid Closed Loop System, welches eine Hyperglykämie durch Erhöhung der Insulinzufuhr kompensiert, in Österreich zugelassen. (23, 34)

1.2 Glukosemessung

Wie in den bisherigen Kapiteln eruiert wurde, liegt bei PatientInnen mit T1D der Schwerpunkt der Therapie darin, eine engmaschige Kontrolle der Blutglukose durchzuführen und diese in einem möglichst normoglykämischen Bereich zu halten, um eine Reduktion der Spät komplikationen und eine Steigerung der Lebensqualität zu ermöglichen. (21, 35) Im modernen Diabetesmanagement hat sich die gezielte Selbstmessung des Blutglukosespiegels, auch genannt Blutzuckerselbstkontrolle, als wichtiges Konzept der Blutzuckerkontrolle etabliert. (36) Dennoch kann durch das Prinzip des Self-monitoring of blood glucose der Verlauf der Blutglukose durch die punktuellen Blutzuckermessungen nicht vollständig wiedergeben werden, da beispielsweise nächtliche oder postprandiale Entgleisungen übersehen werden können. (37)

Diesem Problem entgegen die neueren Systeme des kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM). Hierbei wird durch einen Sensor im subkutanen Fettgewebe die Glukosekonzentration in kurzen Abständen gemessen und dadurch eine akkurate Wiedergabe des historischen Glukosespiegels ermöglicht. (37) Weiters konnte, wie diverse Studien nachgewiesen haben, auch eine Reduktion der hypoglykämischen Episoden durch die Verwendung von CMG bestätigt werden. (37, 38)

2014 kam eine weitere Variante der Blutzuckerkontrolle auf den Handel: Freestyle Libre (FSL) von Abbot. Der Sensor wird bereits vom Hersteller kalibriert geliefert und kann für bis zu 14 Tage am Stück getragen werden, dies jedoch ohne Alarmfunktion. (39) Seit Anfang 2019 wurde das Sortiment durch den alarmfähigen FreeStyle Libre 2 erweitert.

1.2.1 Self-monitoring of blood glucose (SMBG)

SMBG bildet eine essentielle Therapiensäule bei der Therapie des T1D. Es ermöglicht eine präzise Kontrolle des Blutzuckerwertes und bei korrekter Beurteilung der Werte auch die Durchführung wichtiger, sachgerechter therapeutischer Konsequenzen im Falle von akuten hyper- und hypoglykämischen Episoden. (27, 40) Besonderes Augenmerk fällt hierbei auf eine detaillierte Protokollierung der erhobenen Befunde. Anhand dieser können durch Rücksprache mit dem behandelnden Arzt gezogene Schlüsse und durchgeführte Interventionen analysiert und eine Bekräftigung positiver und eine Reduktion negativer Verhaltensweisen herbeigeführt werden. (27, 40) Ohne mehrfach tägliche Blutzuckerbestimmungen ist eine individuelle Insulinsubstitution nicht vorstellbar. (27)

In der Leitlinie von Wascher et al. wird hierbei ein Grundsatz beschrieben, dass jedem/jeder PatientIn mit DM die Möglichkeit der Blutzuckerselbstkontrolle besitzen sollte, mit welcher folgende Ziele verfolgt werden:

- Reduktion der Spätkomplikationen (Senkung des HbA1c)
- Erhöhte Sicherheit (Reduktion von hypoglykämischen Episoden)
- Verbessertes Umgang mit der Krankheit (Empowerment) (41)

Generell ist eine erhöhte Frequenz des SMBG mit einem verminderten HbA1c-Wert bei Personen mit T1D assoziiert. Intensives Diabetesmanagement erfordert mindestens 6-10 Messungen pro Tag und eine regelmäßige Konsultation eines Facharztes/einer Fachärztin. Die engmaschigere Kontrolle des Glukosewertes ermöglicht eine präzisere Dosierung des Insulins bei kohlenhydrathaltiger Kost und eine effizientere Korrektur von Blutzuckerschwankungen.

Generell sollte die Anzahl der täglichen Blutzuckermessungen individuell an folgende Einflussgrößen angepasst werden:

- Art des Insulinregimes
- Fähigkeit des Patienten, Hypoglykämien zu identifizieren
- Zugriff auf adäquate Ausrüstung
- Aktuelle Stoffwechselkontrolle (HbA1c)

1.2.1.1 HbA1c

Der HbA1c-Wert spiegelt die durchschnittliche Blutglukose der letzten 3-4 Monate wider. Zurzeit ist er der einzig vorhandene robuste Langzeitparameter zum Assessment der Blutzuckerkontrolle.

Dabei wird das Protein Hämoglobin A2 (HbA2) durch eine nichtenzymatische Kondensation in 2 Schritten glykiert. Im ersten Schritt bildet sich reversibel Aldimin. Der zweite Schritt umfasst die Amadori-Umlagerung des Aldimins, wodurch schlussendlich die stabile Ketoaminform HbA1c entsteht, wessen Bildungsgeschwindigkeit direkt proportional von der Glukosekonzentration abhängt. Gegenüber kurzfristigen Veränderungen verhält sich der HbA1c stabil. (24, 27)

Die ISPAD Guidelines von 2018 empfehlen für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (<25 Jahre) mit entsprechender medizinischer Versorgung einen HbA1c-Wert von <53 mmol/mol (<7,0%). (24)

Während höhere HbA1c-Werte mit mehreren chronischen Komplikationen des Diabetes assoziiert sind (siehe 1.1.6.2), kann durch korrektes Management ein niedriger HbA1c-Wert mit weniger und gleichzeitig verzögerter Mikro- und Makrokomplikationen erreicht werden. (24)

1.2.2 Kontinuierliches Glukosemonitoring

1.2.2.1 Definition

Unter kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM) versteht man das Messen der Glukosekonzentration in regelmäßigen Intervallen, meist zwischen 5 und 15 Minuten, von einer vorher definierten Körperflüssigkeit. Hauptsächlich wird die Interstitialflüssigkeit (ISF) dafür herangezogen.

Ein derartiges CGM besteht normalerweise aus 3 Komponenten:

- Nadelsensor: Dieser wird über die Haut eingestochen und kommt im subkutanen Fettgewebe am Oberschenkel, Bauch, gluteal oder der Hinterseite des Oberarmes zu liegen. Dort wird die Glukosekonzentration in der ISF gemessen.
- Elektronischer Transmitter: Verbunden mit dem Glukosesensor/Nadelsensor leitet er die gewonnenen Daten in Form von Radiowellen an das
- Anzeigegerät/Speichergerät weiter, welches den PatientInnen die Werte übersichtlich anzeigt. (42, 43)

1.2.2.2 Einteilung

Die verschiedenen CGM-Technologien lassen sich anhand der Invasivität des Glukosesensors und der Detektionsweise der Glukosekonzentration einteilen: (Abbildung 4)

- Invasivität

a. Invasive Sensoren:

Invasive Sensoren sind vollständig entweder subkutan oder intravenös implantiert und kommunizieren über Radiowellen oder optischen Signalen mit einem externen Aufnahmegerät. (44)

b. Minimal-invasive Sensoren:

Die große Mehrheit der kommerziell erhältlichen CGM-Devices bilden die minimal-invasiven Sensoren. Hierbei wird entweder eine miniaturisierte Enzymelektrode in das Unterhautfettgewebe eingebracht oder die Analyseflüssigkeit aus dem Körper zur Messung transferiert werden. (27)

c. Nicht-invasive Sensoren:

Diese Sensoren haben sich aufgrund mangelnder Messgenauigkeit und Alltagstauglichkeit noch nicht durchsetzen können. Diese Technologien nutzen Wechselwirkungen von Glukose mit zugeführter Energie, beispielsweise durch Strahlung oder Wärme, zur Messung aus. Störende Hautirritationen oder mögliche Infektionen durch invasive Verfahren werden durch diese Technologie vermieden. (44)

- Detektionsweise von Glukose

a. Elektrochemisch (enzymatisch/nicht-enzymatisch): Die meisten heutzutage erhältlichen CGMs detektieren Glukose elektrochemisch. Daher wird diese Thematik im Unterpunkt 1.2.2.3 detaillierter behandelt.

b. Optisch (Fluoreszenz/Direkt): Hierbei binden Fluorophore und Glukose kompetitiv an einen Rezeptor. Anhand der unterschiedlichen Glukosekonzentration kann eine Veränderung der Fluoreszenz festgestellt werden. Bei nicht auf Fluoreszenz basierenden Verfahren („Direkt optisch“) werden variable Frequenzen des Lichts ausgesandt und anhand von Veränderungen der Absorption, Reflektion oder Brechung die momentan vorliegende Glucosekonzentration detektiert.

c. Kombinationen und andere

Neben elektrochemischen und optischen Herangehensweisen zur Messung der Glukosekonzentration stellt die elektrische oder elektromagnetische Transduktion eine weitere Möglichkeit dar. Aufgrund der Komplexität dieser Subgruppe wird hier nicht detaillierter darauf eingegangen.

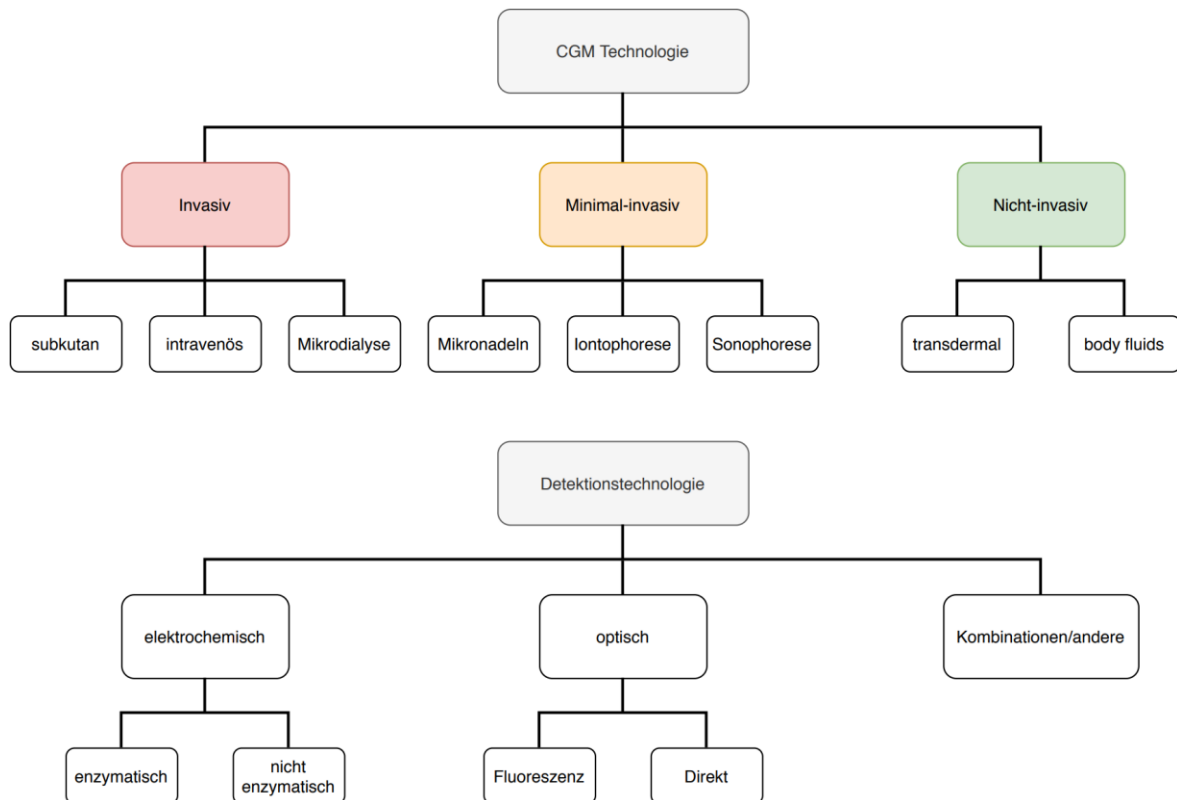


Abbildung 4: Klassifizierung verschiedener CGM-Technologien nach ihrer Invasivität und Detektionstechnologie [modifiziert nach (44)]

1.2.2.3 Funktionsweise und Physiologie

Das biochemische Funktionsprinzip der kommerziell verfügbaren CGM-Systeme (CGMs) basiert auf einer elektrochemischen Glukosemessung durch Biosensoren. Dabei werden Glukosemoleküle enzymatisch zu Glukonolaktone oxidiert und der frei gewordene Elektronenstrom an eine Elektrode transferiert. Abhängig von der Glukosekonzentration wird ein elektrisches Signal an das Lesegerät weitergesendet, welches dem/der PatientIn daraufhin den aktuellen Gewebsglukosewert mitteilt. Weiters besteht auch die Möglichkeit, dass die gesammelten Daten in die Cloud des/der PatientIn oder einer Autoritätsperson übermittelt werden. (42) Da ein Glukosesensor derartiger CGMs eine Verbindung zu einem glukosehaltigen Kompartiment aufweisen muss, wird der Sensor in Form einer mit einer Membran umhüllten Elektrode durch die Haut in das subkutane Fettgewebe eingestochen, wodurch ein Zugang zur ISF hergestellt wird.

Nicht unbedeutend ist die Tatsache, dass die Kofaktoren der Glukoseoxidase, welche in CGMs verwendet werden, mit den ortsständigen Gewebssauerstoffmolekülen konkurrieren und dadurch eine Überschätzung der Glukosekonzentration hervorgerufen werden kann. (45) Um dieser unerwünschten Interaktion entgegenzuwirken, wird an verschiedenen enzymatischen, optischen oder osmotischen Technologien geforscht, die ohne die Verwendung der Glukoseoxidase auskommen und eine Verfälschung der Messung vermeiden. (42)

Vor Inbetriebnahme des CGMs ist eine Kalibrierung des Sensors, eine Herstellung des Zusammenhangs zwischen dem vom CGMs registrierten Signal und der enzymatisch bestimmten, interstitiellen Glukosekonzentration, durchzuführen. Hierbei wird die Blutglukose, da die Kalibrierung nicht im selben biologischen Kompartiment durchführbar ist, mit einem handelsüblichem Blutzuckermessgerät aus der Kapillare der Fingerbeere bestimmt und danach zur Kalibrierung der interstitiellen Messvorgänge verwendet. Liebl et al. weisen auf die Wichtigkeit der sorgsamem Durchführung der Kalibrierung hin, da die analytische Messgenauigkeit dieser Blutzuckergeräte bei ca. 3-5% liegt. Bei Nutzung durch PatientInnen im Alltag kann diese aber Abweichungen von bis zu 20% aufweisen. (43)

Dabei spielt die relative Stabilität der Glukosewerte in beiden Kompartimenten, Blut und interstitieller Flüssigkeit, eine wichtige Rolle. Nur unter diesen „steady state“-Bedingungen, das bedeutet zu Zeiten möglichst vergleichbarer Konzentrationsverhältnisse zwischen Blut- und Gewebsglukose, ist ein Rückschluss vom erstgenannten auf das zweitgenannte Kompartiment möglich. In Zeiträumen von sich rasch ändernder Glukosekonzentration ist dieser Zustand jedoch nicht gegeben und das Ergebnis einer Kalibrierung ist als unzuverlässig einzustufen. Dies ist postprandial oder während und nach körperlicher Betätigung der Fall. (43)

1.2.2.4 Anwendung

Die momentan kommerziell erhältlichen CGMs basieren auf einem minimal invasiven perkutan eingeführten Sensor, der abhängig vom Modell 6 - 14 Tage funktionstüchtig ist. (46) Messungen werden automatisiert in wenige Minuten dauernden Abständen durchgeführt, jedoch variiert das messungsfreie Intervall zwischen den einzelnen Modellen. (47)

Neben der Wiedergabe eines dynamischen Blutzuckerprofils sind die Lesegeräte im Stande, durch konfigurierte Alarmer in Form von akustischen Signalen oder Vibrationen auf eine inadäquate Glukosekonzentration hinzuweisen. (43, 47) Nach Überprüfung des Ergebnisses durch SMBG kann der/die PatientIn frühzeitig auf die potenzielle Entgleisung reagieren. (48)

Weiters bieten die meisten Geräte eine detaillierte Darstellung des Glukoseverlaufs, die sich aus folgenden Anzeigen zusammensetzt:

- Aktuelle Glukosekonzentration (zuletzt gemessener Wert)
- Trendpfeil, der angibt, welchen Gradient die Glukosekonzentration besitzt (fallend, gleichbleibend, steigend)
- Grafische Darstellung der gemessenen Werte über eine definierte Zeitspanne (variiert je nach Gerät) (43)



Abbildung 5: CGM zeigt den aktuellen Glukosewert, den Gradienten der Glukosekonzentration, die Alarmschwellen und die Änderungsgeschwindigkeit (49)

1.2.2.5 Self-Monitoring of Blood Glucose vs Continuous Glucose Monitoring

Die CGMs kalkulieren den Glukosewert nach dem gleichen Messprinzip wie aktuell verwendete invasive, diskontinuierliche Blutzuckermessgeräte. Jedoch soll im Folgenden auf signifikante Unterschiede der beiden Messmethoden eingegangen werden, um Vor und Nachteile herauszufiltern.

I. Time Delay

Wie bereits im Kapitel 1.2.2 erwähnt wird bei CGMs die Glukosekonzentration in der ISF gemessen. Dabei zeigen die Messwerte einen „time delay“, demnach eine zeitlich verzögerte Adaptation gegenüber der gleichzeitig gemessenen Glukosewerten aus dem Kapillarblut. Besonders bei rapiden Veränderungen der Blutglukose kommt es erst nach einigen Minuten zum Ausgleich der Glukose-Konzentrationsverhältnisse. (50)

Schmelzeisen-Redeker et al. teilen die Ursachen des time delays weiter in physiologisch und technologisch ein:

a. Physiologisch Verzögerung:

Aufgrund der Tatsache, dass Glukose durch die Wände der Kapillargefäße diffundieren muss, um in das Interstitium zu gelangen, „hinkt“ die Veränderung der Glukosekonzentration in der ISF dem Kapillarblut einige Minuten hinterher. Diese Verzögerung kann sowohl bei steigenden als auch fallenden Blutglukosewerten verzeichnet werden. (50)

b. Technologische Verzögerung:

- Messungsgeschwindigkeit des CGMs:

Die Messung der Glukose und die damit verbundene Verarbeitungszeit innerhalb des CGMs können, bevor die Konzentration am Bildschirm des Ausgabegeräts wiedergegeben wird, zu einer weiteren kurzen Verzögerung führen. Die Messverzögerung wird sowohl durch die den CGM-Sensor bedeckenden Membranen zur Begrenzung des Glukoseflusses als auch durch die Geschwindigkeit der Glukoseoxidation innerhalb des Sensors verursacht. Dieser Bruchteil der Zeitverzögerung ist sensorspezifisch.

- Filterung des Sensorsignals:

Durch digitales Filtern wird das verrauschte Rohsignal des Sensors von Störgeräuschen und Artefakten befreit. Niedrigere Geräuschpegel erfordern weniger Filterung und führen folglich zu kürzeren Verzögerungen. (51)

- Reaktionszeit:

Die enzymatische Oxidation der Glukosemoleküle nimmt eine gewisse Zeit in Anspruch, bevor sie durch elektrochemische Messung detektiert werden kann. Aufgrund geringer Datenlage kann keine präzise Angabe bezüglich der Dauer des technologischen time delays gegeben werden sondern nur eine Annahme geäußert werden, dass sich dieser auf wenige Minuten beläuft. (50)

Da eine akkurate und möglichst zeitnahe Wiedergabe der Glukosekonzentration die Fähigkeit von PatientInnen verbessert, auf klinisch relevante glykämische Entgleisungen adäquat zu reagieren, ist die gesamte Verzögerungszeit von klinischer Relevanz. Bezüglich der Länge der schlussendlichen Zeitverzögerung ist sich die Literatur nicht ganz einig. Während Schmelzeisen-Redeker et al. von 5- maximal 40 Minuten spricht, geben Keenan et al. mit 8-15 Minuten engere Grenzwerte an. (46, 50)

Bei stabilen Glukosekonzentrationen weist die Zeitverzögerungen ein geringes Problem auf, da nur eine minimale Differenz zwischen interstitieller und kapillärer Blutkonzentration besteht. Bei signifikanten Blutzuckerschwankungen stellt diese jedoch ein umso größeres Problem dar, da bei rapidem Abfall des Glukosespiegels eine Alarmfunktion verspätet zum Einsatz kommt oder bei post-hypoglykämischen Phasen die Glukosekonzentration in der ISF langsamer ansteigt und eine Hypoglykämie potenziell übertherapiert wird. (52)

II. Genauigkeit

Konventionelle kapilläre Blutzuckermessungen sind weiterhin präziser als Messungen mit CGM-Geräten. (43, 52) Die ersten im Jahre 1999 kommerziell erhältlichen CGMs wiesen noch eine

MARD (Mean Absolute Relative Difference) von ungefähr 20% auf. (51) Die modernen CGM-Systeme arbeiten bereits wesentlich präziser und verbessern die MARD-Werte auf etwa 10%. (51)

Größere Schwankungen der Glukosekonzentration und niedrige Glukosewerte beeinflussen die Präzision der CGMs. Besonders Messungen im hypoglykämischen Bereich führen zu ungenaueren Ergebnissen als stabile Glukoseverhältnisse im eu- oder hyperglykämischen Milieu. (51) Wie schon in vorherigen Kapitel darauf hingewiesen, erkennen CGMs abnorme Gradienten der Glukosekonzentration deutlich besser als das konventionelle SMBG verglichen mit dem eigenständigen Messen des Glukosespiegels durch Blutropfen aus der Fingerbeere. (47)

Im Folgenden werden 2 Varianten zur Analyse der Performance von CGMs behandelt:

a. **MARD: Mean Absolute Relative Difference**

Im letzten Jahrzehnt erlebte die zur Therapie des Diabetes vorhandene Technologie einen rasanten Aufschwung. CGM-Systeme revolutionierten den Umfang der glykämischen Kontrolle und ermöglichen ein vollständiges Blutzuckerprofil ohne unzählige Blutentnahmen aus der Fingerbeere. Jede neue Generation der CGM-Systeme weist verschiedene Verbesserungen in den Bereichen der Genauigkeit, Benutzerfreundlichkeit und Datenumfang etc. auf.

Ein statistischer Parameter, welcher häufig zur Abschätzung der analytischen Genauigkeit von CGM-Systemen verwendet wird, ist die MARD. Die MARD basiert auf der gleichzeitigen Messung des CGM und einer Referenzmethode. Dabei wird zuerst durch Vergleich der einzelnen Messpaare die Absolute Relative Difference (ARD) bestimmt. Das Ergebnis stellt die prozentuelle Abweichung des erhobenen Glukosewertes gegenüber der Referenzmessung dar. (Siehe Abbildung 6)

y_{CGM} : erhobener Wert des untersuchten Gerätes

y_{ref} : erhobener Referenzwert

t_k : Zeitpunkt der Messungen

N_{ref} : Zeitpunkte, an welchen Referenzmessungen verfügbar sind

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

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

Abbildung 6: Formeln für ARD und MARD [modifiziert nach (53)]

Durch die Berechnung des Mittelwertes aus allen ARDs wird dann der MARD gebildet. (Abbildung 6) Er beschreibt die mittlere prozentuelle Abweichung aller erhobenen Werte gegenüber den Referenzmessungen.

Die Simplität der MARD spiegelt sich durch die Möglichkeit, die analytische Performance von CGM-Systemen mit einer einzigen Zahl zu beschreiben, wider.

Obwohl die MARD das am häufigsten verwendete statistische Mittel zur Charakterisierung der Genauigkeit von CGM-Systemen ist, ist sie isoliert immer kritisch zu betrachten. Neben des Studiendesigns, der Anzahl der Stichproben, dem Unterschied des time-delays zwischen dem CGM-System und der Referenzmethode und der Präzision der Referenzmessungen hängt die MARD auch von der Variabilität der Stichproben ab. Beispielsweise kann die Genauigkeit eines CGM-Systems deutlich überschätzt werden, wenn durch das Studiendesign größere Schwankungen Blutglukose vermieden werden.

In dieser Arbeit steht MARD immer für mean absolute relative difference, jedoch wird auch die median absolute relative difference in der Literatur zur Beschreibung der Genauigkeit von Blutzuckermessungen verwendet. Zur Berechnung wird der Median aller ARDs. (53, 54)

b. Time in range

Bisher wurde hauptsächlich der HbA1c-Wert zur Überprüfung der glykämischen Kontrolle und Einschätzung der potenziellen Spätfolgen von Typ-1 und Typ-2 Diabetes verwendet. Battelino et al. weisen neben der Aussagekraft über den mittleren Blutzucker der letzten 2-3 Monate auf mehrere Limitationen des HbA1c-Wertes hin: mangelnde Detektion von akuten glykämischen Exkursionen, eingeschränkte Identifizierung von täglichen Glukoseschwankungen und die Beeinflussung des HbA1c-Wertes durch Vorhandensein von Anämie, diversen Hämoglobinopathien, Eisenmangel und Schwangerschaft. (55)

Im Vergleich dazu sind CGM Devices durch die kontinuierliche Aufzeichnung von interstitiellen Glukosewerten in der Lage, die Glukosevariabilität akkurat einzuschätzen und potenziell schädliche Verhaltensweisen, welche zu Hypo- oder Hyperglykämien führen können, zu

demaskieren. (55) Obwohl CGM-Devices schon erfolgreich in den klinischen Alltag implementiert wurden, waren allgemeine Ziel- und Richtwerte bei der Verwendung der kontinuierlichen Blutzuckerkontrolle noch ausständig. Diesem Problem widmete sich Anfang 2019 das Gremium des Kongresses für Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD). Dabei wurde der Begriff „Time in Range“ als neuer Referenzwert zur Einschätzung der glykämischen Kontrolle eingeführt.

Die Metrik inkludiert drei verschiedene Messungen des CGM-Gerätes:

Der Prozentsatz der erhobenen Messungen innerhalb des Zielbereiches für Glukose, Time in range (TIR), unterhalb des Zielbereiches für Glukose, Time below range (TBR) und oberhalb des Zielbereiches für Glukose, Time above range (TAR). (Siehe Abbildung 7)

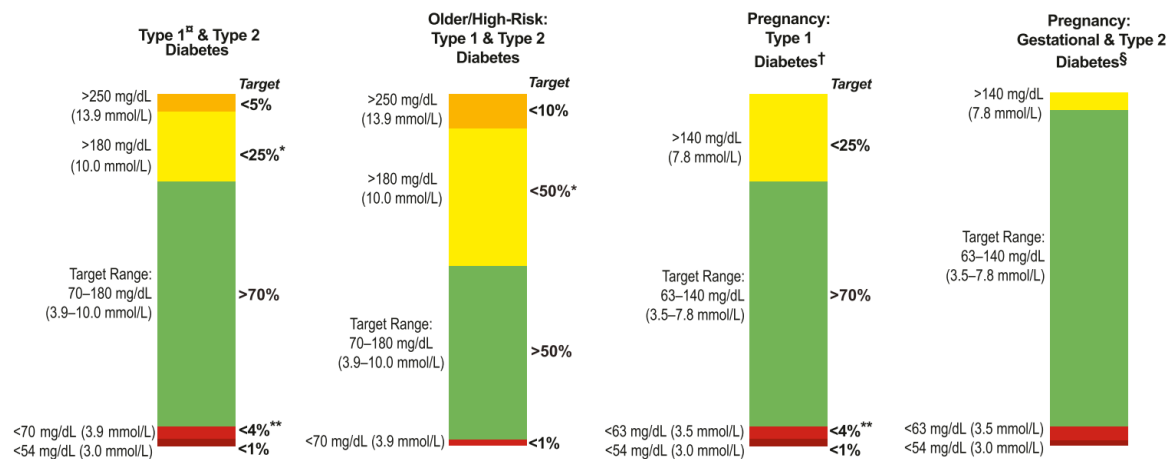


Abbildung 7: Beschreibung der prozentuellen Zielbereiche der Blutglukose für verschiedene Gruppen [modifiziert nach (55)]

▣: <25 Jahre, bei einem Ziel HbA1c-Wert unter 7,5% sollte die TIR ~60% betragen

*: Inkludiert den Anteil der Werte >250 mg/dL (13,9 mmol/L)

** : Inkludiert den Anteil der Werte <54 mg/dL (3,0 mmol/L)

†: Die prozentuellen Anteile der unterschiedlichen time in ranges bei Schwangeren mit T1D basieren auf limitierter Evidenz. Detailliertere Studien sind notwendig.

§: Die prozentuellen Anteile der unterschiedlichen time in ranges wurden aufgrund mangelnder Evidenz nicht angegeben.

Weiters werden personalisierte Zielbereiche für die PatientInnen vereinbart, um eine optimierte glykämische Kontrolle zu ermöglichen.

Das primäre Ziel einer effektiven Blutzuckerkontrolle besteht darin, initial die TBR zu verringern und infolgedessen eine Optimierung in Form einer Reduktion der TAR und einer Vergrößerung der TIR anzustreben. (55)

III. Invasivität

Wie schon vorne beschrieben können die verschiedenen Technologien des CGM laut Vaddiraju et al. in invasiv, minimal-invasiv und nicht-invasiv eingeteilt werden. (44) Die bislang praktikabelste Variante der CGM-Geräte für den Heimgebrauch bildet die minimal-invasive. Wie bereits oben erwähnt, muss ein Sensor in das Subkutangewebe gesetzt werden, um eine Verbindung zur ISF zu erstellen. Dieser weist abhängig vom Modell eine Lebensdauer von 6 – 14 Tagen auf. (56)

IV. Kosten

Betrachtet man den preislichen Unterschied zwischen konventionellen Blutzuckermesssystemen und CGMs, tut sich eine Kluft auf. Die Kosten für CGMs weisen wesentlich höhere Kosten auf, was die Anwendung bislang teilweise limitiert hat. Heutzutage werden sie in Österreich von der Kassa bewilligt. (47, 51)

V. Datenmenge

Einen weiteren gewichtigen Unterschied zwischen CGM-Geräten und gewöhnlichen Blutzuckermessgeräten stellt die Menge der gemessenen Werte dar. CGMs messen die Blutzuckerkonzentration quasi kontinuierlich und produzieren so ungefähr alle 5 Minuten, abhängig vom Gerät, einen Messwert. Buckingham 2008 bringt hierzu einen bildlichen Vergleich: Das Foto (SMBG) ist eine Momentaufnahme mit hoher Auflösung. CGM verkörpert die Filmaufnahme, die zwar auflösungstechnisch nicht mit einem Foto mithalten kann, jedoch den dynamischen Verlauf darstellt. (52) Dies generiert auf den Tag betrachtet eine große Menge an Daten und ermöglicht eine engmaschige Übersicht des Glukoseverlaufs. (47, 52)

1.2.2.6 Möglichkeiten und Limitationen des Continuous Glucose Monitoring

I. Vorteile

a. Stoffwechselkontrolle

Die Metaanalysen von Floyd et al. 2012 und Gandhi et al. 2011 zeigen, dass die Verwendung eines Real-Time-CGM-Systems (rtCGM) zu einer wesentlichen Verbesserung der Stoffwechselkontrolle führen kann. (57, 58) Beide beschreiben eine größere Reduktion der HbA1c-Werte bei PatientInnen mit T1D, die ein rt-CGM verwendeten, gegenüber des SMBG. Floyd et al. fügt hinzu, dass eine regelmäßige Verwendung des CGMs den höchsten Verbesserungswert mit sich bringt. (57) Kordonouri et al. konnte 2010 denselben Effekt bei Kindern nachweisen. (59)

b. Entgleisungen des Glukosespiegels

Verglichen mit SMBG findet sich eine heterogene Datenlage bezüglich der Anzahl von Hypoglykämien. Die beiden Metaanalysen von Floyd et al. 2012 und Gandhi et al. 2011 konnten keine signifikante Reduktion des Auftretens von Hypoglykämien gegenüber des SMBG feststellen. Jedoch findet sich bei Verwendung von CMG-Systemen eine deutliche Reduktion der Dauer von hypoglykämischen Episoden. (57, 58)

Einer der wichtigsten Anwendungsbereiche von CGM ist die Behandlung von PatientInnen mit vermehrten, schweren Hypoglykämien, speziell Personen mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Van Beers et al. verwendete eine randomisierte Crossover-Studie und konnte in dieser Risikogruppe einen dramatischen Anstieg der verbrachten Zeit innerhalb des Blutzucker-Zielbereichs und eine deutliche Reduktion von Hypoglykämien nachweisen. (60) Ajjan 2017 beschreibt besonders hierbei den potenziellen Nutzen der Alarmfunktion von rt-CGMs. (61)

c. Psychosoziale Auswirkungen

Die Verwendung von rt-CGMs erzielt bei erwachsenen PatientInnen mit T1D eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. (62) In der Studie von Charleer et al. 2018 wurden die Parametren Leistungsfähigkeit, allgemeines Schmerzempfinden, soziales Umfeld, emotionale und mentale Gesundheit sowie die PAID-SF (Problem Areas in Diabetes, short form) und HFS-Worry (Hypoglycemia Fear Survey) zu Beginn der Studie und nach 12 Monaten nach Verwendung eines rt-CGM-Gerätes erhoben. In allen Bereichen konnte eine deutliche Verbesserung nachgewiesen werden, wobei diese bei PatientInnen mit reduzierter Compliance weniger stark ausgeprägt war. (62)

In der pädiatrischen Population zeigt die aktuelle Studienlage unterschiedliche Resultate. Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte in der Altersgruppe von 10-18 Jahren durch Glowinska-Olszewska et al. 2013 nachgewiesen werden, eine Betrachtung der Ergebnisse der übrigen Studien weist jedoch auf keine Veränderung der Lebensqualität hin. (63)

Weiters konnte bei Kindern und Jugendlichen keine Reduktion der Angst vor Hypoglykämien (Fear of Hypoglycemia) nachgewiesen werden. (64, 65)

II. Limitationen und Nachteile:

Trotz der oben genannten Vorteile gibt es erhebliche Meinungsdivergenzen hinsichtlich der Wahrnehmung und des Nutzens von CGM. Wong et al. 2014 analysierten die Daten aus dem T1D Exchange Clinic Registry in den USA von Erwachsenen. Nach 1 Jahr beendeten 41% die Verwendung des CGM. (66, 67)

Die wichtigsten Gründe für das frühzeitige Absetzen dieser Form der Blutzuckerkontrolle werden im Folgenden betrachtet:

a. Kosten

In manchen Ländern werden die Kosten von CGMs noch nicht von den Krankenkassen übernommen. Die wöchentlichen Kosten belaufen sich in solchen Fällen je nach Modell auf 40-60€ Da durch die Verwendung des CGM aufgrund der reduzierten Langzeitkomplikationen des DM mit finanziellen Einsparungen zu rechnen ist, gehen Stone und Bailey davon aus, dass die Gesundheitssysteme durch die Ergebnisse neuerer Studien die Implementation von CGMs unterstützen werden. (68) In Österreich werden die Kosten von der Krankenkassa übernommen.

b. Not made for everyone

Die Erwartungen an den Nutzen der Implementation von CGM und die Wahl für das CGM sind Faktoren, die sorgfältig abgewogen werden müssen. (69, 70) Polonsky et al. 2018 beschrieben drei Haupthindernisse für die Selbstüberwachung durch kontinuierliche Überwachung:

- Ein bestehender Wunsch, sich nicht mehr mit Diabetes befassen zu müssen (Vermeidung)
- Das vehemente Anzweifeln an der Praktikabilität des CGM (Sinnlosigkeit)
- Die Verbindung von SMBG mit einer unangenehmen und kostspieligen Aufgabe (Belastung)

Wood et al. 2014 äußern die Vermutung, dass Personen relativ unwahrscheinlich von der kontinuierlichen Blutzuckermessung profitieren, welche aufgrund von „Vermeidung“ oder „Sinnlosigkeit“ ihren Blutzucker nicht regelmäßig überprüfen. Da rt-CGM eine vermehrte Interaktion erfordert, müssen vor Implementation eines CGMs Ideen, Bedenken und Erwartungen der PatientInnen eruiert und Erwartungen festgelegt werden. (69, 71)

Weiters erwähnen Schütz-Fuhrmann et al., dass für eine optimierte Therapie mit Hilfe des CGM technisches Verständnis und eine effiziente Interpretationsfähigkeit der Daten vorhanden sein

müssen. Dafür sind strukturierte Schulungen unabdingbar, um Messwerte korrekt zu interpretieren und die Therapie dementsprechend anzupassen. (56)

c. Genauigkeit

In der Vergangenheit wurden aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Genauigkeit der Messungen CGMs mit Zurückhaltung eingesetzt. Die anfänglichen Probleme mit Kalibrierungsfehlern, Sensorverzögerungen und störenden Substanzen, wie im Unterpunkt **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** bereits erwähnt, wurden mit moderneren Technologien zwar deutlich verringert, wurden jedoch noch nicht vollkommen eliminiert. In der Studie von Wong et al. vom Jahr 2014 gaben sogar 25% der Partizipanten an, nur aufgrund dieser Skepsis bezüglich der Genauigkeit frühzeitig die glykämische Kontrolle mittels CGM beendet zu haben. (51, 66, 68) Da in dieser Studie ältere Modelle des CGM verwendet worden sind, gehen Wong et al. davon aus, dass bei neueren Geräten gewisse Problempunkte von älteren beseitigt werden und damit die Adhärenz steigen wird. Wenn CGM-Geräte sehr hohe oder sehr niedrige Messwerte aufzeichnen, empfehlen alle Hersteller den PatientInnen immer noch, ihre Kapillarblutglukosespiegel zu überprüfen und Maßnahmen auf Grundlage des jenes Wertes zu ergreifen. (51)

d. Klinische Trägheit und Nachschulungen

Die Einführung neuer Technologien erfordert aufwendige Schulungen und Zeit sowohl von den PatientInnen als auch von den Klinikern. Der notwendige Zeitaufwand zur adäquaten Betreuung und Förderung der modernen Glukoseüberwachung stellt in vielen Klinikumgebungen ein Hindernis dar. Bezogen auf CGM sind begrenzt verfügbare Ressourcen wie zum Beispiel Mängel an geeigneten downloadbaren Softwares, kurze Arztgespräche/Klinikaufenthalte sowie suboptimale Schulungen und Verwirrung bei der Bedienung und Interpretation des CGM-Gerätes zusätzliche Herausforderungen. (43, 68) Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass Kliniker die Implementation von CGMs für Personen unter Anbetracht der oben besprochenen Hindernisse von Polansky et al. von Beginn an ausschließen, ohne mit dem Einzelnen im Detail über diese therapeutische Option geredet zu haben. (68)

e. Körperliche Belastung/Komplikationen

Körperliches Unbehagen ausgelöst durch die Verwendung des CGM bildet einen der Hauptgründe für das frühzeitige Absetzen dieser Form der Blutzuckerkontrolle. Das Einsetzen des Gerätes, entweder durch Punktion der Haut selbst oder der Einschnitt zur Platzierung des subkutanen CGM Implantats durch medizinischen Fachpersonal, werden als schmerzhaft empfunden. (68) Die modernen Sensoren von CGMs haben je nach Modell eine Lebenszeit von 6-10 Tagen. In der Realität kann dies jedoch durch frühzeitige Sensordefekte- oder Verlagerungen zu vermehrt notwendigen Insertionen des CGMs führen. Weiters berichteten PatientInnen, dass selbst das Tragen des Gerätes schmerzhaft und unangenehm sein kann. (68, 72)

Nicht selten kann es auch in Folge der Insertion des Sensors zu dermalen Reaktionen kommen. Dabei wird durch Pleus et al. die Symptomatik in 5 Kategorien eingeteilt:

- Allergische Reaktionen (Pflasterallergie, Kontaktdermatitis)
- Dysästhesie (Jucken, Schmerzreiz)
- Infektionen (Abszess, Furunkel)
- Irritationen (Erythem, Ödem, Ausschlag, Rötung etc.)
- Trauma (Blasen, Hämatome) (73)

Im Kapitel 1.2.3.4 wird auf potenziell allergische Reaktionen auf den Sensor oder die Klebefolie näher eingegangen.

f. Emotionale Belastung

Abgesehen von den oben besprochenen physischen Beschwerden erleben viele Benutzer eine emotionale Belastung assoziiert mit der Verwendung von CGM. Hilliard et al. analysierten in ihrer Studie aus dem Jahre 2019 semistrukturierte Interviews von 55 Elternteilen und ihren an T1D erkrankten Kindern im Alter von 1-8 Jahren. Inkludiert wurden nur Kinder, welche im Moment ihre Blutzuckerkontrolle mit Hilfe von CGM oder CGM-Geräten in der Vergangenheit verwendet haben. Einzelpersonen berichten über ein verstärktes Bewusstsein der Krankheit DM durch den Informationsschwall und verbinden das sichtbar Werden der Krankheit mit einer vermehrten emotionalen Belastung. (68, 72) Die Alarmfunktionen der CGMs sind zwar im Falle korrekter Detektion glykämischer Entgleisungen von großem Nutzen, jedoch können Reaktion auf und die Wahrnehmung von Alarmen besonders von multiplen Fehlalarmen desensibilisiert werden, da den Alarmen weniger Vertrauen geschenkt wird. Dieser Zustand wird „Alarm fatigue“ genannt. (74) Weiters können nächtliche Fehlalarme über einen längeren Zeitraum zu einer gestörten Schlafqualität führen. (51, 67, 68)

1.2.2.7 In Österreich verfügbare Continuous Glucose Monitoring Systeme

In Österreich sind verschiedene Ausführungen von CGMs in Anwendung. Bis auf das Eversense® CGMs, welches auf der Technologie der Fluoreszenz basiert, funktionieren alle Modelle durch enzymatische Messung der Glukosekonzentration. (Tabelle 6)

Gerätename	Firma	Messtechnik	Sensor	Maximale Lebensdauer	Sensorstelle	Notwendige Kalibrierungen	Alarmfunktionen	Datenspeicher	Kombinationen mit Pumpe	Zulassung
FreeStyle Libre 1	Abbott	FGM	FreeStyle Libre 1 Sensor	14 Tage	Oberarm	Werkskalibriert; Keine weiteren Kalibrierungen notwendig	x	90 Tage	nein	ab vollendetem 4. Lebensjahr
FreeStyle Libre 2	Abbott	rtCGM	FreeStyle Libre 2 Sensor	14 Tage	Oberarm	Werkskalibriert; Keine weiteren Kalibrierungen notwendig	✓	90 Tage	nein	ab vollendetem 4. Lebensjahr
Dexcom G6	Dexcom Deutschland	rtCGM	Dexcom G6-Sensor	10 Tage	Bauch, oberer Gesäßbereich	keine (bei Eingabe des Codes), nur im Bedarfsfall	✓	30 Tage für Glukosewerte, Daten d. techn. Supports bis zu 7 Tage	nein	ab vollendetem 2. Lebensjahr
Eversense	Roche	rtCGM	Eversense Sensor (implantiert)	180 Tage	Oberarm, subkutan unter der Haut	Tag 1: 24-stündige Aufwärmphase Tag2: 4x im Abstand von 2-12h Tag 3: 2x täglich (10-14 h)	✓	App und Smartphone	nein	ab 18 Jahren
Minimed 640G	Medtronic	rtCGM	Guardian Sensor 3	7 Tage	Bauch, oberer Gesäßbereich, Oberarm	2x am Tag (spätestens alle 12 h)	✓	Ca. 30 Tage	ja	keine Altersbegrenzung
Guardian™ Connect	Medtronic	rtCGM	Enlite™ Sensor	6 Tage	Bauch, oberer Gesäßbereich	2 x am Tag (spätestens alle 12 h)	✓	abhängig vom Gerät (bis zu einem Jahr)	nein	keine Altersbegrenzung
iPro™ 2	Medtronic	rtCGM (retrospektiv, verblindet)	Enlite™ Sensor	6 Tage	Bauch, oberer Gesäßbereich	2 x am Tag (spätestens alle 12 h)	x	7 Tage	nein	keine Altersbegrenzung

Tabelle 6: Die in Österreich erhältlichen CGMs/FGMs und individuelle Features (Stand 2019) (56, 75, 76)

1.2.3 Flash Glucose Monitoring

1.2.3.1 Definition

Seit 2014 ist mit FreeStyle Libre von der Firma Abbott ein neues Messsystem, das sogenannte „Flash Glucose Monitoring System“ (FGM), in einigen Ländern Europas kommerziell erhältlich, sowie inzwischen seit 2016 auch für Kinder ab 4 Jahren zugelassen. (77) Das FGM-System basiert auf der technologischen Weiterentwicklung des FreeStyle Navigators, einem CGM-System desselben Herstellers. (39, 78) Die kalibrierungsfreie Handhabung und die bis zu 14-tägige Lebensdauer des Sensors sind weitgehend in der Lage, die empfohlenen 6-10 Blutzuckermessungen an der Fingerbeere zu ersetzen. (24, 79)

1.2.3.2 Unterschiede zu CGM

Der Internationale Konsens über die Verwendung des CGM aus dem Jahre 2017 verwendet den Ausdruck „iCGM“, intermittently viewed CGM, zur Beschreibung von FGM. (80)

- Abrufen der Messwerte: Die aktuellen Messwerte werden beim FGM-System nicht automatisch am Bildschirm angezeigt, sondern müssen aktiv abgerufen werden.
- Keine Alarmfunktion: Im Gegensatz zu CGM-Systemen verfügt das FGM-System nicht über die Funktion, bei hyper- oder hypoglykämischen Entgleisungen Alarmsignale auszusenden. (79)
- Kalibrierung: Während bislang CGM-Systeme regelmäßig Kalibrierungen durch Blutzuckermessungen aus der Fingerbeere erfordern, ist dies aufgrund einer Werkskalibrierung bei FSL nicht notwendig. (79)

1.2.3.3 Abbott "FreeStyle® Libre"

Das derzeit einzige kommerziell erhältliche FGM-System, „Freestyle® Libre“ wird von der Firma Abbott hergestellt. Im Frühjahr 2020 wurde das „Sortiment“ von Abbott um den FreeStyle Libre 2 erweitert. Er verfügt über dieselben Eigenschaften wie sein Vorgänger, jedoch ist eine optionale Alarmfunktion integriert, welche bei Hypo- oder Hyperglykämien akustische Signale abgeben kann. Aus klinischer Sicht handelt es sich hierbei somit um ein Realtime-CGM-System. Da beim experimentellen Teil dieser Diplomarbeit nur der FSL 1 zur Verwendung kam, wird im Weiteren auf die Bezeichnung „1“ verzichtet und die Funktionsweise ausführlich dargestellt. Bei gegebener Indikation werden die Kosten für den FSL von der österreichischen Krankenkassa übernommen. Bei Personen, welche den FSL nicht von der Kassa vergütet bekommen, kann das FGM-System

auch privat gekauft werden. Dabei fallen für das FSL Lesegerät Kosten von 59,90 € (inkl. Ust.) und pro Sensor weitere 59,90 € (inkl. Ust.) an. (81)

Die folgenden Informationen wurden dem FSL Benutzerhandbuch Version 2018 entnommen:

Das FSL Messsystem besteht aus zwei Hauptkomponenten: einem tragbaren Lesegerät und einem Einwegsensoren, welcher auf der Rückseite des Oberarms aufgeklebt/mittels Setzhilfe ins Subcutangewebe eingeführt wird.

I. Informationen zum Sensor

Der Sensor wiegt 5 Gramm bei einer Höhe von 5 mm und einem Durchmesser von 35 mm. Wie auch die bisher kommerziell erhältlichen CGM-Systeme werden die Glukosewerte elektrochemisch und amperometrisch ermittelt. Durch eine Applikationshilfe wird der Sensor selbst durch den/die PatientIn auf der Rückseite des Oberarmes installiert und durch eine Klebefolie auf der Haut befestigt. Der nun im Interstitium liegende Sensor ist in der Lage, Glukosewerte von 40-500 mg/dL zu erfassen und kann bis zu 14 Tage verwendet werden. Nach Erreichen dieser Tragedauer wird er automatisch funktionsunfähig und muss durch einen neuen Sensor ersetzt werden.

Die Datenspeicherung des Sensors ist auf die letzten 8 Stunden begrenzt, wobei automatisch alle 15 Minuten eine Speicherung des Glukosewertes durchgeführt wird.

Folglich ist zumindest alle acht Stunden ein Ablesen der Daten und Speicherung durch das Lesegerät notwendig, um eine vollständige Blutzuckerlaufskurve darzustellen. Ein Vorteil für die Benutzer ist die wasserfeste Eigenschaft des Sensors, welche Aktivitäten von bis zu 30 Minuten unter Wasser erlauben.

II. Informationen zum Lesegerät

Das Lesegerät wird von einem Lithium-Ionen-Akku für bis zu 7 Tage mit Strom versorgt und ermöglicht das Aufzeichnen der Blutzuckerprofile der letzten 3 Monate. Danach werden alte Daten durch neue ersetzt. Die Maße betragen 95 mm x 60 mm x 16 mm und das Gewicht 65 Gramm. Über einen Micro-USB-Anschluss lassen sich die erhobenen Daten auf einen Computer übertragen und durch ständig aktualisierte Software auch grafisch darstellen. Im Gegenzug zum Sensor verfügt das Lesegerät über keine wasserfesten Eigenschaften.

Durch das integrierte Blutzucker-Messgerät kann unabhängig davon, ob nun ein Sensor getragen wird, eine konventionelle Blutglukosetestung oder eine Blutketonbestimmung durchgeführt

werden. Das Lesegerät ist ausschließlich kompatibel mit FreeStyle Precision Blutzucker- und Blutketon-Teststreifen und der MediSense Kontrolllösung.

Weiters kann das FSL Lesegerät nicht nur mit dem FSL Sensor, sondern auch mit dem FSL 2 Sensor verwendet werden. Beachtet werden muss hierbei, dass keine Alarmfähigkeit gewährleistet ist.

Um eine Scannung der Daten durchzuführen, wird das Lesegerät in einem Abstand von maximal 4 cm über den Sensor gehalten. Darauf werden dem Benutzer folgende Daten auf dem Display angezeigt:

- Den zuletzt erhobenen interstitielle Glukosespiegel in mg/dL oder mmol/L (Messrange von 40-500 mg/dL) Bei höheren oder niedrigeren Werten erscheinen die Abkürzungen **HI** (>500 mg/dL) oder **LO** (<40 mg/dL)
- Den aktuellen Gradienten des Glukosespiegels (Siehe Abbildung 8)
- Eine graphische Darstellung des Glukoseverlaufs mit farblich markiertem Glukosezielbereich
- Verschiedene Symbole, welche die Möglichkeit bieten, Notizen hinzuzufügen
- Hinweis über das baldige Abweichen der Glukosekonzentration aus dem eingestellten Zielbereich

Fehlermeldungen werden durch die Abbreviationen E-1 – E-9 am Display dargestellt. Die Bedeutung und infolgedessen die korrekte Vorgehensweise sind im Benutzerhandbuch nachzuschlagen.






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

Abbildung 8: FSL: Trendpfeile und Bedeutung [(82), S.26]



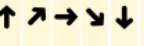

















Auf dem Lesegerät verwendete Symbole		Symbol	Bedeutung
	Aktiver Sensor		Blutzucker- oder Ketontest
	Aktueller Trend Ihres Glukosewerts. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt <i>Testen des Glukosespiegels</i>		Einstellungen
	Vorsicht		Testergebnis mit Kontrolllösung
	Vorherigen/nächsten Bildschirm anzeigen		Rechner für schnell wirkendes Insulin
	Notizen		Nähere Informationen zur empfohlenen Insulindosis
	Weitere Informationen zu Notizen hinzufügen		Geschätztes schnell wirkendes Insulin im Körper
	Notiz zu Lebensmitteln		Akku fast leer
	Notiz zu schnell wirkendem Insulin		Akku lädt
	Uhrzeit auf Lesegerät geändert		Sensor zu kalt
	Erinnerungen		Sensor zu warm

Abbildung 9: FSL: Symbole des Lesegerätes; [(82), S.1-2]

Weitere Datenprozession:

- **Protokoll:** Enthält alle gesammelten Einträge mit dazugehörigem Datum, Uhrzeit, Mahlzeit und eingegebenen Notizen.
- **Tagesdiagramm:** Die Sensor-Glukosewerte eines Tages werden mitsamt Datum, Uhrzeit, Glukose-Zielbereich und Notizen zu Lebensmitteln und eingegebenen Insulindosierungen grafisch dargestellt.
- Informationen zum Verlauf der letzten 7, 14, 30 oder 90 Tage

- **Darstellung des Durchschnitt-Glukosewerts:** über den Gesamtzeitraum oder für vier verschiedene 6-Stunden-Abschnitte des Tages
- **Tagesmuster:** Darstellung mit Muster und Schwankungen der gemessenen Glukosewerte im Laufe eines Tages. Mindestens erforderlich dafür sind 5 Tage mit erhobenen Werten.
- **Zeit im Zielbereich:** Prozentsatz der Zeit, in der der Glukosewert innerhalb/außerhalb des erklärten Zielbereichs (beispielsweise zwischen 70-180 mg/dL) ist.
- **Anzahl der Ereignisse mit niedrigen Glukosewerten:** wird definiert als gemessener Glukosewert <70 mg/dL über mehr als 15 Minuten andauernd.
- **Sensorbenutzung:** Die durchschnittliche Anzahl an Scans pro Tag sowie der Prozentsatz der möglichen Sensordaten, welche das Lesegerät davon aufgezeichnet hat.

Weitere Funktionen:

Boluskalkulator:

Diese zusätzliche Funktion ermöglicht eine Empfehlung des zu injizierenden Bolus von schnell wirksamem Insulin. Konfiguration und Änderungen können nur von medizinischem Fachpersonal durch Eingabe eines Zugangscodes durchgeführt werden. Vor Gebrauch muss der aktuelle Blutzuckerwert durch SMBG mit dem integrierten Blutzucker-Messgerät erhoben werden. Falls auf das Eintragen von etwaigen Boli am selben Tag vergessen wurde, ist es notwendig, dies zur korrekten Berechnung des nötigen Bolus einzutragen. Der Rechner berücksichtigt bei der Kalkulation den aktuellen Blutzuckerspiegel, Art der Mahlzeit (Frühstück, Mittagessen, Abendessen oder Snack), geplante Kohlenhydrataufnahme in BE und noch verbleibendes Insulin im Körper. Die Empfehlungen können bei Bedarf entsprechend der Situation manuell angepasst werden. Verschiedene Faktoren, wie falsch eingegebene Daten, nicht eingegebenes Insulin, Erkrankungen, sportliche Aktivitäten etc. können vom Rechner nicht berücksichtigt werden und führen potenziell zu fehlerhaften Empfehlungen.

Voraussetzung zur Verwendung des Boluskalkulators sind ein Verständnis der Behandlung mit Insulin, eine invasive Blutzuckermessung innerhalb der letzten 15 Minuten und ein erhobener Blutzuckerwert von >60 mg/dL. Darunter ist der Kalkulator nicht zur Berechnung des Bolus geeignet.

Optionen für das Fachpersonal

Die folgenden Funktionen sind nur nach Eingabe eines Zugriffcodes durch medizinisches Fachpersonal zugänglich:

- Ändern der Dosierschritte: Bei Verwendung des Rechners für schnell wirksames Insulin kann entweder 1 Einheit oder 0,5 Einheiten ausgewählt werden.
- Konfiguration des Insulinrechners
- Zurücksetzen des Systems

1.2.3.4 Nachteile/Nebenwirkungen

I. Genauigkeit in Akutsituationen

Im FSL Benutzerhandbuch wird auf verschiedene Situationen hingewiesen, bei welchen zusätzlich zum amperometrisch gemessenen Glukosewert eine kapilläre Blutzuckermessung durchgeführt werden muss (82):

- Phasen mit rapiden Schwankungen des Glukosespiegels
- Zur Bestätigung einer vom Sensor berichteten oder drohenden Hypoglykämie
- Bei Symptomen trotz unauffälligem Sensor-Glukosewert

Die Begründung der zusätzlichen Kontrolle sind der im Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** beschriebene time delay, und die verminderte Präzision von CGMs und FGMs in Akutsituationen. (51)

II. Keine Alarmfunktion

Während rtCGM bei Gefahr von hypo- als auch hyperglykämischen Entgleisungen ein akustisches Alarmsignal abgeben, ist dies bei FSL nicht der Fall. Speziell Personen mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung profitieren von integrierten Alarmsystemen, um etwaige Komplikationen zu vermeiden. (83) Wie bereits zu Beginn des Kapitels 1.2.3.3 erwähnt, löste Abbott dieses Problem beim FSL 2 durch ein optionales Alarmsystem.

III. Hautirritationen

Obwohl FGM als Alternative zum SMBG über mehrere Vorteile verfügt, kann es aufgrund der minimalen Invasivität der Technik bei FSL zu Irritationen der Haut kommen. Pyl et al. untersuchten die Daten von 1036 PatientInnen in Großbritannien und verzeichneten 57 (5,5%) Cutaneous Adverse Events (CAE). 39 Fälle davon entwickelten eine allergische Kontaktdermatitis (ACD) verursacht durch das am Sensors enthaltene Allergen IBOA (Isobornylacrylat). (84-86) Der Versuch, den Kontakt des Allergens zur Epidermis mit einer Barrierefolie zu unterbinden, zeigte keinen signifikanten Erfolg bei der Prävention ACD. Folglich war eine frühzeitige Beendigung der Verwendung des Sensors notwendig und die PatientInnen wechselten entweder zur bekannten

Blutentnahme aus der Fingerbeere oder zu IBOA-freien Sensoren. Bei den restlichen 18 PatientInnen mit CAE konnte keine Sensibilisierung gegen IBOA festgestellt werden. Pyl et al. erwähnen hierzu die Möglichkeit einer irritativen Kontaktdermatitis aufgrund bislang unidentifizierter oder ungetesteter Allergene, welche durch den Sensorapparat auf die Haut gebracht werden. (86) Ein Beispiel für ein solches Allergen stellt N,N-Dimethylacrylamid dar, welches sich wie IBOA am Sensor von diversen Glukosesensoren und Insulinpumpen befindet. (87)

Durch eine Modifikation der Produktion erreichte Abbott 2019 mit dem neuen FSL 2 eine vollständige Elimination des Allergens IBOA. Folglich wurde bestätigt, dass PatientInnen mit manifester IBOA-Allergie den FSL 2 tolerierten. Jedoch wurde mit Butylhydroxytoluol ein Allergen entdeckt, welches im Vorgängermodell nicht enthalten war und potenziell eine ähnliche Sensibilisierung hervorrufen kann. (88)



Abbildung 10: Beispiele für Hautreaktionen in Folge der Verwendung des FSL

Quelle: Fotosammlung Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Mit Genehmigung der Eltern/Patienten

Während Links eine Kontaktallergie darstellt, zeigt sich Rechts eine deutliche Infektion samt lokaler Eiterbildung und verstärkter Rötung. (mit freundlicher Genehmigung Priv. Doz.in Fröhlich-Reiterer Elke)

Auch bei CGM-Devices werden allergische Reaktionen und Kontaktdermatitiden auf IBOA und potenziell andere Allergene verzeichnet. (73)

1.2.3.5 Weitere Datenlage

I. Vergleichbare Studien

Der Großteil der aktuellen Datenlage, welche sich mit der Effektivität der Implementation des FGM befasst, betrifft den Erwachsenenektor und ist infolgedessen nicht direkt auf den juvenilen Bereich übertragbar.

Die prospektiven Beobachtungsstudie von Pintus et al. 2019 untersuchte eine PatientInnenkollektiv von 52 Kinder und Jugendliche über 1 Jahr. Während nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle nachweisbar war, konnte diese am Endpunkt der Studie nach 12 Monaten nicht aufrechterhalten werden. (89)

Das größte PatientInnenkollektiv untersuchten Messaaoui et al. 2019 in Belgien. Von den initial 334 eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 20 Jahren stiegen 278 auf die Verwendung von FSL um, während 64 PatientInnen ihre gewohnte Blutzuckerselbstkontrolle weiterführten. Datensätze von beiden Gruppen wurden über 56 Wochen gesammelt. Am Ende konnte keine Verbesserung des HbA1c-Wertes gegenüber der Baseline festgestellt werden. (90)

Landau et al. 2018 verzeichneten eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle nach einem Jahr von initial $8,86 \pm 0,23\%$ auf $8,05 \pm 0,2\%$. In der Diskussion wird eine Assoziation speziell bei verkürzter Diabetesdauer und hohem HbA1c-Wert beim Start der Studie mit einer erhöhten HbA1c-Reduktion am Ende erwähnt.

Kürzere Zeiträume kontrollierten Al Hayek et al. 2017 und 2019 (12 Wochen) und Campbell et al. 2018 (8 Wochen). In der Arbeit von Al Hayek et al. 2017 konnte in der Gruppe der Basis-Bolus-Therapie eine Verbesserung des HbA1c-Wertes festgestellt werden. Aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraumes und des hohen durchschnittlichen Baseline HbA1c-Wertes ist dies jedoch zu hinterfragen. (91-93) (Siehe Tabelle 7)

II. Genauigkeit

Die Genauigkeit des FSL wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Die vom Hersteller finanzierte Studie von Bailey et al. 2015 berichtet mit einer MARD von 11,4% gegenüber der Kapillarblutmessung von einer hohen Genauigkeit. (94)

Rezenter Studien von Olafsdottir et al. 2017 (MARD 13,2%), Massa et al. 2018 (MARD 16,7%) und Babaya et al. 2020 (MARD 15,9%) konnten die erhobenen Ergebnisse von Bailey et al. nicht bestätigen. (95-97) Die Messgenauigkeit von FSL (11,4 – 16,7% MARD) ist somit mit der Performance von momentan erhältlichen CGMs wie Dexcom G4 (13,0 - 18,1%) und Enlite (13,6 - 18,6%) vergleichbar, ohne die Notwendigkeit der wiederholten Kalibrierung. (51, 79, 98-100)

Während mehrere Studien über die reduzierte Genauigkeit bei schnell fallenden/steigenden Glukosewerten und im hypoglykämischen Bereich berichten (91, 95, 96, 101), konnte bei Hyperglykämie sogar teils eine verbesserte Performance der Sensoren nachgewiesen werden. (96, 102)

Weiters verglichen Tsoukas et al. die Genauigkeit der FSL Sensoren abhängig vom Alter des Sensors. Sie konnten nachweisen, dass die Präzision des FSL über die gesamte Verwendungsdauer adäquat waren. Während Sensoren zwischen 0-1 Tag und 13-14 Tagen eine MARD von 14,5% und 14,7% aufwiesen, zeigte sich eine erhöhte Genauigkeit bei 5-7 Tagen alten Sensoren. (MARD 7,8%) (103) Die Studie von Charleer et al. untersuchte die Präzision und Genauigkeit des FSL Sensors an 3 verschiedenen Körperstellen (Hinterseite des Oberarms, Bauch und Vorderseite des Oberschenkels oben). Während die Sensoren am Oberschenkel (MARD $12.3 \pm 13.8\%$) verglichen mit den Sensoren am Oberarm (MARD $11,8 \pm 12,0$) eine ähnliche Genauigkeit verzeichneten, wiesen jene am Bauch eine deutlich höhere MARD ($18,5 \pm 18,4$) auf, speziell in der 2. Woche nach Applikation. (101) Weiters lösen sich die Patches/Sensoren am Oberschenkel verglichen mit denen am Oberarm deutlich leichter. (101)

III. Anzahl der Hypoglykämien

Wohl aber wurde durch mehrere Studien die Reduktion der aufgezeichneten Hypo- und Hyperglykämien verzeichnet. Zusätzlich konnte die Zeit im hypoglykämischen Bereich deutlich verringert werden. (38, 91)

Auch die Anzahl der schwerwiegenden Hypoglykämien konnte sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit T1D durch die Verwendung von FSL nachgewiesen werden. (38, 90)

IV. PatientInnenzufriedenheit

Vergier et al. untersuchten 2018 anhand eines Fragebogens die Meinungen von Kindern und Jugendlichen über FSL nach durchschnittlich 9 Monate Verwendung. 233 (67,1%) der Teilnehmer berichteten über Zufriedenheit während 39 (11,2%) nicht zufrieden waren und die restlichen 75 (21,6%) sich enthielten. Die Altersgruppe 0-5 zeigte dabei die größte Zufriedenheit (84,4%). (104) Vor allem bei initial schlechter eingestellten PatientInnen wird diese Zufriedenheit deutlicher ausgedrückt. (105)

Weiters wird der FSL als weniger schmerzhaft empfunden und ein Großteil der PatientInnen sieht durch das Produkt keine Einschränkung im normalen Tagesablauf. (106)

V. Diverses

Regelmäßige Schulungen sind eng mit Therapieerfolg verbunden. Strukturierte Schulung kombiniert mit regelmäßigen Fortbildungen führen zu signifikanten Verbesserungen in mehreren Bereichen: verlängerte Zeit innerhalb der Ziel-Glukosekonzentration, Zufriedenheit der PatientInnen mit dieser Behandlungsoption und reduzierter Diabetes-assoziiertes Stress. (107)

Das neuartige System der iCGM zeigt in verschiedenen Situationen des Alltags eine Verbesserung der Lebensqualität, so auch beim Sport. Insbesondere im pädiatrischen Bereich ist diese Art der Blutzuckerkontrolle aufgrund der unberechenbaren körperlichen Aktivität von Kleinkindern von Bedeutung. (77)

Giani et al. machen auf den potenziell schnellen Abfall der Blutglukose bei sportlicher Bewegung und die Angst vor hypoglykämischen Episoden als Hindernis für länger andauernde körperliche Betätigung aufmerksam. (77)

Weiters konnten Al Hayek et al. nachweisen, dass die Verwendung von FSL als Alternative zum SMBG zu einer verbesserten Schlafqualität führt und den Diabetes-assoziierten Stress verringert. (108)

Author, Jahr	Studien-design	Land	Follow-Up (in Wochen)	Teilnehmer (n)	Alter in Jahren	Diabetesdauer in Jahren	Abbruch	HbA1c Baseline In %	HbA1c Endpunkt in %	Therapie	Ergebnis (HbA1c)
Al Hayek, 2017 (91)	Prospektive Beobachtungsstudie	Saudi-Arabien	12	47	13-19	<5 und ≤10 kein Durchschnitt angegeben	-	CSII: 8,33 ± 1,15 MDI*: 8,69 ± 0,99	CSII: 8,15 ± 1,14 MDI: 7,4 ± 0,84	29/18 (MDI/CSII)	CSII: keine signifikante Verbesserung MDI: Verbesserung
Al Hayek, 2019 (92)	Prospektive Beobachtungsstudie	Saudi-Arabien	12	47	17-21	<5 und ≥5 kein Durchschnitt angegeben	-	8,42 ± 0,65	CSII: 8,09 ± 1,14	CSII	Verbesserung
Campbell, 2018 (93)	Retrospektive, offene Beobachtungsstudie	Ger, IRL, UK	8	76	10,3 ± 4 (4-17)	5,4 ± 3,7	1,3%	7,9 ± 1,0	7,5 ± 0,9	MDI oder CSII	Verbesserung
Landau, 2018 (109)	Retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie	Israel	56	71	13,4 ± 4,9 (1-25)	3,2 ± 3,1	16,9% innerhalb eines Jahres	8,86 ± 0,23 n=59	8,05 ± 0,2 n=59	20/39 (MDI/CSII)	Verbesserung
Messaoui, 2019 (90)	Prospektive Kohortenstudie	Belgien	56	334	13,6 ± 2,7 (4-20)	5,6 ± 2,2	15,8% innerhalb eines Jahres	7,5 (6,9 - 8,1) n=278	7,5 (6,9 - 8,2) n=278	Freemix** (233) MDI (24) CSII (18) Premix (3)	Keine Verbesserung
Pintus, 2019(89)	Prospektive Beobachtungsstudie	UK	52	52	8,1 ± 3,8 (0,9 - 15,7)	4,2 ± 3,8	42% nach 12 Monaten	8,12% (3 Monate vor Therapiestart)	7,59 nach 3 Monaten 7,98 nach 12 Monaten	16/36 (MDI/CSII)	Verbesserung nur nach 3 Monaten, keine nach 12

*MDI: multiple daily injections

**Freemix: individualisierte, 2 mal tägliche Insulininjektionen eines Mischinsulins

Tabelle 7: Darstellung der Vergleichsstudien des Unterpunktes 1.2.3.5 I mit den wichtigsten Informationen

2 Fragestellung und Zielsetzung

In den letzten beiden Jahrzehnten wurden verschiedenste Technologien sowohl verbessert als auch neue entwickelt, um die Notwendigkeit multipler täglicher kapillärer Blutzuckermessungen an der Fingerbeere zu reduzieren und die Qualität der glykämischen Kontrolle zu steigern. Vor allem neuere Generationen des CGMs und FGMs konnten sich als Alternative zum SMBG herauskristallisieren. Anhand einer retrospektiven Analyse werden in dieser Studie die Veränderungen der glykämischen Kontrolle nach Initiation des FSL analysiert. Die Kernfrage dabei bezieht sich darauf, ob eine Umstellung von SMBG auf FSL eine langfristige Verbesserung der Stoffwechselkontrolle bewirkt oder ob es nach einer initialen Verbesserung aufgrund mangelnder Compliance zu einer konsekutiven Verschlechterung der Stoffwechselkontrolle kommt. Das Outcome wird anhand des Langzeitverlaufes des HbA1c-Wertes beurteilt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse mit Vorher-Nachher-Design. Die Daten wurden dabei aus den Krankenakten der Ambulanz für Endokrinologie, Diabetes und Adoleszentenmedizin der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz extrahiert.

3.2 Kriterien für die Studienpopulation

Einschlusskriterien:

- Kinder und Jugendliche im Alter von ≤ 18 Jahren
Im Rahmen der Datenerhebung haben 3 PatientInnen das Alter von 19 Jahren im analysierten Zeitraum erreicht. Um die PatientInnenzahl zu erhöhen, wurden diese Jugendlichen nicht von der Studie ausgeschlossen.
- Glukosemonitoring mittels dem Produkt Free Style Libre 1
- Betreuung durch die Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz im Zeitraum von 1.1.2016 bis März 2019
- Kontinuierliche Verwendung von FSL über mindestens 44 Wochen

Ausschlusskriterien:

- Erstmanifestation von T1D mindestens 13 Wochen vor FSL-Start
- Keine fehlenden HbA1c-Werte zu den 5 Zeitpunkten der Parametererfassung

3.3 Ethikkommissionsantrag

Um diese Studie rechtskonform durchführen zu können wurde ein Konzeptformular und ein Studienprotokoll verfasst, worin Vorhaben und Ziele der Studie näher erklärt wurden. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz verkündete am 01.08.2019 im Votum 31-412 ex 18/19, dass keine Einwände gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form vorhanden sind.

3.4 Datensammlung

Die Krankenakten wurden auf Kompatibilität mit den festgelegten Einschlusskriterien untersucht. Dabei wurden initial folgende Parameter erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Datum der Diabetes-Erstmanifestation
- Art der Insulintherapie (Basis-Bolus- Therapie, Insulinpumpen-Therapie)
- Gewicht und Größe
- Beginn der Therapie mit FSL
- Datum der Beendigung der Therapie mit FSL
- Grund der Beendigung

Im Anschluss wurden zu den Zeitpunkten 3 oder 6 Monate vor Beginn, zu Beginn und 3, 6, und 12 Monate ($t=-3/6^*$, 0, 3, 6, 12) nach Start mit Hilfe der FGM-Device Free Style Libre folgende Parameter erfasst:

- Gewicht und Größe
- Insulintagesdosis
- HbA1c in mmol/mol und % (zur Überprüfung der Qualität der glykämischen Kontrolle)

Weiters wurde auch aufgezeichnet, ob und wann die glykämische Kontrolle mit Hilfe von FSL beendet wurde.

*Aufgrund der Tatsache, dass bei wenigen PatientInnen der HbA1c-Wert 3 Monate vor Implementation des FSL nicht dokumentiert wurde, wurde der Wert 6 Monate vor Implementation herangezogen.

Die Nullhypothese lautet, dass eine Initiation des FSL anfänglich eine Verbesserung der Stoffwechselkontrolle erreicht, diese jedoch im weiteren Verlauf des Aufzeichnungsraumes nicht aufrechterhalten werden kann.

Die Alternativhypothese dazu nimmt an, dass die Implementation des FSL zusätzlich zur initialen Verbesserung der Stoffwechselkontrolle auch am Ende des Aufzeichnungsraumes zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle führt.

3.5 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 deskriptiv statistisch analysiert und graphisch dargestellt. Die Testung auf Normalverteilung wurde anhand von Q-Q-Diagrammen durchgeführt. Des Weiteren wurden der t-Test für gepaarte Stichproben und der Wilcoxon-Test zur Signifikanzberechnung verwendet, wobei signifikante Werte als $<0,05$ definiert wurden.

3.6 Anonymisierung

Im Sinne des Datenschutzes wurde jedem/jeder PatientIn eine fortlaufende Identifikationsnummer zugeteilt. Diese wurden mit den dazugehörigen Informationen der PatientInnen passwortgeschützt mit Microsoft Excel abgespeichert. Ausschließlich autorisierte Personen erhielten Zugriff zur initial zusammengestellten Excel-Datei, welche sensible Daten der PatientInnen enthält.

4 Ergebnisse – Resultate

4.1 Größe der Studienpopulation

Das initial ermittelte PatientInnenkollektiv umfasste 152 Personen. Da eine kontinuierliche Verwendung des FSL vorausgesetzt wurde, verringerte sich die Zahl der PatientInnen um 9 auf 143.

Weiters wurde ein Zeitraum von mindestens 12 Wochen zwischen dem Datum der Diabetes-Erstmanifestation und des Zeitpunktes der Verwendung des FSL festgelegt. Durch dieses Kriterium kam es zu einem Drop-Out von 9 PatientInnen auf 134.

Da der Verlauf des HbA1c-Parameters untersucht wurde und hierfür 5 verschiedene Zeitpunkte analysiert wurden, wurden keine fehlenden Werte akzeptiert. Somit reduzierte sich das Kollektiv um weitere 4 PatientInnen.

Unter Berücksichtigung aller Ausschlusskriterien ergab dies eine finale Studienpopulation von 130 PatientInnen.

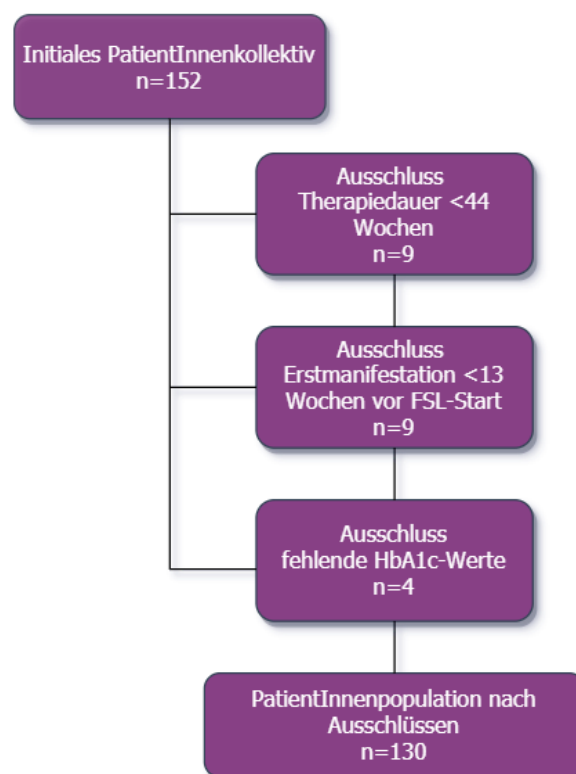


Abbildung 11: Die Größe der Studienpopulation unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien

4.2 Studienpopulation

In dieser Studie wurden Datensätze von insgesamt 130 Kindern und Jugendlichen mit T1D erhoben, welche im Zeitraum von Jänner 2016 bis März 2019 an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mit der FGM-Device „FreeStyle Libre“ ausgestattet wurden. Dabei bestand die Studienpopulation aus 75 (57,7%) männlichen und 55 (42,3%) weiblichen Teilnehmern. Die Baseline – Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Merkmale	Gesamt	männlich	weiblich
Teilnehmer ^a	130	75 (57,7%)	55 (42,3%)
Alter bei Erstmanifestation ^b	7,8 ± 3,7	8,1 ± 3,7	7,5 ± 3,9
Alter bei Librestart ^b	12,6 ± 2,82	12,54 ± 2,62	12,70 ± 3,01
Diabetesdauer ^b	4,80 ± 3,46	4,48 ± 3,39	5,24 ± 3,55
HbA1c ^b	63,70 ± 12,99	63,96 ± 12,52	63,36 ± 13,73
BMI ^b	19,69 ± 3,62	19,44 ± 3,15	20,02 ± 4,18
Insulindosis ^b	40,06 ± 20,74*	38,9 ± 21,48**	41,58 ± 19,81***
Therapieform (Basis/Bolus/CSII) ^b	89/41 (68,5%/31,5%)	51/24 (68%/32%)	38/17 (69%/31%)

*n=123 (7 Werte fehlend), **n=70 (5 Werte fehlend), ***n=53 (2 Werte fehlend)

Die Daten werden folgendermaßen dargestellt als n(%)^a und Mittelwert und SD nach Datentyp und Verteilung^b

Tabelle 8: Baseline - Charakteristika der Studienpopulation

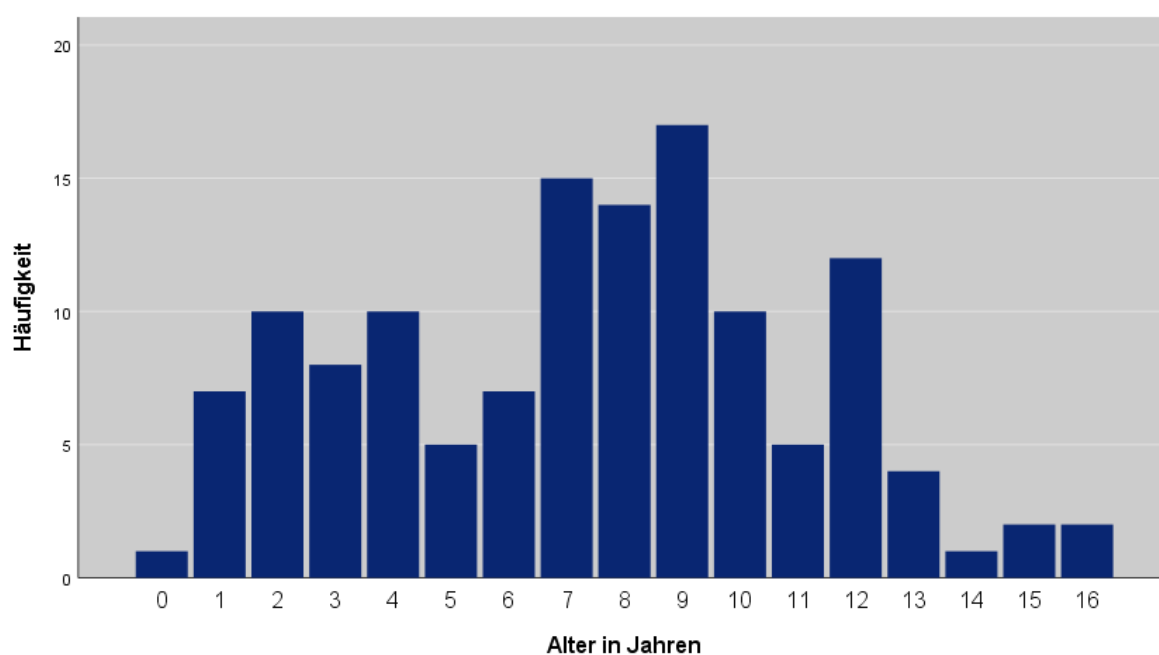


Abbildung 12: Alter des PatientInnenkollektivs bei Erstmanifestation des T1D

4.3 Insulintherapie

Abbildung 13 beschreibt die Insulintherapie der Studienpopulation. 89 (68,5%) der insgesamt 130 Kinder und Jugendlichen wurden während des Untersuchungszeitraumes dieser Studie mittels Basis/Bolus - Therapie und 41 (31,5%) mittels Insulinpumpentherapie therapiert. Bei beiden Geschlechtern lässt sich eine ähnliche Distribution der Therapiearten verzeichnen: männlich 68,0%/32,0%; weiblich 69,1%/30,9% (Basis/Bolus/Insulinpumpe).

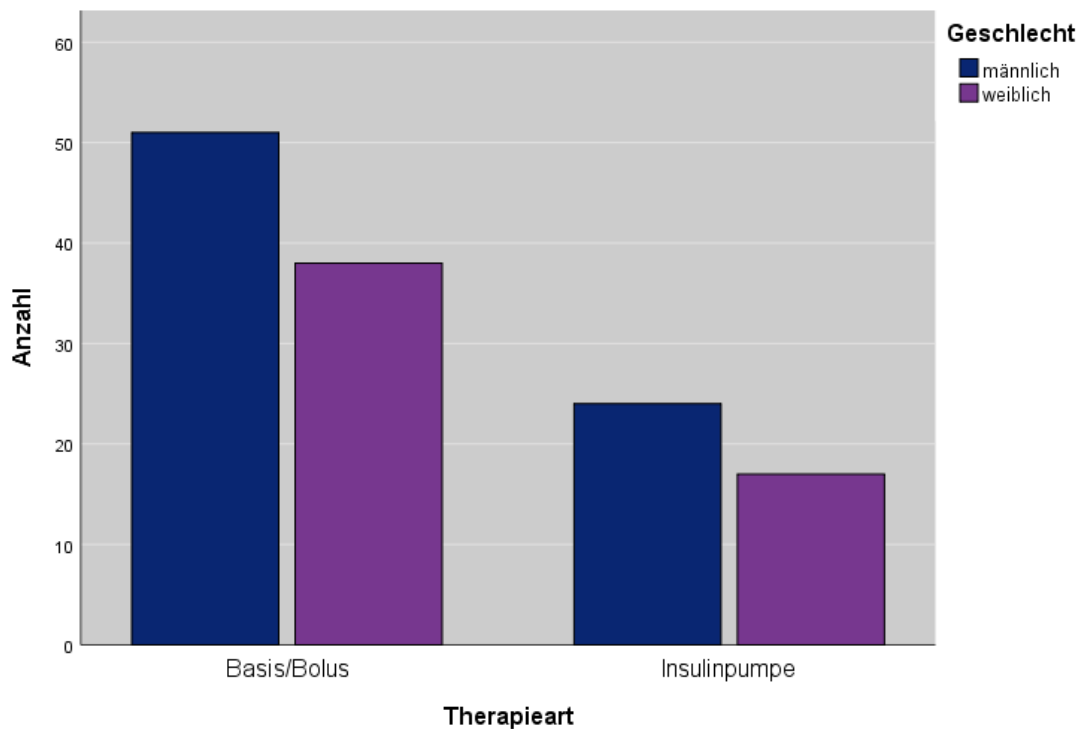


Abbildung 13: Geschlechterverteilung der verschiedenen Applikationsformen des Insulins

4.4 Insulindosis

Im Folgenden sind die Mittelwerte und die dazugehörige Standardabweichung der Insulindosis zu den verschiedenen Zeitpunkten aufgelistet. Aufgrund fehlender Dokumentation der Insulindosis reduzierte sich beim t-Test für gepaarte Stichproben die Fallzahl wie in Tabelle 10 aufgelistet. Außer zwischen den Monaten t=0 und t=3 (p-Wert: 0,789) und t=3 und t=6 (p-Wert: 0,198) konnte bei allen anderen Vergleichen der Messpunkte mittels t-Test für gepaarte Stichproben eine signifikante Änderung der Insulindosis festgestellt werden. Der Mittelwert der applizierten Insulindosis steigt von 40,06 beim Zeitpunkt t=0 auf 46,33 am Ende des Aufzeichnungszeitraumes.

Zeitpunkt	N	Mittelwert (IE/kg)	Standardabweichung
t=-3/6	126	40,60	20,94
t=0	123	40,06	20,74
t=3	127	41,19	20,97
t=6	125	42,75	18,92
t=12	127	46,33	21,10

Tabelle 9: Insulindosis im Verlauf des Aufzeichnungszeitraumes

Vergleiche der Messpunkte	N	p-Wert
t=0 und t=3	121	0,789
t=0 und t=6	120	0,025
t=0 und t=12	122	0,000
t=6 und t=12	123	0,001
t=3 und t=6	123	0,198
t=3 und t=12	126	0,000
t-3/6 und t=12	124	0,000

Tabelle 10: t-Test bei gepaarten Stichproben zum Vergleich der durchschnittlichen Insulindosis

4.5 Anteil der PatientInnen mit Beendigung der Therapie

Innerhalb des Aufzeichnungszeitraum von 12 Monaten brachen von den anfänglich 152 PatientInnen 10 (6,6%) das FGM mittels FSL frühzeitig ab. Cut-off war eine Mindesttragedauer des FSL von 44 Wochen, um ein vollständiges HbA1c-Profil über 1 Jahr zu erhalten. Weiters wurde bei der restlichen Population aufgezeichnet, ob nach 12 Monaten der FSL weiterverwendet wurde. Die Anzahl der Abbrecher wuchs von 10 (6,6%) auf 25 (16,4%). (Tabelle 11)

Durchschnittlich wurde der FSL in der Gruppe der Abbrecher 69 Wochen getragen. Dabei liegen zwischen minimaler und maximaler Tragezeit vor Abbruch 161 Wochen (2 vs. 163 Wochen). (Abbildung 14)

Abgebrochen	N	Prozent	Frühzeitig abgebrochen	N	Prozent
nein	127	83,6	nein	142	93,4
ja	25	16,4	ja	10	6,6
Gesamt	152	100	Gesamt	152	100

Tabelle 11: Anzahl der Kandidaten mit Beendigung der Verwendung des FSL

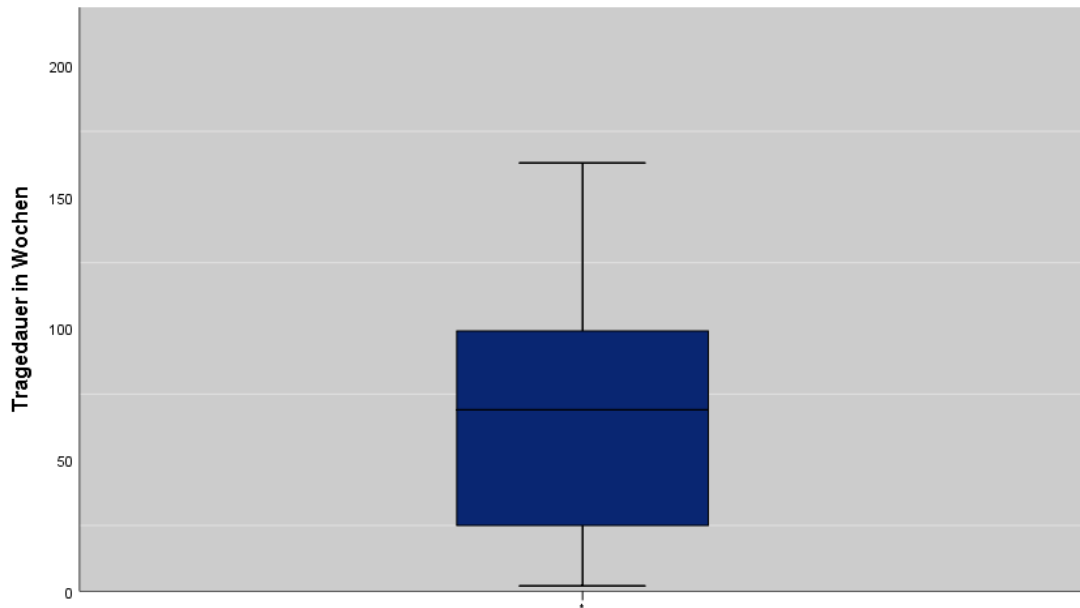


Abbildung 14: Tragedauer der PatientInnen, welche die glykämische Kontrolle mittels FSL beendet haben

4.6 Gründe für das Absetzen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch die Begründungen für das Absetzen des FGM aufgezeichnet. Dabei war die Angabe von mehreren Gründen möglich. Es wurden 29 Daten von 25 PatientInnen dazu gesammelt. 10 (34,5%) davon fielen auf „von PatientIn abgelehnt“. Eine genauere Definition ist in der retrospektiven Analyse der Krankenakten nicht möglich. „Hautprobleme“ wurden bei 7 (24,1%) der Teilnehmer berichtet. Als Motivation für den Umstieg auf die Variante des CGM wurde bei 3 (10,3%) PatientInnen die zusätzliche Alarmfunktion notiert. 4 PatientInnen (13,8%) pausierten den FSL und führten wenige Monate später das iCGM fort. Bei 2 PatientInnen wurde aufgrund mangelnder Compliance die Verwendung des FSL von den behandelnden ÄrztInnen abgesetzt. (Tabelle 12 und Abbildung 15)

Grund	Anzahl	Prozent
von PatientIn abgelehnt	10	34,5
Hautprobleme	7	24,1
Pause	4	13,8
Umstieg auf CGM	3	10,3
Schmerzen	2	6,9
mangelnde Compliance	2	6,9
Stört beim Sport	1	3,5
Gesamt	29	100

Tabelle 12: Gründe für die Beendigung der Therapie

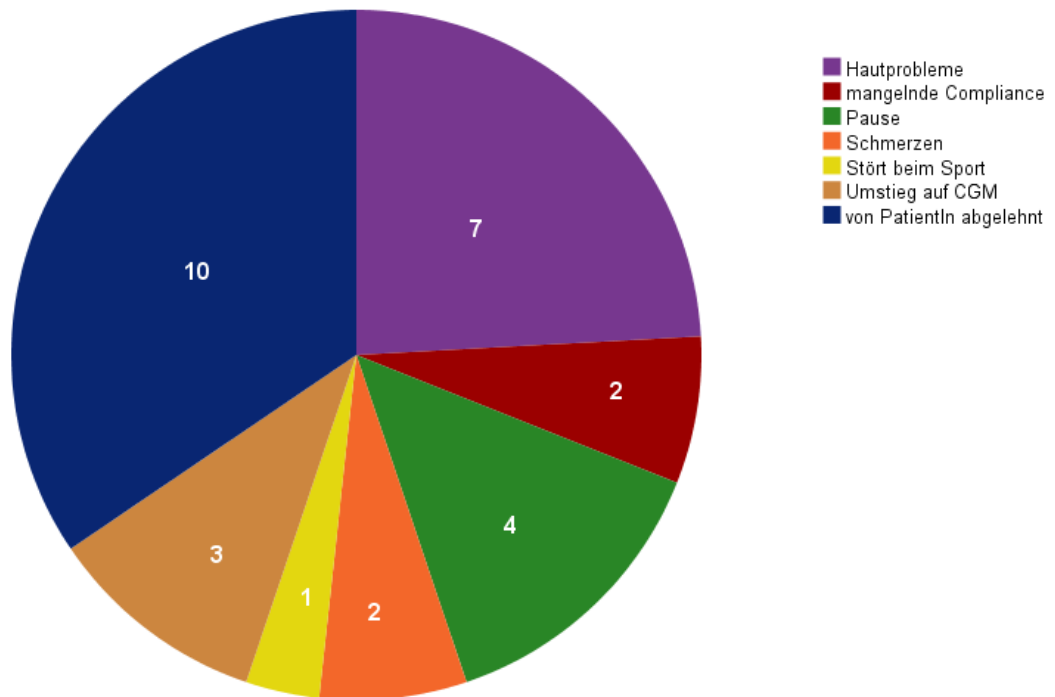


Abbildung 15: Gründe für das Absetzen des iCGM's (Die unterschiedlichen Zahlen im Kreisdiagramm beschreiben die Anzahl der jeweiligen Gründe)

4.7 Der HbA1c-Wert im Verlauf

Abbildung 16 stellt den Verlauf der HbA1c-Werte zu den definierten Zeitpunkten anhand von Boxplots dar. Die durchschnittliche Differenz der HbA1c-Werte zu den Zeitpunkten $t=-3/6$ und $t=12$ beträgt $+0,48$ mmol/mol. Neben der Erhöhung des durchschnittlichen HbA1c-Wertes von Beginn des Aufzeichnungszeitraumes von $65,48 \pm 11,66$ mmol/mol auf $65,96 \pm 12,70$ mmol/mol am Studienende lässt sich aufgrund der größeren Standardabweichung (SD) eine geringe Verschlechterung der glykämischen Kontrolle nachweisen.

Vergleicht man den Zeitpunkt $t=0$, den eigentlichen Startpunkt des FSL, und $t=12$ miteinander, verändert sich der durchschnittliche HbA1c-Wert von $63,70$ auf $65,96$ mmol/mol. Während sich die männlichen Teilnehmer von Beginn der Studie bis nach 12 Monaten um $2,98$ mmol/mol ($p=0,009$) verschlechterten, schnitten die weiblichen besser ab, jedoch auch mit einer Steigerung des durchschnittlichen HbA1c um $1,28$ mmol/mol ($p=0,168$).

Das beste Ergebnis der glykämischen Kontrolle wird zum Zeitpunkt $t=3$ mit einem durchschnittlichen HbA1c von $62,70 \pm 12,19$ mmol/mol erzielt. Verglichen mit den darauffolgenden Zeitpunkten $t=6$ und 12 ($64,29 \pm 12,81$ und $65,96 \pm 12,70$) zeigt sich, dass sich die glykämische Kontrolle ab dem Zeitpunkt $t=3$ im Durchschnitt verschlechtert hat.

Mittels eines asymptotischen Wilcoxon-Tests wurde die Veränderung der durchschnittlichen HbA1c-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Vergleiche der durchschnittlichen HbA1c-Werte der Zeitpunkte t=0 und t=3, t=0 und t=6 sowie t=-3/6 und t=12 p-Werte von $>0,05$ (0,125;0,397;0,498) aufweisen und somit keinen signifikanten Unterschied der Verlaufsparmetren ergab. Bei den restlichen Vergleichen konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. (Tabelle 14)

Zeitpunkt	Gesamt (n=130)	Männlich (n=75)	Weiblich (n=55)
t=-3/6	65,48 ± 11,66	65,83 ± 10,56	65,02 ± 13,10
t=0	63,70 ± 12,99	63,96 ± 12,52	63,36 ± 13,73
t=3	62,70 ± 12,19	62,61 ± 11,51	62,82 ± 13,18
t=6	64,29 ± 12,81	64,33 ± 12,09	64,24 ± 13,85
t=12	65,96 ± 12,70	66,94 ± 12,00	64,64 ± 13,60

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichung des HbA1c-Wertes in mmol/mol zu verschiedenen Zeitpunkten

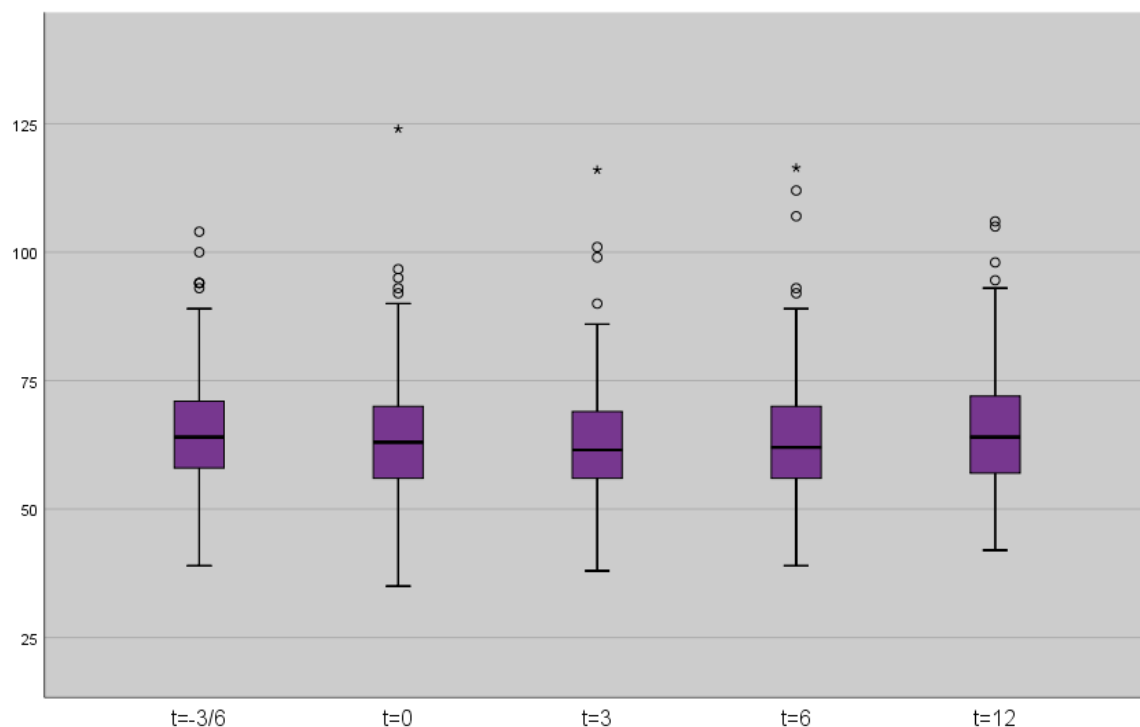


Abbildung 16: HbA1c-Wert in mmol/mol zu den verschiedenen Zeitpunkten

Vergleiche der Messpunkte	p-Wert
t=0 und t=3	0,125
t=0 und t=6	0,397
t=0 und t=12	0,004
t=6 und t=12	0,015
t=3 und t=6	0,009
t=3 und t=12	0,000
t=-3/6 und t=12	0,498

Tabelle 14: Asymptotischer Wilcoxon-Test der durchschnittlichen HbA1c-Werte

4.7.1 Unterteilung in Gruppen

4.7.1.1 HbA1c im Verlauf abhängig von der Insulintherapie

Abbildung 17 stellt den Verlauf des HbA1c in mmol/mol der unterschiedlichen Therapiearten (B/B & CSII) dar. Zu Beginn der Verwendung des FSL weist die Gruppe B/B einen durchschnittlichen HbA1c von $65,65 \pm 14,32$ mmol/mol auf, die Gruppe CSII $59,49 \pm 8,17$ mmol/mol. Bei beiden Therapiearten kann 3 Monate nach Beginn des FSL eine Reduktion des durchschnittlichen HbA1c (BB: $-0,64$ mmol/mol [$p=0,491$]; CSII: $-1,81$ mmol/mol [$0,045$]) festgestellt werden, wobei nur bei der Insulinpumpentherapie eine Signifikanz vorliegt.

Vergleicht man t=0 mit t=12, zeigt sich in der Gruppe B/B-Therapie eine signifikante ($+2,69$ mmol/mol auf $68,34 \pm 13,24$ mmol/mol [$p=0,007$]) und in der Gruppe CSII ($+1,31$ mmol/mol auf $60,80 \pm 9,72$ mmol/mol [$0,304$]) eine nicht signifikante Erhöhung des durchschnittlichen HbA1c-Wertes. Dies kann bei beiden Gruppen als eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle interpretiert werden.

Zeitpunkt	N	B/B	N	CSII
t=-3/6	89	$66,74 \pm 12,85$	41	$62,76 \pm 8,02$
t=0	89	$65,65 \pm 14,32$	41	$59,49 \pm 8,17$
t=3	89	$65,01 \pm 13,48$	41	$57,68 \pm 6,50$
t=6	89	$66,80 \pm 14,06$	41	$58,85 \pm 7,09$
t=12	89	$68,34 \pm 13,25$	41	$60,80 \pm 9,72$

Tabelle 15: Durchschnittlicher HbA1c und SD der unterschiedlichen Therapiearten im Verlauf

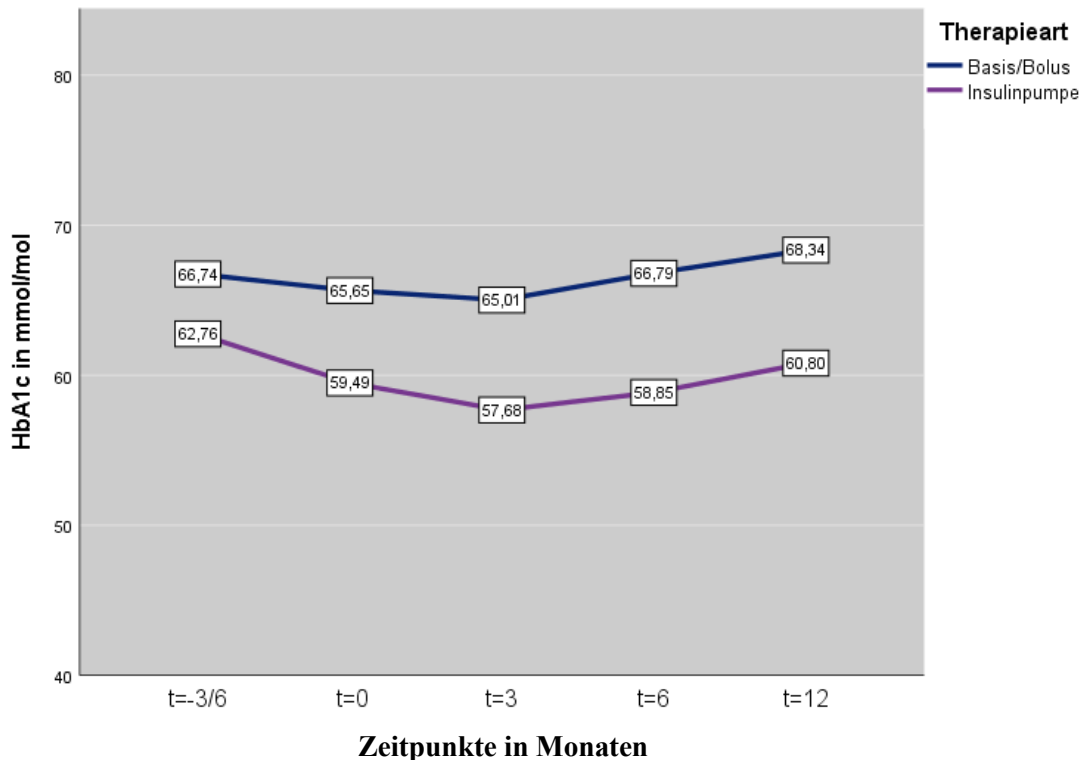


Abbildung 17: Vergleich der unterschiedlichen Therapiearten anhand des HbA1c-Verlaufs

4.7.1.2 Einteilung nach Hba1c zu Beginn

Die ISPAD Guidelines aus dem Jahr 2018 empfehlen für Kinder und Jugendliche mit T1D einen HbA1c-Wert von $\leq 53,0$ mmol/mol (7%) als Ziel. Zur genaueren Auswertung wurden im Rahmen dieser Studie anhand des HbA1c-Wertes zum Startpunkt der Verwendung des FSL, $t=0$, die Teilnehmer in 3 Gruppen eingeteilt: Hba1c $\leq 53,0$ mmol/mol (=gute glykämische Kontrolle), Hba1c $>53,0$ mmol/mol und $<74,86$ mmol/mol (=mäßige glykämische Kontrolle) und Hba1c $\geq 74,86$ mmol/mol (=schlechte glykämische Kontrolle).

25 (19,2%) PatientInnen wurden der Gruppe $\leq 7\%/53$ mmol/mol zugeordnet. Der durchschnittliche HbA1c-Wert zu Beginn des Aufzeichnungszeitraumes betrug $47,28 \pm 5,77$ mmol/mol. Nach 3 Monaten konnte das Ziel von ≤ 53 mmol/mol mit einem HbA1c von $50,16 \pm 7,53$ mmol/mol noch beibehalten werden. Der HbA1c von $53,79 \pm 5,95$ mmol/mol am Ende des Beobachtungszeitraumes weicht vom Ausgangswert um 6,51 mmol/mol ab. Dies kann trotz der oben genannten Grenzwerte zur Einteilung als eine gute glykämische Kontrolle interpretiert werden.

Der Größte Anteil der PatientInnen, 87 (66,9%), fand sich in der Gruppe von $>7 - <9\%/>53,0 - <74,86$ mmol/mol HbA1c. Hierbei lässt sich nach 3 Monaten mit einem durchschnittlichen HbA1c von 62,55 eine leichte Verbesserung gegenüber des durchschnittlichen Startwertes von 63,74

nachweisen ($p=0,064$). Nach 12 Monaten steigt der durchschnittliche HbA1c auf 65,68 mmol/mol ($p=0,065$) an, was bedeutet, dass sich die glykämische Kontrolle im Aufzeichnungszeitraum leicht verschlechtert hat.

Die kleinste Fallzahl, 18 (13,8%), weist die Gruppe $\geq 9\%$ / $\geq 74,86$ mmol/mol HbA1c auf. Hier zeigt sich nach 3 Monaten eine signifikante Reduktion des HbA1c - Wertes um 5,54 mmol/mol auf 80,83 mmol/mol ($p=0,016$). Wie in der vorherigen Gruppe stellte der Zeitpunkt $t=3$ den niedrigsten Wert dar und nach 12 Monaten erreichte der durchschnittliche HbA1c 84,25 mmol/mol. Verglichen mit dem Startpunkt kann somit eine Differenz von -2,12 mmol/mol ($p=0,458$) nachgewiesen werden. Dies wird als diskrete, aber nicht signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle interpretiert.

	t=-3/6	t=0	t=3	t=6	t=12
n	25	25	25	25	25
Mittelwert HbA1c (mmol/mol)	58,2	47,28	50,16	53,80	53,80
Minimum (mmol/mol)	39,0	35,0	38,0	39,00	42,00
Maximum (mmol/mol)	73,0	53,0	65,0	73,00	67,00
SD (mmol/mol)	13,39	5,77	7,53	8,60	5,95

Tabelle 16: Gruppe der PatientInnen mit einem HbA1c ≤ 53 mmol/mol bei Zeitpunkt t=0

	t=-3/6	t=0	t=3	t=6	t=12
n	87	87	87	87	87
Mittelwert HbA1c (mmol/mol)	64,47	63,74	62,55	63,48	65,68
Minimum (mmol/mol)	51,00	54,00	47,00	49,00	49,00
Maximum (mmol/mol)	84,00	74,00	85,00	88,00	89,00
SD (mmol/mol)	7,65	5,55	7,12	7,93	9,21

Tabelle 17: Gruppe der PatientInnen mit einem HbA1c >53 mmol/mol - $< 74,86$ bei Zeitpunkt t=0

	t=-3/6	t=0	t=3	t=6	t=12
n	18	18	18	18	18
Mittelwert HbA1c (mmol/mol)	80,50	86,37	80,83	82,74	84,25
Minimum (mmol/mol)	62,00	75,00	55,00	46,00	62,00
Maximum (mmol/mol)	104,00	124,00	116,00	116,4	106,00
SD (mmol/mol)	12,69	11,74	14,58	17,24	13,11

Tabelle 18: Gruppe der PatientInnen mit einem HbA1c $\geq 74,86$ mmol/mol bei Zeitpunkt t=0

4.8 Beispiele

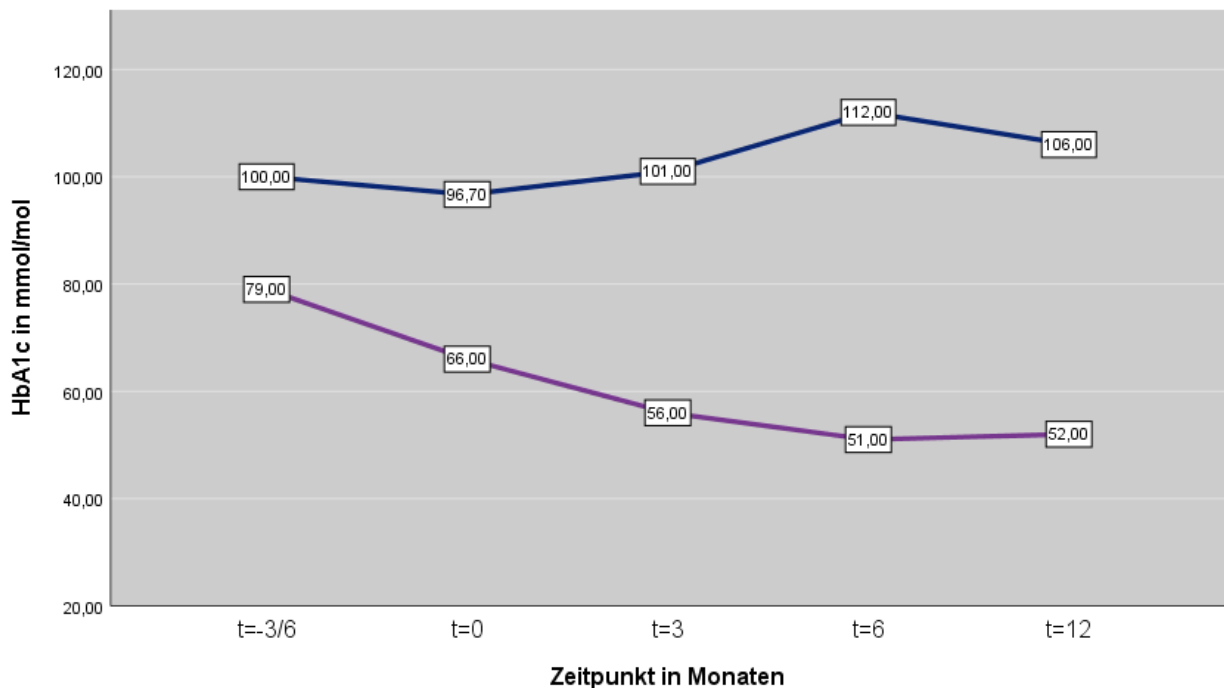


Abbildung 18: Zwei Beispiele für einen guten und schlechten Therapieverlauf unter Verwendung des FSL

Abbildung 18 vergleicht den HbA1c-Verlauf bei Durchführung der glykämischen Kontrolle mit Hilfe von FSL. Da die Werte der beiden PatientInnen nicht zur selben Zeit erhoben wurden, finden sich auf der Abszissenachse die Zeitpunkte vor und nach Beginn des FGM. Dabei stellt der Zeitpunkt 0 den Startpunkt dar. Bei beiden PatientInnen wurde mittels Basis/Bolus therapiert.

Die blaue Kurve stellt den Krankheitsverlauf eines/r PatientIn mit schlechtem Therapieerfolg dar. Der Aufzeichnungszeitraum umfasst hierbei Juli 2016 – Oktober 2017 und der Datensatz 5 Einträge. Der/die PatientIn war bei Erstmanifestation 9,4 Jahre alt und wurde im Alter von 14,6 – 15,8 in diese Studie eingeschlossen.

Der HbA1c-Wert betrug bei der ersten Kontrolle 100,0 mmol/mol, was im Vergleich zum Mittelwert der Studienpopulation von 67,8 mmol/mol einen deutlich erhöhten Wert darstellt. Während der HbA1c-Wert nur beim Zeitpunkt 0 mit 96,7 mmol/mol unter 100 mmol/mol absinkt, stieg er nach 6 Monaten auf ein Maximum von 112 mmol/mol an. Zwar verringerte er sich in den folgenden 6 Monaten um 6 mmol/mol, liegt er trotz allem noch über dem erhobenen Ausgangswert.

Anhand der Verlaufskurve des HbA1c-Wertes ist ersichtlich, dass der Zielbereich einer optimierten Stoffwechselkontrolle mit $\leq 58,5$ mmol/mol nie erreicht wurde.

Die violette Kurve beschreibt den Krankheitsverlauf eines/r PatientIn mit gutem Therapieerfolg. Der/Die PatientIn war bei Erstmanifestation 9,1 Jahre alt und wurde im Alter von 18,3 – 19,6 in diese Studie eingeschlossen. Der Aufzeichnungszeitraum umfasst hierbei Oktober 2018 – Jänner 2020.

In der ersten Ambulanzkontrolle vor Verwendung des FSL belief sich der HbA1c-Wert mit 79 mmol/mol noch leicht über dem Durchschnittswert der Studienpopulation zu Beginn der Studie von 67,8 mmol/mol. 3 Monate nach Beginn der glykämischen Kontrolle mittels FSL sank der HbA1c-Wert auf 56,0 mmol/mol und stagnierte bis zum Endpunkt zwischen 51 und 52 mmol/mol. Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass der HbA1c-Wert zwar zu Beginn der Aufzeichnung noch leicht erhöht war, sich jedoch bereits nach 3 Monaten im Zielbereich einer „optimalen Stoffwechseleinstellung“ befand und im weiteren Verlauf dort verblieb.

5 Diskussion

Diese Arbeit untersuchte die Veränderung der glykämischen Kontrolle nach Umstellung vom SMBG auf FSL. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nach Initiation des FSL zwar anfangs eine Verbesserung der Stoffwechselkontrolle erzielt wird, jedoch diese über den weiteren Verlauf des Aufzeichnungszeitraumes von einem Jahr nicht gehalten werden kann.

Seit ihrer Implementation erfuhren die verschiedenen, kommerziell erhältlichen CGMs und FGMs steigende Popularität. Die Studienlage zur Subgruppe FGM ist zwar bereits umfangreich, jedoch besteht in der Population der Kinder und Jugendlichen oder der pädiatrischen Population, welche FSL als Alternative zum SMBG gewählt haben, noch Forschungsbedarf, um detailliertere Aussagen über die langfristigen Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle zu tätigen.

Im Vergleich des mittleren HbA1c-Wertes unserer Studienpopulation zu Beginn und am Ende des Aufzeichnungsraumes konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0,004$) nachgewiesen werden. Nach 12 Monaten verschlechterte sich der durchschnittliche HbA1c-Wert geringgradig um 2,26 mmol/mol von $63,70 \pm 11,66$ mmol/mol auf $65,96 \pm 12,70$ mmol/mol.

Obwohl in unserer Studie am Ende eine Erhöhung des mittleren HbA1c-Wertes verzeichnet wird, zeigt sich nach 3 Monaten der niedrigste Wert von $62,70 \pm 12,19$ mmol/mol. Diese Veränderung war jedoch nicht signifikant. Ab diesem Zeitpunkt kommt es zu einer Verschlechterung um 3,26 mmol/mol bis zum Ende des Aufzeichnungszeitraumes.

Einige andere Studien konnten unter FSL nach 3 Monaten Verwendung eine signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle feststellen. (89, 92, 93)

Die in Großbritannien durchgeführte prospektive Studie von Pintus et al. 2019 kam zu ähnlichen Ergebnissen. Hierbei erhielten 52 Kinder und Jugendliche mit T1D vor Initiation des FSL adäquate Fortbildungen zum Handling des FGM und wurden anschließend zwischen 2017 und 2018 über 12 Monate beobachtet. Der durchschnittliche HbA1c wurde vierteljährlich erhoben. Vergleichbar mit unserer Arbeit dokumentierten Pintus et al. nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung des HbA1c-Wertes, jedoch konnte diese 6 und 12 Monate nach Initiation des FSL ebenso nicht aufrechterhalten werden. Die Autoren erwähnen hierbei einige Limitationen bezüglich der Aussagekraft. Einerseits wurde hierbei eine relativ geringe Studienpopulation ($n=52$) beobachtet, andererseits fand keine Randomisierung statt. Weiters brachen nach 12 Monaten 42% der TeilnehmerInnen die Verwendung des FSL ab. Erklärbar sei dieser hohe Prozentsatz durch die fehlende Kostendeckung des FSL zum Zeitpunkt der Studie. Weiters wurde der Zeitpunkt der Diabetes – Erstmanifestation nicht dokumentiert. (89)

Die prospektive Kohortenstudie von Messaoui et al. untersuchte 334 pädiatrische PatientInnen mit T1D, welche zu Beginn ein mittleres Alter von $13,6 \pm 2,7$ und eine mittlere Diabetesdauer von $5,6 \pm 2,2$ aufwiesen. Davon wechselten 278 (83,2%) von SMBG auf FSL und 56 (16,8%) führten die Blutzuckerkontrolle weiter mittels SMBG durch. Nach 12 Monaten konnte weder in der FSL-Gruppe noch in der SMBG-Gruppe eine signifikante Veränderung des HbA1c-Wertes nachgewiesen werden. Die Autoren weisen unter Berücksichtigung der guten glykämischen Kontrolle ihrer PatientInnenpopulation (mittlerer HbA1c bei Start $\sim 58,5$ mmol/mol bei Beginn) ihrer Arbeit darauf hin, dass diese Resultate im Einklang mit denen der randomisierten prospektiven Studie von Bolinder et al. sind, welche nach 6 Monaten Verwendung eines FSL bei gut eingestellten Erwachsenen mit T1D ($<7,5\%$ HbA1c bei Start) keine Reduktion des HbA1c-Wertes feststellen konnten. Weiters muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass zwar in der Studie von Messaoui et al. das Insulinschema im Verlauf nicht verändert wurde, aber 233 (83,2%) der FSL-Gruppe ein sogenanntes Freemix-Regimen (2x tägliche individualisierte Injektion eines Mischinsulins) verwendeten. (38, 90)

Werden die beiden in dieser Arbeit verglichenen Therapieformen, B/B und CSII, verglichen, so schneidet die Gruppe der Insulinpumpentherapie sowohl in Bezug auf die Standardabweichung als auch auf den durchschnittlichen HbA1c über den gesamten Aufzeichnungszeitraum besser ab. Beide Gruppen konnten nach 3 Monaten eine Verbesserung des HbA1c-Wertes verzeichnen, welche jedoch bis zum Ende nicht aufrechterhalten werden konnte. Verglichen mit dem Startpunkt $t=0$ zeigte sich sogar in beiden Gruppen eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle am Ende des Aufzeichnungszeitraumes. Hypoglykämien, DKAs und die TIR wurden in dieser Studie nicht in die Auswertung miteinbezogen.

Die Meta-Analyse von Pickup et al. untersuchte anhand der Daten von 22 Studien die Unterschiede der CSII und B/B bei Kindern und Erwachsenen mit T1D. Dabei kamen sie zum Ergebnis, dass die mittlere Differenz der HbA1c-Werte zwischen den beiden Applikationsarten 0,62 Prozentpunkte beträgt. (110) Die erfassten Werte dieser Arbeit zeigen mit einer Differenz von -0,69 Prozentpunkten/7,54 mmol/mol zwischen den beiden Therapiearten ein ähnliches Resultat (7,71%/60,77 mmol/mol bei CSII, 8,4%/68,31 mmol/mol bei B/B).

Einen wesentlichen Einfluss auf die außerklinische Überwachung und Therapie von Kindern und Jugendlichen mit T1D stellt die Compliance dar. Deshalb wurden bei denjenigen Kindern und Jugendlichen, welche die glykämische Kontrolle mit Hilfe von FSL abgebrochen haben, die Gründe dafür dokumentiert. „Hautprobleme“ wurden von 7 PatientInnen (4,6% der initialen Studienpopulation von 152) berichtet. Dieser Begriff wurde bei Dokumentation nicht näher definiert.

Ein monozentrisches, retrospektives Review von Pyl et al. 2020 dokumentierten die Erfahrungen von 1036 Kindern und Erwachsenen mit FSL in Belgien von Dezember 2016 bis April 2019. In diesem Zeitraum wurden 34 von 614 Erwachsenen (5,5%) und 23 von 422 (5,5%) Kindern/Jugendliche mit cutaneous adverse events in dermatologischen Abteilungen vorstellig. (86) Die Autoren erwähnen weiters, dass dieser Prozentsatz bei längerer Verwendung des FSL steigen könnte, da sich eine allergische Kontaktdermatitis teilweise erst nach Jahren entwickelt.

Weiters wurden in der pädiatrischen Umfrage von Vergier et al. 2018 in Frankreich Daten über 347 PatientInnen unter 19 Jahren gesammelt und analysiert. Im Durchschnitt wurde der FSL mehr als 9 Monate getragen. 125 (36%) pausierten den FSL oder beendeten die glykämische Kontrolle mit FSL endgültig. Obwohl insgesamt 77 (22,2%) PatientInnen über Hautirritationen berichteten, waren diese nur bei 7 Patientinnen der Auslöser zur Unterbrechung/Beendigung der Verwendung des FSL. (104)

Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass in dieser Arbeit Probleme bei der Verwendung des FSL von PatientInnen, welche den FSL länger als 12 Monate getragen haben, nicht detailliert dokumentiert wurden und somit nur repräsentativ für die AbbrecherInnen ist.

Die prospektive Kohortenstudie von Messaaoui et al. dokumentierte die Beweggründe für die Beendigung des FGM detailliert. Dabei wechselten von den anfangs 278 Partizipanten mit FGM 15,8% (n=44) innerhalb des Untersuchungsjahres zurück auf SMBG. Die Autoren verzeichneten mehrere Unterschiede der Abbrecher und Nicht-Abbrecher wie zum Beispiel das vorzeitige Lösen des Sensors (31,8% vs. 12,4%), Hautprobleme (18,2% vs. 2,6%) und Schmerzen an der Einstichstelle (6,8% vs. 0%). Weiters wiesen jene Personen, welche die glykämische Kontrolle mittels FSL abbrachen, einen höheren durchschnittlichen Baseline HbA1c (7,9% vs. 7,5%) und eine längere Diabetesdauer auf. (7,3 Jahre vs. 5,2 Jahre) (90)

Die prospektive Beobachtungsstudie von Pintus et al. beobachteten 52 Kinder im Alter von $8,1 \pm 3,8$ Jahren für 1 Jahr nach Initiation des FSL. In dieser Arbeit beendeten bereits nach 6 Monaten 31% und nach 12 Monaten 42% der Teilnehmer die Verwendung des FSL. Die Autoren erwähnen jedoch in der Diskussion, dass die Beweggründe dafür multifaktoriell sind und die wahrscheinlichste Ursache für diesen signifikanten prozentuellen Anteil der Abbrecher die hohen Kosten des FSL darstellten, welche zum Zeitpunkt des Aufzeichnungsraumes nicht von der Kassa übernommen wurden. (89)

In der retrospektiven Beobachtungsstudie von Landau et al. aus Israel brachen 16,9% der 71 TeilnehmerInnen (1-25 Jahre) die Verwendung des FSL innerhalb eines Jahres ab. Neben der Angst vor Hypoglykämien, speziell bei Personen mit kürzerer Diabetesdauer, wurde die Kontaktdermatitis (13% der Studienpopulation) als Begründung für die Beendigung angegeben.

Weiters weisen die Autoren darauf hin, dass keine Person mit bestehender Erfahrung mit CGMs die Verwendung des FGM über den untersuchten Zeitraum abgebrochen haben.

Im Folgenden wird auch auf diverse Limitation dieser Studie hingewiesen. Zum einen wurde in dieser Arbeit der HbA1c-Wert verwendet, um den Erfolg der glykämischen Kontrolle zu untersuchen. Während dieser Parameter zwar Einblicke über die durchschnittliche Blutglukose ermöglicht, lässt sich anhand dessen wenig Information über akute Exkursionen im hypo- und hyperglykämischen Bereich gewinnen.

Die TIR würde hierbei genauere Rückschlüsse auf die Dauer von hypoglykämischen und hyperglykämischen Ereignissen etwaiger glykämischer Entgleisungen erlauben. Zum anderen ist keine Vergleichsgruppe mit SMBG zum FSL-PatientInnenkollektiv vorhanden. Bei beispielsweise Verschlechterung des durchschnittlichen HbA1c- Wertes wäre somit das Ergebnis dieser Studie als eine Verbesserung im Vergleich zum bisherigen Therapieschema zu interpretieren und umgekehrt. Weiters sind aufgrund der retrospektiven Datenauswertung die Möglichkeiten begrenzt, unvollständige oder fehlerhafte Dokumentationen in den Krankenakten zu korrigieren. Auffällig ist zusätzlich die Verbesserung der glykämischen Kontrolle zwischen 3 Monaten vor Beginn und bei Beginn des FGM. Speziell in der Gruppe der gut eingestellten Partizipanten (n=25) war diese Veränderung mit -1,00 Prozentpunkten besonders signifikant. Aus den erhobenen Daten ist die Ursache für diese signifikante Verbesserung nicht eruierbar. Potenzielle Erklärung für diese signifikante Verbesserung könnte die entstandene Motivation, welche durch den baldigen Umstieg auf eine neue Art der Glukosemessung mitsamt Aufzeichnung eines detaillierteren Tagesprofils initiiert wird, liefern, die eigenen Blutzuckerselbstkontrolle zu optimieren.

Zusammenfassend erweitert die intermittierende Glukosemessung mittels FSL ohne Zweifel die Möglichkeiten der glykämischen Kontrolle der pädiatrischen Population mit T1D. Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich schließen, dass durch die Initiation des FSL zwar anfangs eine Verbesserung des HbA1c-Wertes erzielt wird, diese aber über den weiteren Aufzeichnungszeitraum von einem Jahr nicht gehalten werden kann. Bedingt durch das retrospektive Studiendesign ist die Erhebung der TIR nicht möglich und daher die Aussagekraft limitiert.

Besonders durch die ansteigende Inzidenz des T1D bei Kindern und Jugendlichen, ist eine möglichst normoglykämische Stoffwechselkontrolle essentiell. In den folgenden Jahren ist davon auszugehen, dass neuere Modelle des FGM und CGM sowohl die Handhabung als auch die Qualität der glykämischen Kontrolle deutlich verbessern werden. Somit kann unter Beachtung der TIR und glykämischer Exkursionen die Therapie bei T1D weiter optimiert werden, um

Akutkomplikationen sowie Diabetes-assoziierte Spätkomplikationen möglichst lange zu vermeiden und gleichzeitig den betroffenen Kindern und Angehörigen der Weg zu einer verbesserten Lebensqualität ermöglicht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7-19.
2. Hürter P, Danne T. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen: Grundlagen - Klinik - Therapie. 6 ed. Berlin: Springer; 2005.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-s27.
4. Petersmann A, Nauck M, Muller-Wieland D, Kerner W, Muller UA, Landgraf R, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(7):406-10.
5. Lechleitner M, Kaser S, Hoppichler F, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, et al. Diagnosis and insulin therapy of type 1 diabetes mellitus (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):77-84.
6. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2019;131(1):6-15.
7. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(S27):28-46.
8. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(S27):47-63.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-S9.
10. Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Waldhoer T, Fritsch M. Time trends in incidence of diabetes mellitus in Austrian children and adolescents <15 years (1989-2017). *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):720-6.
11. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed 2017. 1-150 p.
12. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-97.
13. Danne T, Kordonouri O, Lange K. Definition, Klassifikation und Epidemiologie des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*

Grundlagen - Klinik - Therapie. 7ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 1-14.

14. Herold G. Innere Medizin. Köln,2017. p. 718-45.

15. Arestéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al. Duale Reihe: Innere Medizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG,; 2013.

16. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(S27):155-77.

17. Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2019). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2019;131(1):85-90.

18. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89(2):188.

19. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:178-92.

20. Hien P, Böhm B, Claudi-Böhm S, Krämer C, Kohlhas K. Diabetes-Handbuch. 7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.

21. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:262-74.

22. Hamilton H, Knudsen G, Vaina CL, Smith M, Paul SP. Children and young people with diabetes: recognition and management. *Br J Nurs*. 2017;26(6):340-7.

23. Danne T, Kordonouri O, Lange K. Praxis der Insulintherapie. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen

Grundlagen - Klinik - Therapie. 7.ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 159-266.

24. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(S27):105-14.

25. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1378-83.

26. Gallwitz B, Neu A. Diabetes mellitus at the interface between pediatric and adult medicine. *Internist (Berl)*. 2018;59(11):1133-7.

27. Danne T, Kordonouri O, Lange K. Ernährung, Medikamente und Stoffwechselkontrollen. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen Grundlagen - Klinik - Therapie. 7.ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 83-157.
28. Wick YJ. Insulin: Almost a Century of Lifesaving. Consult Pharm. 2017;32(4):190-8.
29. Danne T, Kordonouri O, Lange K. Physiologie und Pathophysiologie des Typ-1-Diabetes. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen Grundlagen - Klinik - Therapie. 7.ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 15-82.
30. Gedawy A, Martinez J, Al-Salami H, Dass CR. Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies. J Pharm Pharmacol. 2018;70(2):197-213.
31. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. Diabetes Care. 2017;40(7):951-7.
32. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). Diabetes Care. 2017;40(7):943-50.
33. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes. 2018;19(S27):115-35.
34. Schütz-Fuhrmann I, Stadler M, Zlamal-Fortunat S, Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE, et al. Insulin pump therapy in children, adolescents and adults, guidelines (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):47-53.
35. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2005;353(25):2643-53.
36. Schutt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114(7):384-8.
37. Patton SR, Clements MA. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-monitoring of Blood Glucose in Children with Type 1 Diabetes- Are there Pros and Cons for Both? US Endocrinol. 2012;8(1):27-9.
38. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. The Lancet. 2016;388(10057):2254-63.

39. Heinemann L, Freckmann G. CGM Versus FGM; or, Continuous Glucose Monitoring Is Not Flash Glucose Monitoring. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(5):947-50.
40. Davey B, Segal DG. Self-monitoring of blood glucose measurements and glycaemic control in a managed care paediatric type 1 diabetes practice. *S Afr Med J*. 2015;105(5):405-7.
41. Wascher TC, Stechemesser L, Harreiter J. Blood glucose self monitoring (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):115-8.
42. Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:178-92.
43. Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A, et al. Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use. *Journal of diabetes science and technology*. 2013;7(2):500-19.
44. Vaddiraju S, Burgess DJ, Tomazos I, Jain FC, Papadimitrakopoulos F. Technologies for continuous glucose monitoring: current problems and future promises. *Journal of diabetes science and technology*. 2010;4(6):1540-62.
45. Rebel A, Rice MA, Fahy BG. Accuracy of point-of-care glucose measurements. *Journal of diabetes science and technology*. 2012;6(2):396-411.
46. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil GM. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: a review of current technology. *Journal of diabetes science and technology*. 2009;3(5):1207-14.
47. Vashist SK. Continuous Glucose Monitoring Systems: A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2013;3(4):385-412.
48. De Block C, Vertommen J, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L. Minimally-invasive and non-invasive continuous glucose monitoring systems: indications, advantages, limitations and clinical aspects. *Curr Diabetes Rev*. 2008;4(3):159-68.
49. Price D, Walker T. The Rationale for Continuous Glucose Monitoring-based Diabetes Treatment Decisions and Non-adjunctive Continuous Glucose Monitoring Use. *Eur Endocrinol*. 2016;12(1):24-30.
50. Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, Freckmann G, Heinemann L, Re L. Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9.
51. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18 Suppl 2:S3-s13.
52. Buckingham B. Clinical Overview of Continuous Glucose Monitoring. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008;2(2):300-6.
53. Reiterer F, Polterauer P, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Freckmann G, Heinemann L, et al. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(1):59-67.

54. Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Hinzmann R, Kassab A, Freckmann G, et al. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(1):135-50.
55. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
56. Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Mader J, Stadler M, et al. CGM-Continuous Glucose Monitoring-Statement of the Austrian Diabetes Association (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):119-23.
57. Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1094-102.
58. Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M, et al. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(4):952-65.
59. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia*. 2010;53(12):2487-95.
60. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):893-902.
61. Ajjan RA. How Can We Realize the Clinical Benefits of Continuous Glucose Monitoring? *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(S2):S27-S36.
62. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, De Block C, Radermecker RP, Hermans MP, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control, Acute Admissions, and Quality of Life: A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):1224-32.
63. Patton SR, Clements MA. Psychological Reactions Associated With Continuous Glucose Monitoring in Youth. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(3):656-61.
64. Beck RW, Lawrence JM, Laffel L, Wysocki T, Xing D, Huang ES, et al. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring randomized trial. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2175-7.

65. Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care*. 2012;35(2):204-10.
66. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes care*. 2014;37(10):2702-9.
67. Sorgard B, Iversen MM, Martensson J. Continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: A balance between benefits and barriers: A critical incident study. *J Clin Nurs*. 2019;28(17-18):3318-29.
68. Stone JY, Bailey TS. Benefits and limitations of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020;15(1):41-9.
69. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(6):736.
70. Desrochers HR, Schultz AT, Laffel LM. Use of Diabetes Technology in Children: Role of Structured Education for Young People with Diabetes and Families. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(1):19-35.
71. Wood A, O'Neal D, Furler J, Ekinci EI. Continuous glucose monitoring: a review of the evidence, opportunities for future use and ongoing challenges. *Intern Med J*. 2018;48(5):499-508.
72. Hilliard ME, Levy W, Anderson BJ, Whitehouse AL, Commissariat PV, Harrington KR, et al. Benefits and Barriers of Continuous Glucose Monitoring in Young Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(9):493-8.
73. Pleus S, Ulbrich S, Zschornack E, Kamann S, Haug C, Freckmann G. Documentation of Skin-Related Issues Associated with Continuous Glucose Monitoring Use in the Scientific Literature. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(10):538-45.
74. Shivers JP, Mackowiak L, Anhalt H, Zisser H. "Turn it off!": diabetes device alarm fatigue considerations for the present and the future. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(3):789-94.
75. Mediq Direkt Diabetes GmbH. Übersicht über die CGM- und FGM-Systeme 2019 [Available from: https://www.mediqdirekt.de/pub/media/productattachments/files/CGM_FGM_uebersicht.pdf.
76. Medtronic. iPro™ 2 System für die kontinuierliche Glukoseaufzeichnung 2018 [Available from: <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/diabetes/produkte/cgm/ipro2.html>.

90. Messaaoui A, Tenoutasse S, Crenier L. Flash Glucose Monitoring Accepted in Daily Life of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and Reduction of Severe Hypoglycemia in Real-Life Use. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(6):329-35.
91. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2017;10:1179551417746957.
92. Al Hayek AA, Al Dawish MA. The Potential Impact of the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Mental Well-Being and Treatment Satisfaction in Patients with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Ther.* 2019;10(4):1239-48.
93. Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, Biester T, Kordonouri O. Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Pediatric Diabetes.* 2018;19(7):1294-301.
94. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(11):787-94.
95. Ólafsdóttir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, Pivodic A, Skrtic S, et al. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Flash Glucose Monitor FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(3):164-72.
96. Massa GG, Gys I, Op 't Eyndt A, Bevilacqua E, Wijnands A, Declercq P, et al. Evaluation of the FreeStyle(R) Libre Flash Glucose Monitoring System in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(3):189-99.
97. Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Taketomo Y, Niwano F, Yoshida S, et al. Flash glucose monitoring in type 1 diabetes: A comparison with self-monitoring blood glucose. *J Diabetes Investig.* 2020.
98. Luijf YM, Mader JK, Doll W, Pieber T, Farret A, Place J, et al. Accuracy and reliability of continuous glucose monitoring systems: a head-to-head comparison. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(8):722-7.
99. Freckmann G, Link M, Kamecke U, Haug C, Baumgartner B, Weitgasser R. Performance and Usability of Three Systems for Continuous Glucose Monitoring in Direct Comparison. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(5):890-8.
100. Boscari F, Galasso S, Facchinetti A, Marescotti MC, Vallone V, Amato AML, et al. FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(2):180-6.

101. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, Gillard P. Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1503-7.
102. Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, Zenz S, Baumann PM, Elsayed H, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):1051-5.
103. Tsoukas M, Rutkowski J, El-Fathi A, Yale JF, Bernier-Twardy S, Bossy A, et al. Accuracy of FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes: The Effect of Sensor Age. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(3):203-7.
104. Vergier J, Samper M, Dalla-Vale F, Ventura V, Baucher F, Joubert F, et al. Evaluation of flash glucose monitoring after long-term use: A pediatric survey. *Primary Care Diabetes.* 2019;13(1):63-70.
105. Rouhard S, Buyschaert M, Alexopoulou O, Preumont V. Impact of flash glucose monitoring on glycaemic control and quality of life in patients with type 1 diabetes: A 18-month follow-up in real life. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(2):65-9.
106. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Acceptability of the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System: The Experience of Young Patients With Type 1 Diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2020;13:1179551420910122.
107. Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kröger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150:111-21.
108. Al Hayek AA, Al Dawish MA. Assessing Diabetes Distress and Sleep Quality in Young Adults with Type 1 Diabetes Using FreeStyle Libre: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Ther.* 2020;11(7):1551-62.
109. Landau Z, Abiri S, Gruber N, Levy-Shraga Y, Brener A, Lebenthal Y, et al. Use of flash glucose-sensing technology (FreeStyle Libre) in youth with type 1 diabetes: AWeSoMe study group real-life observational experience. *Acta Diabetol.* 2018;55(12):1303-10.
110. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2008;25(7):765-74.