Universität Ulm
Medizinische Fakultät

Einfluss von kontinuierlichem Glukosemonitoring auf die Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes mit erhöhtem Hypoglykämierisiko

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Delia Waldenmaier
Ulm

2021

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

Erstgutachterin: Prof. Dr. Cornelia Haug

Zweitgutachter: PD Dr. Christian Denzer

Tag der Promotion: 12. Mai 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis IV
Tabellenverzeichnis V
Abbildungsverzeichnis VI
1 Einleitung 1
1.1 Therapie des Typ-1-Diabetes 1
1.2 Fragestellung 9
2 Material und Methoden 10
2.1 Ethische und Regulatorische Vorgaben 10
2.2 Studiendesign 10
2.3 Studienteilnehmer 11
2.4 Studiengeräte 13
2.5 Studienprozeduren 14
2.6 Erfassung der Therapie 15
2.7 Datenmanagement und Datenaufbereitung 16
2.8 Statistische Auswertung 18
2.9 Bewertung der Sicherheit 21
3 Ergebnisse 22
3.1 Studienteilnehmer 22
3.2 Auswirkungen der kontinuierlichen Glukosemessung auf die Stoffwechselkontrolle 27
3.3 Auswirkungen der kontinuierlichen Glukosemessung auf die Diabetestherapie 31
3.4 Auswirkungen der Diabetestherapie auf die Stoffwechselkontrolle 45
3.5 Sicherheitsaspekte 47
3.6 Patientenbeispiele 50
4 Diskussion 59
5 Zusammenfassung 67
6 Literaturverzeichnis 69
Anhang 75
Vorlage Tagebuch 75
Danksagung 96
Lebenslauf 97

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event, unerwünschtes Ereignis
AGP	Ambulatory glucose profile, ambulantes Glukoseprofil
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BE	Broteinheit
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
CGM	Continuous glucose monitoring, kontinuierliche Glukosemesssung
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion, Insulinpumpentherapie
GOD	Glukoseoxidase
HbA1c	Anteil des glykierten Hämoglobins
HUS	Hypoglycemia unawareness scale, Hypoglykämie-Wahrnehmungs-Skala
Hypo-KH	Hypoglykämie-Kohlenhydrate
ICT	Intensified conventional therapy, intensivierte konventionelle Insulintherapie
IE	Internationale Einheit
iscCGM	Intermittent-scanning CGM, sporadisch gescannte CGM
ITT	Intention to treat
KE	Kohlenhydrateinheit
KI	Konfidenzintervall
MDI	Multiple daily injections, mehrfach tägliche Injektionen
MPKPV	Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten
MPSV	Medizinproduktesicherheitsplanverordnung
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
PP	Per protocol
rtCGM	Real-time CGM, Echtzeit CGM
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SMBG	Self-monitoring of blood glucose, Blutglukoseselbstmessung
TaR	Time above Range, Zeit oberhalb des Zielbereiches
TbR	Time below Range, Zeit unterhalb des Zielbereiches
TiR	Time in Range, Zeit im Zielbereich
VK	Variationskoeffizient

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht über aktuelle Insulinpräparate 3
Tabelle 2 Kennwerte in der intensivierten konventionellen Therapie 3
Tabelle 3 Studienzentren und Prüfer 12
Tabelle 4 Demographische Daten der Studienteilnehmer (ITT-Set) 23
Tabelle 5 Therapiekennzahlen (Baseline) nach Angaben im Fragebogen (ITT-Set) 24
Tabelle 6 Glukosemessung 26
Tabelle 7 Glykämische Kontrolle 29
Tabelle 8 Verwendetes Basalinsulinpräparat 31
Tabelle 9 Verwendetes Bolusinsulinpräparat 31
Tabelle 10 Dosierung und Verteilung des Basalinsulins 33
Tabelle 11 Dosierung und Verteilung des Bolusinsulins 33
Tabelle 12 Korrekturfaktoren nach Tageszeit 35
Tabelle 13 Geschätzte Kohlenhydrataufnahme gesamt und nach Tageszeit 38
Tabelle 14 Kohlenhydratfaktoren nach Mahlzeit 38
Tabelle 15 Spritz-Ess-Abstand zu den unterschiedlichen Mahlzeiten 39
Tabelle 16 Kohlenhydratverzehr als Hypo-KH 41
Tabelle 17 Prädiktoren für das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen 45
Tabelle 18 Prädiktoren für die Glykämische Variabilität (Variationskoeffizient) 46
Tabelle 19 Prädiktoren für die Time below Range 46
Tabelle 20 Schwere Hypoglykämien während der Tagebuch-Wochen 48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Basal-Bolus-Prinzip bei der intensivierten konventionellen Therapie 2
Abbildung 2 Schematisches Prinzip der kontinuierlichen Glukosemessung mit einem Nadeltyp-Sensor 5
Abbildung 3 Studiendesign der HypoDE-Studie (reduziertes Schema) 11
Abbildung 4 Beispiel für die grafische Aufarbeitung der Therapiedaten 17
Abbildung 5 CONSORT-Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Teilnehmer 22
Abbildung 6 Auftreten hypoglykämischer Ereignisse (<55 mg/dl) in 7 Tagen 27
Abbildung 7 Streudiagramm zur Verteilung hypoglykämischer Ereignisse (<55 mg/dl) während der Studienphasen 28
Abbildung 8 Zeit in verschiedenen Glukosekonzentrationsbereichen (Time in Range) 29
Abbildung 9 Tagesinsulindosis 32
Abbildung 10 Relative Verteilung des Bolusinsulins über den Tag 34
Abbildung 11 Glukose-Zielwert 34
Abbildung 12 Gesamtzahl der Mahlzeiten pro Tag 36
Abbildung 13 Verteilung der Mahlzeiten über den Tag 37
Abbildung 14 Hypo-KH-Einnahmen pro Tag 40
Abbildung 15 Verteilung der Hypo-KH-Einnahmen über den Tag 41
Abbildung 16 Hypo-KH-Einnahmen in verschiedenen Glukosebereichen 42
Abbildung 17 Eingriffsschwelle bei Hypoglykämien 43
Abbildung 18 Streudiagramm zur Verteilung der Eingriffsschwelle während der Studienphasen 43
Abbildung 19 Eingriffsschwelle in Abhängigkeit von der Tageszeit 44
Abbildung 20 Beispieldaten von Teilnehmer 0304 (CGM-Gruppe) 50
Abbildung 21 Beispieldaten von Teilnehmer 0307 (SMBG-Gruppe) 52
Abbildung 22 Beispieldaten von Teilnehmer 0503 (CGM-Gruppe) 56
Abbildung 23 Beispieldaten von Teilnehmer 0104 (CGM-Gruppe) 57

Bisherige Publikation der Daten

Teile der Daten wurden bereits publiziert und auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert:

Waldenmaier D, Freckmann G, Pleus S, Hermanns N, Ehrmann D, Heinemann L, Haug C: Therapy adjustments in people with type 1 diabetes with impaired hypoglycemia awareness on multiple daily injections using real-time continuous glucose monitoring: a mechanistic analysis of the HypoDE study. BMJ Open Diab Res Care 2021;9:e001848 [1]

Waldenmaier D, Freckmann G, Heinemann L, Hermanns N, Pleus S, Haug C: Therapy adjustments of patients with type 1 diabetes on multiple daily injections with an increased risk for hypoglycaemia using real-time continuous glucose monitoring (rtCGM)
54rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 01. – 05. Oktober 2018 in Berlin
Posterpräsentation am 03. Oktober 2018, Abstract publiziert in: Diabetologia 2018;61:1–620

Waldenmaier D: Welche Konsequenzen ziehen Behandelnde aus rtCGM-Daten: Sekundärauswertung der HypoDE-Daten
54. Diabeteskongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft, 29. Mai – 01. Juni 2019 in Berlin
Vortrag in der Sitzung „Diabetes-Technologie in der realen Welt“ am 30. Mai 2019

1 Einleitung

1.1 Therapie des Typ-1-Diabetes

In Deutschland sind aktuell ca. 372.000 Menschen an Typ-1-Diabetes erkrankt [2]. Die Betroffenen sind dauerhaft auf die Zufuhr von Insulin angewiesen, da diese Krankheit nicht geheilt werden kann. Das Ziel der Therapie besteht folglich darin, die krankheitsbedingten Einschränkungen der Lebensqualität zu minimieren [3, 4]. Dazu gehören die Vermeidung von akuten Stoffwechselentgleisungen wie schwere Hypo- oder Hyperglykämien und die Reduktion des Risikos für mikro- und makrovaskuläre Folgeschäden wie Neuropathie, Nephropathie oder Retinopathie. Die moderne Behandlung des Typ-1-Diabetes besteht jedoch nicht nur aus der regelmäßigen Gabe von Insulin. Die Patienten[1] müssen sich permanent aktiv mit ihrer Krankheit beschäftigen und eigenständig Entscheidungen treffen, die sich sowohl kurz- als auch langfristig auf ihre Gesundheit und ihr Wohlbefinden auswirken. Die behandelnden Ärzte geben ihren Patienten Empfehlungen und Therapieregeln vor, können jedoch nicht die vielen mehrmals täglich notwendigen Therapieentscheidungen übernehmen.
Die Elemente der Diabetestherapie sind Insulintherapie (siehe 1.1.1), Ernährung (siehe 1.1.2), Glukoseselbstkontrolle (siehe 1.1.3) sowie Schulung (siehe 1.1.4) und psychosoziale Betreuung [3, 4]. Diese Elemente müssen gut aufeinander abgestimmt sein, um eine erfolgreiche Therapie zu ermöglichen. Zusätzlich gab es in den letzten Jahrzehnten eine rasante Entwicklung hinsichtlich der für die Diabetestherapie zur Verfügung stehenden technologischen Hilfsmittel, die inzwischen als weitere essentielle Säule in der Diabetestherapie angesehen werden [5]. Diese können den Patienten ihre Therapie zwar aktuell noch nicht abnehmen, sie können sie jedoch unterstützen und die Belastung reduzieren.

1.1.1 Insulintherapie

Bei der Insulinersatztherapie wird prinzipiell zwischen konventioneller Therapie und intensivierter konventioneller Therapie (ICT) unterschieden. Im Rahmen einer konventionellen Therapie werden die Mahlzeiten und Insulindosen (meist Insulinmischungen) fest vorgegeben, so ist von den Patienten wenig Eigenverantwortung gefordert, allerdings auf Kosten der Flexibilität in der Ernährung.
Die ICT basiert auf dem sogenannten Basal-Bolus-Prinzip, d. h. es wird Basalinsulin zur Abdeckung des mahlzeitenunabhängigen kontinuierlichen Bedarfs, sowie bei Bedarf Bolusinsulin zur Abdeckung von Mahlzeiten und zur Korrektur von erhöhten Blutglukosewerten gespritzt.
Bei Typ-1-Diabetes ist die ICT der Behandlungsstandard. Am weitesten verbreitet (bei etwa 90% der Menschen mit Typ-1-Diabetes [2]) sind mehrfach tägliche Injektionen (multiple daily injections, MDI), bei denen entsprechend dem Basal-Bolus-Prinzip i. d. R. zwei verschiedene Insuline Anwendung finden (beispielhaft dargestellt in Abbildung 1).

[1] In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen beiderlei Geschlechts.

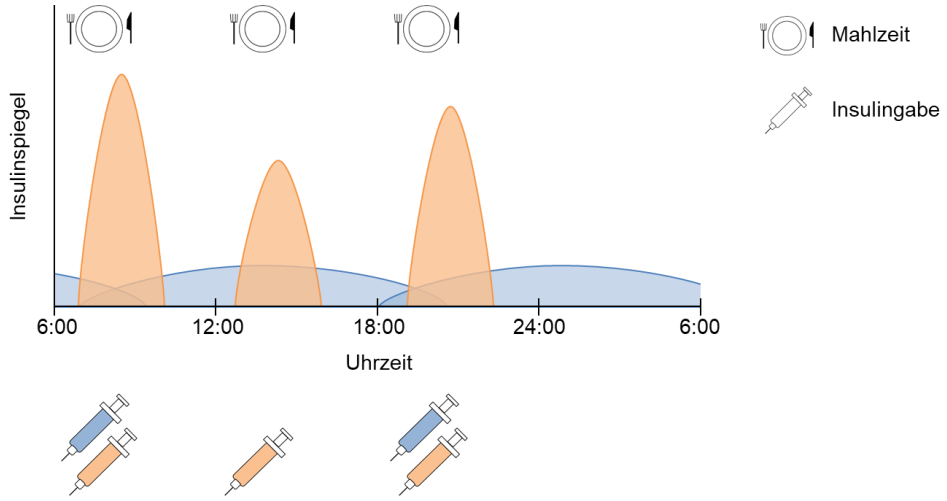


Abbildung 1 **Basal-Bolus-Prinzip bei der intensivierten konventionellen Therapie**
Mehrfach tägliche Injektionen von langwirkendem Basalinsulin (blau) zu festen Zeitpunkten und kurzwirkendem Bolusinsulin (orange) zu den Mahlzeiten und bei Bedarf.

Für den basalen Insulinbedarf werden entweder Neutrales Protamin Hagedorn (NPH)-Insulin oder analoge Basalinsuline (z. B. Insulin glargin) eingesetzt und ein- bis zweimal täglich injiziert. Zur Abdeckung kohlenhydratreicher Mahlzeiten oder zur Korrektur erhöhter Glukosespiegel werden Normalinsuline oder verschiedene kurz wirkende Insulinanaloga (z. B. Insulin lispro) genutzt.

Je nach Therapieform und individuellen Faktoren wie Verträglichkeit sind zahlreiche verschiedene Insulinpräparate, die sich in ihrem Wirkungseintritt und der Wirkdauer unterscheiden, verfügbar (Tabelle 1). Generell sind zwei verschiedene Gruppen, die Humaninsuline und Insulinanaloga, erhältlich. Humaninsuline sind mit dem menschlichen Insulin chemisch identisch, werden aber gentechnisch hergestellt. Zu ihnen zählen Normalinsuline und Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip (NPH-Insuline). Die verzögerte Wirkung bei NPH-Insulin wird durch die Bindung an das Protein Protamin erreicht. Insulinanaloga dagegen tragen im Vergleich zum menschlichen Insulin Modifikationen in einzelnen Aminosäuresequenzen, oder haben, wie im Fall von Insulin detemir, eine Fettsäurekette gebunden, um die Pharmakokinetik zu verändern.

Tabelle 1 **Übersicht über aktuelle Insulinpräparate**
(NPH: Neutrales Protamin Hagedorn)
nach [3, 6]

Name	Wirkeintritt ca.	Wirkdauer ca.	Handelsname(n)
Basalinsulin			
Degludec	1-2 h	>42 h	Tresiba®
Detemir	1 h	19-26 h	Levemir®
Glargin	1 h	20-27 h	Abasaglar®, Lantus®, Toujeo®
NPH-Insulin	2-4 h	12-18 h	Huminsulin® Basal, Hypurin® Porcine Isophane, Protaphane®
Bolusinsulin			
Aspart	20-25 min	4-5 h	NovoRapid®
Faster Aspart	15 min	4 h	Fiasp®
Glulisin	20-25 min	4-5 h	Apidra®
Lispro	20-25 min	4-5 h	Humalog®, Liprolog®
Normalinsulin	30-60 min	8 h	Actrapid®, Berlinsulin® H, Huminsulin® Normal, Hypurin® Porcine Neutral, Insuman® Rapid

Die Dosierung des Insulins hängt von der Art des Insulins, der Kohlenhydrataufnahme und von der körperlichen Aktivität, sowie von der individuellen Sensitivität eines Patienten gegenüber Insulin ab. Hierfür hat jeder Patient individuelle Kennwerte bzw. Faktoren, anhand derer er die für sich angemessene Insulindosis für die aktuelle Situation berechnen kann. Es gibt gewisse Richtwerte für diese Faktoren (Tabelle 2), welche aber stets individuell für jeden Patienten überprüft und angepasst werden sollten.

Tabelle 2 **Kennwerte in der intensivierten konventionellen Therapie**
(IE: internationale Einheit)
nach [3, 7]

Faktor	Richtwerte
Tagesinsulindosis	0,4-1,0 IE/kg Körpergewicht/Tag
Basalinsulin	50-60% der täglichen Gesamtdosis; ca. 1 IE/h bei Gesunden
Bolusinsulin	40-50% der täglichen Gesamtdosis
Glukosezielbereich	70-180 mg/dl
Korrekturfaktor	30-40 mg/dl/IE
Kohlenhydratfaktor	ca. 1,5 IE pro 10 g Kohlenhydrate bei Gesunden; Verhältnis morgens:mittags:abends 3:1:2
Spritz-Ess-Abstand	0-30 min (je nach Insulin)

Die Tagesinsulindosis wird zu jeweils etwa der Hälfte durch Basal- und Bolusinsulin bestimmt. Die Gesamtdosis ist vom Körpergewicht und weiteren individuellen Faktoren abhängig. Während die tägliche Basalinsulindosis nach initialer Titration in der Regel konstant bleibt, müssen die einzelnen Bolusinsulindosen jeweils auf Basis eines aktuellen

Blutzuckerwertes sowie des individuellen Glukosezielwertes oder -bereiches berechnet werden. Der Korrekturfaktor oder Insulinsensitivitätsfaktor gibt an, um wie viel mg/dl oder mmol/l der Blutzucker durch die Gabe von einer internationalen Einheit (IE) Insulin gesenkt wird.
Der Kohlenhydratfaktor gibt darüber hinaus an, wie viele IE Insulin pro g Kohlenhydrat oder Kohlenhydrataustauscheinheit (Broteinheit oder Kohlenhydrateinheit) benötigt werden. Meist haben die Patienten verschiedene Faktoren für unterschiedliche Tageszeiten, da die Sensitivität im Tagesverlauf variiert. Zudem müssen weitere Einflussfaktoren, wie körperliche Aktivität oder Krankheit, miteinbezogen werden.
Bei der prandialen Insulingabe kann es aufgrund der Pharmakokinetik des jeweiligen Insulins bei der subkutanen Applikation von Vorteil sein, wenn das Insulin bereits einige Minuten vor Nahrungsaufnahme gespritzt wird, um den postprandialen Blutzuckeranstieg zu verringern. Allerdings sind auch beim Spitz-Ess-Abstand zusätzliche Faktoren, wie der präprandiale Blutzuckerwert oder Art und Menge der Nahrung, zu berücksichtigen.

Eine Spezialform der ICT stellt die Insulinpumpentherapie (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) dar. Im Gegensatz zu MDI wird bei der CSII kein langwirkendes Basalinsulin, sondern ausschließlich kurzwirkendes Analoginsulin eingesetzt und durch eine Insulinpumpe infundiert. Da die Insulinpumpe über ein Insulininfusionsset permanent mit dem Körper verbunden ist, sind keine separaten Injektionen notwendig. Nach einem voreingestellten Schema, der sogenannten Basalrate, wird kontinuierlich eine geringe Insulindosis infundiert und bei Bedarf können zusätzliche Bolusabgaben erfolgen (Basal-Bolus-Prinzip). Es können verschiedene Basalraten eingestellt und kurzfristig angepasst werden, außerdem sind unterschiedliche Bolusformen wie beispielsweise eine verzögerte oder aufgeteilte Abgabe möglich. Aus diesem Grund bietet die CSII mehr Flexibilität als die MDI. Sie ist jedoch nicht für alle Patienten geeignet, beispielsweise erfordert sie ein höheres Maß an Motivation, technischem Verständnis und Therapiekenntnis als die MDI.

1.1.2 Ernährung bei Typ-1-Diabetes

Eine gesonderte Diabetes-Diät gibt es nicht, auch spezielle “Diabetiker-Lebensmittel“ sind nicht mehr erhältlich. Aufgrund beschränkter Evidenz werden keine allgemein gültigen Empfehlungen zur Ernährung von Menschen mit Typ-1-Diabetes formuliert, sondern auf eine individualisierte Ernährung verwiesen [8, 9]. Soweit möglich sollen individuelle Ernährungsgewohnheiten und -präferenzen beibehalten werden und keine Einschränkungen gemacht werden. Für Menschen mit Typ-1-Diabetes ist primär die Kohlenhydrataufnahme relevant, da der krankheitsbedingte Mangel an körpereigenem Insulin entsprechend bedarfsgerecht ersetzt werden muss. Das Schätzen des Kohlenhydratgehaltes jeder Mahlzeit bzw. dessen Ermittlung durch Abwiegen der Komponenten ist dafür bei der ICT essentiell. Die in Deutschland hauptsächlich genutzten Kohlenhydrataustauscheinheiten sind die Broteinheit (BE, entspricht 12 g Kohlenhydraten) und die Kohlenhydrateinheit (KE, entspricht 10 g Kohlenhydraten). Neben der Menge und Komplexität der jeweiligen Kohlenhydrate beeinflussen auch der Fett-, Protein- und Ballaststoffgehalt der Mahlzeit die Höhe und Dauer des postprandialen Blutzuckeranstieges (glykämischer Index). So führt beispielweise der Verzehr von Traubenzuckerblättchen, Fruchtsaft oder Weißbrot zu einem schnellen kurzen Anstieg, während Vollkornbrot oder Gemüse einen geringeren und länger anhaltenden Anstieg hervorrufen. Eine gute Kenntnis der Lebensmittel und deren Wirkung auf den Blutzuckerspiegel ist die Voraussetzung für

eine erfolgreiche Therapie und kann nur durch angemessene Schulung sowie Einsatz und Motivation des Patienten erreicht werden [8]. Hier kommt der kontinuierlichen Glukosemessung (siehe 1.1.3) eine immer größere Bedeutung zu.

1.1.3 Glukoseselbstkontrolle

Bei der ICT ist eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckerspiegels von großer Bedeutung, um angemessen und zeitnah auf hohe oder niedrige Blutzuckerwerte reagieren zu können [10]. Traditionell wird dafür mehrmals täglich, zumindest vor den Mahlzeiten und vor dem Zubettgehen, mit einem Blutzuckermesssystem zur Eigenanwendung die Glukosekonzentration in Kapillarblut aus der Fingerbeere (self-monitoring of blood glucose, SMBG) bestimmt. Die erhaltenen Werte werden dann zur Berechnung der notwendigen Insulindosis auf Basis der individuellen Faktoren genutzt.
Die kontinuierliche Glukosemessung (continuous glucose monitoring, CGM) hat sich in den letzten Jahren in der Diabetestherapie etabliert und verdrängt die klassische SMBG zunehmend. Die meisten CGM-Systeme bestehen aus drei Kernkomponenten: Sensor, Transmitter und Empfänger (Abbildung 2). Der Glukosesensor wird in das Unterhautfettgewebe eingeführt und bestimmt dort in der interstitiellen Flüssigkeit die Glukosekonzentration. Über einen Transmitter, der meist physisch mit dem Sensor verbunden ist, wird das Signal dann drahtlos an ein Empfangsgerät gesendet und dort angezeigt. Heutzutage kann das Empfangsgerät oft sogar durch ein handelsübliches Smartphone mit einer entsprechenden App ersetzt werden.
Das Messprinzip eines typischen Nadeltyp-CGM-Sensors ist dasselbe wie das von vielen Blutzuckerteststreifen: Glukose wird enzymatisch, z. B. durch Glukoseoxidase (GOD), umgesetzt und in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration wird ein Strom erzeugt, der dann von Algorithmen im Gerät in eine aktuelle Glukosekonzentration umgerechnet wird (Abbildung 2). Während, wie der Name schon sagt, bei der SMBG die Glukosekonzentration im Kapillarblut bestimmt wird, gibt ein CGM-System Werte für die Gewebeglukose aus. Physiologisch bedingt kann es zu Abweichungen in der Glukosekonzentration zwischen den Kompartimenten kommen, besonders wenn diese sich schnell ändert.

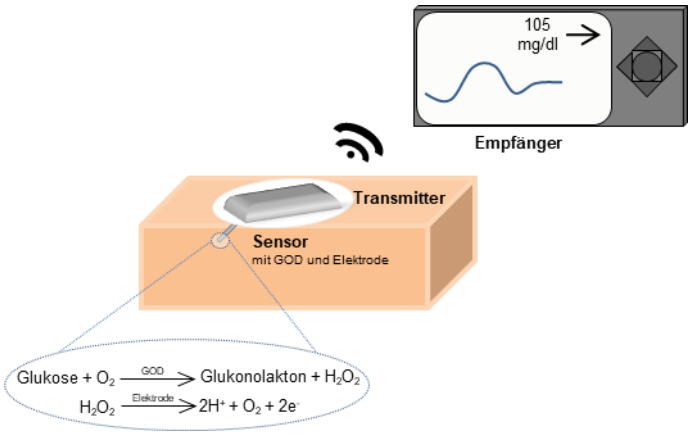


Abbildung 2 **Schematisches Prinzip der kontinuierlichen Glukosemessung mit einem Nadeltyp-Sensor**
(GOD: Glukoseoxidase; e^-:Elektronen)

CGM-Systeme bestimmen die Glukosewerte meistens alle 5 Minuten und können so immer einen aktuellen Wert, gemeinsam mit dem Verlauf der vergangenen Stunden, anzeigen. Zusätzlich wird i. d. R. ein Trendpfeil ausgegeben, der angibt in welche Richtung (also steigend oder fallend) und mit welcher Geschwindigkeit sich die Glukosekonzentration voraussichtlich ändern wird. Sofern Werte außerhalb eines voreingestellten Bereiches aufgezeichnet werden, wird der Anwender in Form von Warnhinweisen oder Alarmen darüber informiert.
Üblicherweise muss ein CGM-System ca. zweimal täglich mit einer Blutzuckermessung kalibriert werden, allerdings sind inzwischen auch werkskalibrierte Systeme verfügbar, für die dieser Schritt entfällt.
Frühe CGM-Systeme konnten lediglich retrospektiv genutzt werden, d. h. sie zeichneten die Werte auf, zeigten sie jedoch nicht in Echtzeit an. So konnte der Arzt nach Auslesen des Gerätes Therapiemaßnahmen treffen, der Patient selbst jedoch nicht auf die Werte reagieren. Heutzutage zeigen fast alle erhältlichen CGM-Systeme Werte an, sie können jedoch für therapeutische oder Studienzwecke „verblindet“ werden. In diesem Fall wird gewährleistet, dass CGM-Profile für eine spätere Auswertung zur Verfügung stehen, die Anwender aber nicht durch die gemessenen Werte beeinflusst werden.
Einen Spezialfall von CGM-Systemen stellen die intermittent-scanning (isc)CGM-Systeme dar, die im Gegensatz zu real-time (rt)CGM-Systemen die Werte nicht kontinuierlich anzeigen, sondern nur auf Initiative des Anwenders in Form eines „Scanvorgangs“.

Im Jahr 2020 wurde die Zahl der rtCGM-Nutzer auf ca. 96.000 Menschen mit Diabetes geschätzt, die Tendenz ist stark steigend [11, 12]. Ein Grund dafür ist die Kostenerstattung durch die Krankenkassen, die 2016 vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossen wurde [13]. Demzufolge haben Patienten mit ICT, die ihre Therapieziele mit SMBG nicht erreichen, Anspruch auf ein rtCGM-System mit entsprechender Schulung.
Während CGM-Systeme lange Zeit lediglich als Zusatz zu klassischen Blutzuckermessungen, also nicht als Basis für Therapieentscheidungen, genutzt werden durften, beschreiben die neuen Generationen von CGM-Systemen in ihrer Zweckbestimmung einen Ersatz von Blutzuckermessungen. Allerdings gibt es noch Einschränkungen, beispielsweise wird häufig bei sich rasch ändernden Glukosewerten oder im Falle von Symptomen einer Hypoglykämie empfohlen, weiterhin Kapillarblutmessungen durchzuführen. Zudem sind für Systeme, die nicht werkskalibriert sind, zumindest noch die Kapillarblutmessungen zur Kalibration i. d. R. zweimal pro Tag notwendig. Trotz der sich verbessernden Messgenauigkeit von CGM-System wird der Verzicht auf Blutzuckermessungen von den Fachgesellschaften noch immer kritisch angesehen [14].

Seitdem CGM-Systeme zur Anwendung durch Patienten verfügbar sind, gab es viele Studien die den klinischen Nutzen der Anwendung solcher Systeme belegen sollten. Besonders in Kombination mit dem Tragen einer Insulinpumpe wurden schon früh positive Ergebnisse gezeigt [15], vor allem wenn die eingesetzte Insulinpumpe über eine „low glucose suspend“-Funktion verfügt, die die Basalrate automatisch abschaltet, sobald das CGM-System Werte unterhalb einer voreingestellten Grenze aufzeichnet [16]. Auch für Patienten mit MDI gibt es wenige, aber dafür aussagekräftige Studien [17, 18]. Patienten die aufgrund unterschiedlicher Ursachen, wie beispielsweise einer Hypoglykämie-wahrnehmungsstörung, vermehrt zu Hypoglykämien neigen, wurden jedoch meist aus Sicherheitsgründen aus solchen Studien ausgeschlossen. Allerdings könnten diese

Patienten sehr von der Unterstützung durch CGM profitieren, da sie so drohende Hypoglykämien frühzeitig erkennen können [19].

1.1.3.1 Abgeleitete Daten aus der kontinuierlichen Glukosemessung

Neben der Echtzeitanzeige und der Alarmfunktion, die dem Patienten während der Nutzung für seine Therapieentscheidungen zur Verfügung stehen, können aus den Glukosewerten retrospektiv einige Parameter berechnet werden, die für die Therapiekontrolle und -steuerung hilfreich sind [20]. Dazu gehören beispielsweise die mittlere Glukosekonzentration über einen längeren Zeitraum hinweg, die glykämische Variabilität und die Zeit im Zielbereich von 70-180 mg/dl („time in range“, TiR) bzw. die Zeit unter und über dem Zielbereich („time below range“, TbR und „time above range“, TaR). Diese Parameter werden nach dem Auslesen der CGM-Systeme i. d. R. automatisch durch die Software berechnet und ausgegeben. Zusätzlich werden verschiedene grafische Darstellungen der Glukoseverläufe angezeigt. Am weitesten verbreitet ist das sogenannte Ambulante Glukoseprofil („ambulatory glucose profile“, AGP). Das AGP fasst die Glukoseverläufe von mindestens 2 Wochen in einem Beispieltag zusammen und zeigt den Verlauf im Median mit den 50%- und 90%-Bereichen [21]. So können einfach Muster, wie beispielsweise nächtliche Hypoglykämien oder unzureichende Abdeckung von Mahlzeiten erkannt werden. Um aussagekräftige Parameter zu erhalten, sollte das CGM-System mindestens 14 Tage lang getragen werden und während mindestens 70% dieser Zeit Daten aufzeichnen [22].
Die abgeleiteten Daten werden i. d. R. durch den behandelnden Arzt analysiert und bei den Routinebesuchen in der Praxis werden entsprechende Handlungsanweisungen angesprochen [10].

1.1.4 Schulung

Da die Diabetestherapie sehr viel Eigeninitiative durch die Patienten erfordert, ist eine angemessene Schulung für alle Patienten von größter Bedeutung. Diese sollte die Themen Ernährung und Kohlenhydratschätzung, Glukosemessung und Insulindosierung umfassen und außerdem das technische Grundwissen zu den eingesetzten Geräten vermitteln um sicherzustellen, dass diese auch richtig und zielführend eingesetzt werden. Hierfür gibt es verschiedene strukturierte Schulungsprogramme, die direkt nach der Diagnose initiiert werden, aber während der gesamten Behandlung weiter geführt werden sollten. Neben Basis-Schulungen sind auch spezifische Programme, beispielsweise zur Hypoglykämiewahrnehmung oder zur Anwendung verschiedener Technologien, verfügbar. Speziell für die kontinuierliche Glukosemessung mit rtCGM gibt es das Hersteller-unabhängige Schulungsprogramm SPECTRUM, bei dem in mehreren Modulen die wesentlichen Inhalte vermittelt werden, um CGM sicher einsetzen und das volle Potential ausnutzen zu können [23].

1.1.5 Therapieziele

Eine erfolgreiche Diabetestherapie bedeutet, mit einer stabilen Stoffwechsellage einen Kompromiss zwischen erhöhten Glukosespiegeln und dem Risiko für Hypoglykämien zu finden [3]. Als Maß für die Stoffwechsellage wird allgemein der Anteil an glykiertem Hämoglobin (HbA1c) im Blut genutzt. Er spiegelt die mittlere Blutglukose der letzten ca.

8-12 Wochen wieder. Leitlinien empfehlen, einen HbA1c-Wert von ≤7,5% (≤58 mmol/mol) anzustreben, sofern damit kein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien in Kauf genommen werden muss [3]. Je nach Dauer und Verlauf der Erkrankung sollte das Ziel jedoch individuell an den Patienten angepasst werden. So kann das HbA1c-Ziel für Patienten mit geringem Hypoglykämierisiko auf ≤6,5% herabgesetzt werden, beim gehäuften Auftreten von schwere Hypoglykämien jedoch auf <8,5% angehoben werden. Zudem sollten bei der Festlegung des Therapieziels die persönlichen Möglichkeiten und die Zufriedenheit der Patienten berücksichtigt werden.
Mit der Etablierung der kontinuierlichen Glukosemessung werden auch zunehmend weitere Messgrößen zur Stoffwechselkontrolle, wie beispielsweise die Glukosevariabilität (ausgedrückt als Variationskoeffizient (VK)) oder die Zeit in verschiedenen Zielbereichen, genutzt. So sollte in etwa eine TiR von >70%, eine TbR von <4% und eine TaR von <25% angestrebt werden, und bei einem VK von <36% wird die Stoffwechsellage als stabil eingestuft [10, 22].
Ist die Stoffwechselkontrolle nicht zufriedenstellend, ist zunächst zu prüfen ob sich der Patient an die individuellen Therapievorgaben gehalten hat, dafür ist ein Diabetestagebuch mit Angaben zu Blutzuckerwerten, Kohlenhydrataufnahmen und Insulinabgaben hilfreich. Wurden alle Therapievorgaben eingehalten, sollten einzelne oder mehrere Parameter angepasst bzw. optimiert werden. Die Basis dafür bilden idealerweise ausführliche Glukoseverläufe der vergangenen Wochen und die Informationen zu Insulingaben und Mahlzeiten, die der behandelnde Arzt mit dem Patienten bespricht um geeignete Therapieanpassungen vorzunehmen. In Zeiten der Digitalisierung und Nutzung verschiedener Technologien wie CGM-Systeme ist es zwar einfacher die relevanten Informationen zu dokumentieren und verfügbar zu machen, jedoch spielt auch hier die Adhärenz des Patienten weiterhin eine wesentliche Rolle.

1.1.6 Hypoglykämie

Die Hauptkomplikation des Typ-1-Diabetes sind Hypoglykämien infolge einer Überdosierung von Insulin [24]. Als Hypoglykämie-Warnwert Stufe 1 gelten Blutzuckerwerte ≤70 mg/dl, Blutzuckerwerte <54 mg/dl als klinisch signifikante Hypoglykämie [25, 26]. Allerdings ist das Auftreten von Symptomen nicht von konkreten Blutzuckerwerten abhängig. Erste Symptome sind beispielsweise Zittern oder Schwitzen, bei weiter sinkender Blutzuckerkonzentration kommen neurologische Symptome hinzu, bis hin zu Krampfanfällen und Bewusstlosigkeit. Eine schwere Hypoglykämie wird nicht durch einen spezifischen Blutzuckerwert, sondern durch die Notwendigkeit von Fremdhilfe definiert [25, 26]. Zur Behandlung von milden Hypoglykämien ist es für alle Menschen mit Typ-1-Diabetes essentiell, jederzeit schnellwirksame Kohlenhydrate, manchmal als „Not-BE“ bezeichnet, griffbereit zu haben [3]. Bei schweren Hypoglykämien sollte intravenös Glukose oder intramuskulär Glukagon verabreicht werden.
Aussagen zur Häufigkeit von (schweren) Hypoglykämien schwanken stark, so werden aus verschiedenen Beobachtungstudien zwischen 1,1 und 3,2 Hypoglykämien pro Patient und Jahr berichtet [27]. Allerdings ist das Auftreten nicht gleich verteilt, wenige Patienten tragen mit einem gehäuften Vorkommen zu einer hohen Inzidenz bei [28]. Das Risiko für Hypoglykämien wird durch eine beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung erhöht, wie sie bei etwa 20% der Menschen mit Typ-1-Diabetes vorliegt [29]. Die Wahrscheinlichkeit steigt mit zunehmendem Alter und längerer Diabetesdauer, außerdem erhöht sich das Risiko durch vorherige schweren Hypoglykämien [30].

1.2 Fragestellung

Viele Studien der letzten Jahre haben positive Effekte von CGM auf die Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes belegt [31, 32]. Diese positiven Effekte zeigen sich vor allem in einer verbesserten glykämischen Kontrolle bei schlecht eingestellten Patienten, nachgewiesen durch eine HbA1c-Senkung [33]. Nachdem auch Studien explizit mit Patienten mit einer Hypoglykämieproblematik durchgeführt wurden, konnten auch deutliche positive Effekte auf die Reduktion von Hypoglykämien gezeigt werden [16, 34, 35]. Da diese Vorteile sowohl in MDI-Patienten, als auch in CSII-Patienten gezeigt wurden, scheinen die positiven Effekte von CGM unabhängig von der Therapieform zu sein.
Da CGM ein technologisches Hilfsmittel ist, das nicht aktiv in den Stoffwechsel eingreift, müssen diese Effekte auf eine Verhaltensänderung der Anwender zurückzuführen sein. Ein CGM-System stellt dem Anwender Daten zur Verfügung, auf deren Basis dieser dann Therapieentscheidungen treffen kann. Es bietet zudem retrospektiv genutzt die Möglichkeit der Identifikation von Aspekten der bisherigen Therapie, die modifiziert oder auch beibehalten werden sollten. Dies betrifft zum einen akute Entscheidungen wie die Zufuhr von Insulin oder Kohlenhydraten, die der Patient in den entsprechenden Situationen selbst trifft. Zum anderen wird dem behandelnden Arzt ein vollständigeres Bild der Glukoseverläufe unter den aktuellen Therapieparametern, wie beispielsweise der Basalrate oder den Insulinfaktoren gegeben, anhand dessen er diese modifizieren kann.
Aufgrund der Komplexität der Diabetestherapie gibt es viele potentielle Anpassungsmöglichkeiten um die glykämische Kontrolle zu verbessern. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, wie Patienten ihre Therapie unter der Nutzung von CGM veränderten und welche konkreten Maßnahmen zu Therapieverbesserungen geführt haben. Voraussetzung dafür war eine detaillierte Erfassung der Therapie. Die relevanten Informationen wurden in vorherigen Studien oft vereinfacht und retrospektiv abgefragt [15, 17, 18, 36]. Somit konnte bisher nicht ausführlich untersucht werden, auf welche Art und Weise Menschen mit Typ-1-Diabetes im Detail die CGM-Daten nutzen um ihre Therapie zu verändern. Ebenso ist noch unklar, ob die retrospektive Datenanalyse durch den Arzt und entsprechend angeordnete Maßnahmen, oder aber selbst-initiierte Verhaltensänderungen der Patienten ausschlaggebend für die Therapieoptimierung sind. Mögliche mechanistische Zusammenhänge zwischen Intervention mit CGM und der Therapieverbesserung wurden bisher nicht beschrieben. In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus auf der umfassenden Erfassung der Therapie unter Verwendung von SMBG- oder CGM-Systemen, um möglichst viele der vorgenommenen Anpassungen in der Diabetestherapie zu beschreiben und zu quantifizieren, sowie deren Einfluss zu bestimmen. Die Basis dafür bildete die HypoDE-Studie - eine randomisierte kontrollierte Studie, die eine Intervention mit CGM in Menschen mit Typ-1-Diabetes mit MDI und erhöhtem Hypoglykämierisiko untersuchte [37].

2 Material und Methoden

Die HypoDE-Studie war eine multizentrische, prospektive, randomisierte, parallele, kontrollierte Interventionsstudie. Das Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die Nutzung von rtCGM bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mit MDI und erhöhtem Hypoglykämierisiko das Auftreten von Phasen mit niedrigem Blutzucker (<55 mg/dl) senkt [38].
Durchgeführt wurde die Studie zwischen März 2016 und Juli 2017 in 12 Diabetesschwerpunktpraxen oder -kliniken in Deutschland. Der Sponsor dieser Prüfer-initiierten Studie war Science-Consulting in Diabetes GmbH, koordinierender Prüfer war Prof. Dr. Norbert Hermanns des Forschungsinstituts Diabetes-Akademie Bad Mergentheim und finanziert wurde die Studie durch Dexcom, Inc. Organisiert und koordiniert wurde die Studie vom Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, dort entstand auch die vorliegende Arbeit.

2.1 Ethische und Regulatorische Vorgaben

Die HypoDE-Studie war eine Studie nach dem Medizinproduktegesetz §§ 20-24 [39]. Da es sich um CE-gekennzeichnete Prüfprodukte (in dieser Studie die eingesetzten CGM-Systeme) handelte, wurde bei der zuständigen Behörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), ein Antrag auf Befreiung von der Genehmigungspflicht für Medizinprodukte mit geringem Sicherheitsrisiko nach § 7 der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) gestellt [40]. Bei der federführenden Ethikkommission, in diesem Fall die Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg, sowie bei den für die Studienzentren zuständigen Ethikkommissionen wurde ein Antrag auf zustimmende Bewertung gestellt. Das Studienprotokoll wurde von den Ethikkommissionen zustimmend bewertet (1. Dez 2015, Aktenzeichen MP-2015-010-ff) und dem Antrag auf Befreiung von der Genehmigungspflicht wurde vom BfArM stattgegeben (21. Sep 2015, Geschäftszeichen 94.1.05-5660-9924). Im weiteren Verlauf gab es fünf Änderungen bzw. Ergänzungen zum Studienprotokoll. Die Hauptänderungen waren eine Erhöhung der Fallzahl sowie der teilnehmenden Studienzentren. Alle Änderungen wurden dem BfArM sowie den Ethikkommission vorgelegt und genehmigt. An den Studienprozeduren ergaben sich nach Einschluss des ersten Teilnehmers keine weiteren Änderungen.
Alle zur Zeit der Studiendurchführung anwendbaren regulatorischen Vorgaben, also das Medizinproduktegesetz [39], ISO 14155 [41], die Vorgaben zur guten klinischen Praxis [42] und der Deklaration von Helsinki (revidiert 2013 in Fortaleza) [43], die Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte [44], die Medizinprodukte-Klinische Prüfungsverordnung (MPKPV) [41] und die Medizinproduktesicherheitsplanverordnung (MPSV) sowie das Datenschutzgesetz [45] wurden eingehalten.
Die Teilnahme an der Studie war freiwillig, alle Teilnehmer erklärten schriftlich und nach ausführlicher Information über die Studie und die damit verbundenen Risiken ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde im Studienregister clinicaltrials.gov unter der Nummer NCT02671968 angemeldet [46].

2.2 Studiendesign

Die Studie war in drei Phasen unterteilt: Baseline-, Therapie- und Outcome-Phase (Abbildung 3). Nach einer Voruntersuchungsvisite, in der nach Aufklärung und Einwilligung die Ein- und Ausschlusskriterien potentieller Teilnehmer geprüft wurden (siehe 2.3), erhielten alle Teilnehmer während der Anfangsvisite ein verblindetes CGM-System. In der anschließenden 4-

wöchigen Baseline-Phase trugen die Teilnehmer das CGM-System, führten aber ihre gewohnte Therapie mit mehrfach täglichen Blutzuckermessungen (SMBG) fort.

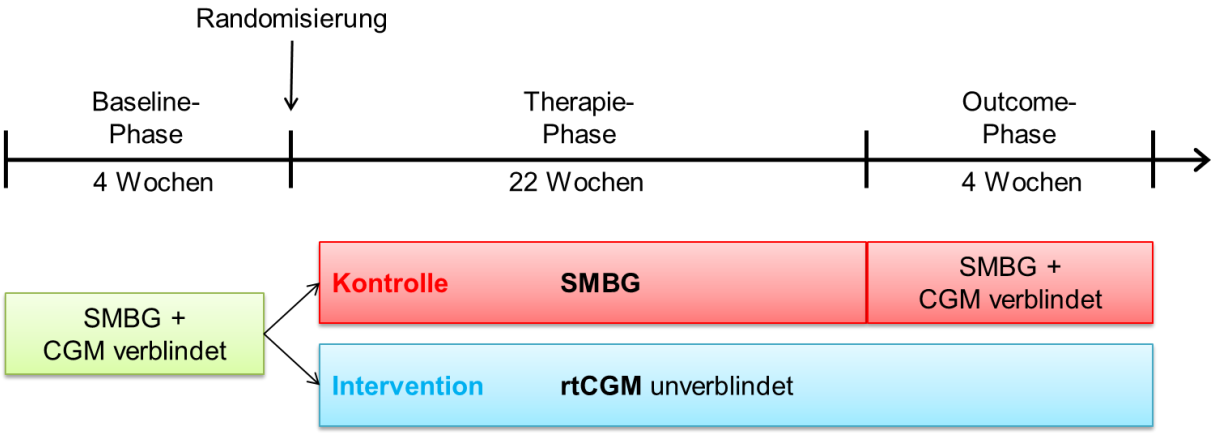


Abbildung 3 **Studiendesign der HypoDE-Studie (reduziertes Schema)**
(SMBG: Blutglukoseselbstmessung; rtCGM: real-time kontinuierliche Glukosemessung) nach [38]

Nach der Baseline-Phase wurde die Randomisierung vorgenommen. Die 1:1-Randomisierung fand stratifiziert nach Studienzentrum und blockweise (4 Teilnehmer pro Block) statt. Sie wurde zentral von der Studienkoordinationsstelle übernommen und den Studienzentren wurden versiegelte Umschläge mit der Zuordnung für jeden Teilnehmer bereitgestellt, die nach erfolgreicher Beendung der Baseline-Phase geöffnet wurden. Eine Verblindung war aufgrund der Art der Intervention weder für die Teilnehmer noch für das Studienpersonal möglich.
Die Randomisierung signalisierte den Start der 22-wöchigen Therapie-Phase, in der die Teilnehmer der SMBG-Gruppe (Kontrollgruppe) ihre gewohnte Therapie wie auch in der Baseline-Phase, jedoch ohne die Nutzung des verblindeten CGM-Systems, fortführten. Teilnehmer der CGM-Gruppe (Interventionsgruppe) erhielten noch an der Randomisierungsvisite ein unverblindetes CGM-System.
Nach 22 Wochen gingen die Teilnehmer der CGM-Gruppe unmittelbar in die 4-wöchige Outcome-Phase über, während die Teilnehmer der SMBG-Gruppe in einer zusätzlichen Visite wieder ein verblindetes CGM-System zur Erfassung der Outcome-Daten erhielten. Nach insgesamt 30 Wochen wurde die Studie planmäßig beendet.

2.3 Studienteilnehmer

Potentielle Studienteilnehmer wurden von den 12 Studienzentren (Tabelle 3) aus den dort behandelten Patienten rekrutiert. Um das Ziel der Randomisierung von 160 Teilnehmern erreichen zu können, wurde der Einschluss von bis zu 190 Teilnehmern geplant.

Tabelle 3 Studienzentren und Prüfer

Nr.	Studienzentrum und Ort	Hauptprüfer
1	Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim Bad Mergentheim	Prof. Dr. Norbert Hermanns
2	Gemeinschaftspraxis Drs. Klausmann Aschaffenburg	Dr. Gerhard Klausmann
3	Diabetologische Schwerpunktpraxis mit Fußambulanz Essen	Dr. Ralf-Achim Bierwirth
4	Medicover Berlin-Mitte Berlin	Dr. Dorothee Deiss
5	Dr. Matthias Kaltheuner Leverkusen	Dr. Matthias Kaltheuner
6	Diabetologische Schwerpunktpraxis Bergheim	Dr. Ralf Kolassa
7	Zentrum für Diabetologie Bergedorf Hamburg	Dr. Jens Kröger
8	Diabetes- und Stoffwechselzentrum an der Fachklinik Bad Heilbrunn Bad Heilbrunn	Dr. Andreas Liebl
9	Diabetologicum Duisburg Diabetologische Schwerpunktpraxis	Dr. Hansjörg Mühlen
10	Diabetes Praxis Essen Essen	Dr. Helga Zeller-Stefan
11	Diabetes Schwerpunkt Praxis Zentrum für Hormone und Stoffwechsel Marktredwitz	Dr. Stephan Beck
12	Schwerpunktpraxis für Diabetes und Ernährungsmedizin Münster	Dr. Winfried Keuthage

Bei der Voruntersuchungsvisite wurde den potentiellen Teilnehmern zunächst die Studie mit ihrem Zweck, allen Prozeduren sowie Risiken und Nutzen schriftlich und mündlich durch einen Prüfarzt erklärt. Fragen wurden geklärt und potentielle Teilnehmer konnten frei entschieden, ob sie teilnehmen möchten. Dies wurde durch Unterzeichnen der Einverständniserklärung durch den Teilnehmer sowie den Prüfarzt dokumentiert.
Vor dem Einschluss in die Studie wurden potentielle Teilnehmer außerdem auf ihre Eignung für die Studie geprüft. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten (siehe unten). Patienten mit manifester Nephropathie, langer Diabetesdauer, Lipohypertrophie, Insulin-Antikörpern und weiteren Begleiterkrankungen, die für Hypoglykämien prädestinieren könnten, wurden bewusst nicht ausgeschlossen, um eine Studienpopulation zu erhalten, die auch Hochrisikopatienten repräsentiert, die von CGM profitieren könnten.

Einschlusskriterien der HypoDE-Studie [37]

1. Typ-1-Diabetes seit mindestens 12 Monaten
2. ≥18 Jahre
3. HbA1c ≤9,0%, gemessen in den letzten 4 Monaten vor Beginn der Studie
4. MDI, definiert als prandiale Insulingaben vor jeder Hauptmahlzeit (Mischinsulin ausgeschlossen), bei denen die Dosis durch eine Blutzuckerselbstmessung und Kohlenhydratschätzung bestimmt wird, sowie basale Insulingabe(n)
5. Hohes Risiko für Hypoglykämien, definiert als einen Wert 4 oder mehr auf der hypoglycemia unawareness scale (HUS [47]) oder mindestens eine schwere Hypoglykämie in den letzten 12 Monaten (Dritthilfe erforderlich)

6. Bereitschaft, kein Paracetamol oder Medikamente, die Paracetamol enthalten, einzunehmen
7. Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien der HypoDE-Studie [37]

1. Private Nutzung eines rtCGM-Systems in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn und während der Studie (mit Ausnahme der Studiengeräte)
2. Nutzung eines iscCGM-Systems in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn und während der Studie
3. Alkoholismus oder Drogenmissbrauch
4. Unfähig, sich an die Studienprozeduren zu halten, nach Einschätzung des Prüfarztes, z. B. wegen psychiatrischer Erkrankung, kognitiver oder physischer Einschränkungen
5. Schwangerschaft oder Stillzeit
6. Schwere bekannte Allergien, z. B. gegen Pflaster
7. Mentale oder sprachliche Barrieren, die die Einhaltung der Studienprozeduren beeinträchtigen

Der Einschluss in die Studie signalisierte den Start für alle geplanten Studienprozeduren, beginnend mit der Anfangsvisite. Diese konnte in direktem Anschluss an die Voruntersuchungsvisite oder bis zu 4 Wochen später erfolgen.
Jeder Studienteilnehmer hatte das Recht, die Studienteilnahme jederzeit auf eigenen Wunsch zu beenden. Ein Rückzug dieser Einverständniserklärung war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Ebenso konnten die Prüfärzte die Teilnahme vorzeitig beenden, beispielsweise bei mangelnder Einhaltung der Studienvorgaben oder im Falle von unerwünschten Ereignissen, die einer weiteren Teilnahme entgegenstanden.

2.4 Studiengeräte

In der Studie wurden ausschließlich CE-gekennzeichnete Medizinprodukte entsprechend ihrer Zweckbestimmung eingesetzt. Die CGM-Systeme wurden einerseits als Intervention eingesetzt, dienten aber auch zur Datenerfassung als Grundlage für die Berechnung diverser Endpunkte.
In der Studie wurden beide zu dieser Zeit aktuellen CGM-Systeme der Firma Dexcom (San Diego, USA) – Dexcom G4® Platinum und Dexcom G5™ Mobile eingesetzt. Da eine Verblindung der Messwerte zur Zeit der Durchführung der Studie für das Dexcom G5 noch nicht möglich war, wurde für alle verblindeten Studienphasen das Dexcom G4 (mit überarbeiteter 505-Software-Version) verwendet. Beide Systeme nutzten denselben Sensor und dieselben Algorithmen für die Glukosemessung, sie unterschieden sich lediglich in der Art der weiteren Datenspeicherung und Konnektivitätsfunktionen. Hinsichtlich der Messwerte sind die Systeme vergleichbar [48], entsprechend wurde keine Beeinträchtigung der Studienergebnisse durch den Einsatz verschiedener Systeme angenommen.
Die Sensoren beider Systeme konnten für bis zu 7 Tage getragen werden und mussten alle 12 Stunden mittels einer Blutzuckermessung kalibriert werden. Alle Studienteilnehmer wurden in der Nutzung des CGM-Systems geschult.
Die CGM-Systeme wurden vom Hersteller und Finanzier der Studie bereitgestellt.
Die Patienten konnten während der Studie ihre gewohnten SMBG-Systeme für Blutzuckermessungen und für die Kalibration des CGM-Systems nutzen, sofern deren Messgenauigkeit für den Zweck der Studie als genügend erachtet wurde. Hierzu wurde vorab eine Liste mit geeigneten Systemen erstellt. Patienten mit anderen Messgeräten wurde ein entsprechendes System von ihrem Arzt verschrieben.

Alle CGM- und Blutzuckermesssysteme wurden bei jedem Besuch der Patienten am Studienzentrum mit der diasend® Software (Diasend AB, Askim, Schweden) ausgelesen. Hierfür wurden patientenspezifische pseudonymisierte Accounts angelegt und den gerätespezifischen Seriennummern zugeordnet. Jedes Prüfzentrum erhielt einen Klinik-Account mit Zugriff auf die jeweiligen Patientendaten. Für die Auswertung wurden die Glukosewerte inklusive Zeitstempel in Excel-Dateien exportiert.

2.5 Studienprozeduren

Die Anzahl an Besuchen am Studienzentren wurde so gering wie möglich gehalten, um in der SMBG-Gruppe die Standardbehandlung zu gewährleisten und um mögliche Effekte in der CGM-Gruppe auf die CGM-Nutzung, und nicht etwa auf eine intensivierte Betreuung, zurückzuführen. Demgegenüber war es wichtig, die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten, sie motiviert zu halten (besonders die der SMBG-Gruppe), Material auszugeben und die prüfplangemäße Dokumentation einzuhalten. Insgesamt fanden während der Studie 7 planmäßige Besuche statt. An jedem Besuch wurden alle Studiengeräte ausgelesen und die Daten (mit Ausnahme der verblindet aufgezeichneten Daten) mit den Patienten besprochen. Außerdem wurden unerwünschte Ereignisse und Gerätefehler dokumentiert.

2.5.1 Baseline-Phase

Zu Beginn der Baseline-Phase erhielten alle Teilnehmer in der Anfangsvisite nach einer kurzen Schulung ihr CGM-System. Da in dieser Phase ein verblindetes CGM-System genutzt wurde, beschränkte sich die Schulung auf die Grundlagen, die zur Anlage eines Sensors, zur Bedienung des Empfängers und zur Kalibration des Systems mit Blutzuckermessungen benötigt wurden. Außerdem wurden die demografischen Daten, sowie Details zur Diabetestherapie erfasst und für die Bestimmung des Baseline HbA1c-Wertes wurden venöse Blutproben entnommen.
In den darauffolgenden vier Wochen führten die Teilnehmer ihre gewohnte Therapie fort und trugen zusätzlich das CGM-System, welches sie nach Vorgaben regelmäßig kalibrierten und die Sensoren wechselten, aber sonst nicht weiter in ihre Therapie integrierten. Es gab keine planmäßigen Besuche, die Teilnehmer konnten bei Bedarf Kontakt zum Studienzentrum aufnehmen, beispielsweise bei unerwünschten Ereignissen oder Problemen mit den Studiengeräten.
Die Baseline-Phase wurde nach 4 Wochen durch die Randomisierungsvisite beendet.

2.5.2 Therapie-Phase

An der Randomisierungsvisite wurden zunächst die CGM-Daten ausgelesen und geprüft, ob die Mindesttragedauer von 85% der Zeit in der Baseline-Phase eingehalten wurde. Teilnehmer, die die Vorgaben erfüllten wurden anschließend einem der beiden Studienarme zugeteilt.
Die Teilnehmer der SMBG-Gruppe starteten anschließend direkt in die 22-wöchige Therapiephase während der sie ihre Therapie wie zuvor weiterführten, jedoch ohne verblindetes CGM-System. Pro Tag sollten mindestens 4 kapilläre SMBG-Messungen durchgeführt werden. Nach 4 und 12 Wochen erfolgten für alle Teilnehmer Besuche am Studienzentrum, sowie Anrufe nach 8, 16 und 20 Wochen.
Die Teilnehmer der CGM-Gruppe erhielten an der Randomisierungsvisite ein unverblindetes CGM-System und den ersten Teil eines dreiteiligen CGM-Trainings (je ca. 1,5 Stunden). Teil 2 des Trainings fand bei einer zusätzlichen Visite nach einer Woche statt, Teil 3 im Rahmen des

Besuches nach 4 Wochen. Ziel des CGM-Trainings war es, den Patienten den Umgang mit den CGM-Werten, deren Interpretation und deren Nutzung für ihre Therapie zu schulen. Die vorgegebenen Trainingsmodule basierten auf dem herstellerunabhängig von der Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft entwickelten CGM-Schulungsprogramm SPECTRUM [23], um eine standardisierte und somit vergleichbare Schulung in allen Studienzentren zu erreichen.

Inhalte der CGM-Schulung
Teil 1 (Randomisierungsvisite)
- Bedeutung von CGM für die Behandlung von Hypoglykämien
- Unterschiede zwischen CGM und SMBG
- Funktionen des CGM-Systems und Nutzung für die Therapie
  - Eingabe von Events
  - Warnungen und Alarme
  - Bedeutung der Trend-Pfeile
- Einführung in die Software Diasend

Teil 2 (1 Woche nach Randomisierung)
- Austausch der Erfahrungen aus der letzten Woche
- Gemeinsame Auswertung des Glukoseverlaufs der letzten Woche
- Maßnahmen für die Therapie

Teil 3 (4 Wochen nach Randomisierung)
- Austausch der Erfahrungen aus den letzten Wochen
- Gemeinsame Auswertung des Glukoseverlaufs der letzten Wochen
- Maßnahmen für die Therapie

Die Teilnehmer der CGM-Gruppe sollten die CGM-Daten aktiv und entsprechend der Schulung für ihre Therapiesteuerung nutzen.
Während der Besuche am Studienzentrum wurden in beiden Studiengruppen die vorliegenden Daten (CGM- und SMBG-Daten) mit dem Prüfarzt besprochen und ggf. Therapieänderungen vorgenommen. Für die generelle, CGM-unabhängige Schulung der Teilnehmer in beiden Studiengruppen stand den behandelnden Ärzten bei Bedarf eine Toolbox, die auf dem Schulungsprogramm PRIMAS [49] basierte, zur Verfügung.

2.5.3 Outcome-Phase

Während die CGM-Gruppe ohne weiteren Besuch von der Therapie- in die Outcome-Phase überging, fand für die SMBG-Gruppe nach 22 Wochen ein Besuch statt, an dem wieder ein verblindetes CGM-System ausgehändigt wurde. Die CGM-Gruppe trug weiterhin ihr unverblindetes CGM-System und nutzte dieses für ihre Therapie. Nach einem Anruf nach 24 Wochen fand dann am Ende der 4-wöchigen Outcome-Phase die Abschlussvisite statt. An der Abschlussvisite wurden für die Bestimmung des Outcome-HbA1c-Wertes erneut venöse Blutproben entnommen.

2.6 Erfassung der Therapie

Der Hauptfokus der vorliegenden Arbeit lag auf der Erfassung der Diabetestherapie der Studienteilnehmer, um zu untersuchen, inwiefern diese durch die CGM-Nutzung verändert

wurde. Die Therapie wurde anhand von Tagebüchern erfasst, die ausführlich und parallel zur Behandlung durch die Patienten selbst geführt wurden. Ziel war es, ein möglichst umfassendes und dennoch für die Auswertung quantifizierbares und somit zwischen den beiden Studiengruppen und -phasen vergleichbares Bild zu erhalten.
Für die Tagebuchführung wurde vorab eine papierbasierte Vorlage (siehe Anhang) erstellt, um sicherzustellen, dass alle relevanten Informationen abgefragt und möglichst einheitlich beschrieben wurden. Die Vorlage wurde zusammen mit dem Studienprotokoll von den zuständigen Ethikkommissionen genehmigt.
Das Tagebuch enthielt vorab einen Fragebogen, in dem allgemeine Informationen wie z. B. die Art des verwendeten Insulins und die Faktoren abgefragt wurden. Im Tagebuch selbst wurden im Tabellenformat alle gemessenen Blutzuckerwerte mit Uhrzeit sowie Insulingaben und Mahlzeiten eingetragen. Insulinabgaben wurden separat nach Basal- und Bolusinsulin eingetragen, zusätzlich wurde beim Bolusinsulin nach Korrektur- und Mahlzeiteninsulin unterschieden. Für Mahlzeiten wurden die geschätzte Kohlenhydratmenge, sowie eine Beschreibung im Freitext angegeben. Zu den Mahlzeiten zählten auch Zwischenmahlzeiten und kohlenhydrathaltige Getränke. In einer Kommentarspalte konnten Angaben zu Ereignissen, wie beispielsweise Sport, Krankheit oder Hypoglykämien, oder Bemerkungen zu den Einträgen gemacht werden.
Das Tagebuch wurde bei der Anfangsvisite ausgegeben und sollte an 7 aufeinanderfolgenden Tagen in der Baseline-Phase durch die Studienteilnehmer selbst geführt werden. Dabei blieb es den Teilnehmern selbst überlassen, welche Woche der 4-wöchigen Baseline-Phase sie wählten. An der Randomisierungsvisite wurde das Tagebuch durch Studienpersonal auf Vollständigkeit geprüft und bei Bedarf gemeinsam mit dem Patienten vervollständigt.
Die Vorlage des Tagebuchs einschließlich Fragebogen wurde für die Outcome-Phase erneut ausgegeben und während dieser auf dieselbe Art und Weise geführt.

2.7 Datenmanagement und Datenaufbereitung

Allen Studienteilnehmern wurde nach erfolgter Einwilligung eine eindeutige Teilnehmernummer zugewiesen (zusammengesetzt aus 2 Ziffern für das Studienzentrum und 2 Ziffern für den Patienten, also beispielsweise 0101 für den ersten Teilnehmer an Zentrum 1). Eine Zuordnung dieser Teilnehmernummer zum Namen oder weiterer identifizierender Angaben war nur durch das Studienpersonal am jeweiligen Studienzentrum möglich. Alle Daten wurden entsprechend pseudonymisiert erhoben und ausgewertet.
Alle Daten (Tagebücher und allgemeine Studiendokumentation) wurden 1:1 von der Papierdokumentation in entsprechend gestaltete Excel-Tabellenblätter übertragen. Die Übertragung erfolgte nach dem Prinzip der doppelten Dateneingabe, d. h. die Daten wurden von zwei Personen unabhängig voneinander in separaten Dateien bzw. Tabellenblättern eingegeben und dann miteinander verglichen. Abweichungen zwischen den beiden Eingaben wurden durch Abgleich mit der Papierdokumentation geklärt und entsprechend korrigiert.
Die Gerätedaten wurden mittels Diasend ausgelesen und direkt in Excel-Files exportiert.

Für die Therapiedatenauswertung fand die Datenaufarbeitung mittels Microsoft® Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) statt. Hier wurden zunächst für jedes Tagebuch die entsprechenden Gerätedaten hinzugefügt und alle Angaben grafisch aufgearbeitet (Abbildung 4).

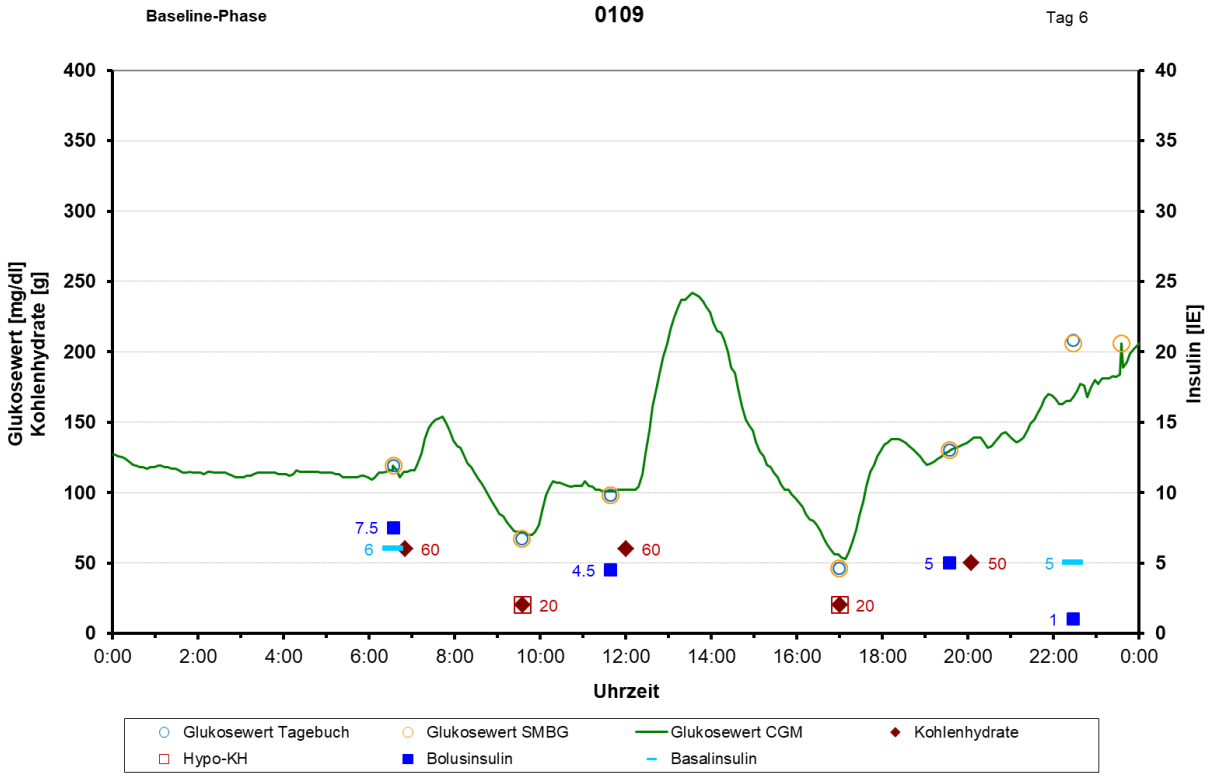


Abbildung 4 **Beispiel für die grafische Aufarbeitung der Therapiedaten**
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate; IE: Internationale Einheit; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)

Für jeden Eintrag wurden zutreffende Variablen (siehe 2.8.3) berechnet, zudem wurden, je nach Variable, Summen oder Mittelwerte pro Tag ermittelt. Anschließend wurden je Studienteilnehmer und Phase Mittelwerte über die gesamten 7 Tage gebildet.

Jedes Tagebuch wurde einzeln geprüft, plausibilisiert und die Auswertbarkeit eingestuft in 1) komplett auswertbar, 2) teilweise auswertbar (nur einzelne Parameter), 3) nicht auswertbar. Dafür wurden die Einträge und Diagramme durchgegangen ob folgende Punkte erfüllt sind:

- Es wurden Mahlzeiten und Insulinabgaben angegeben und fehlen nicht offensichtlich
- Menge und Verteilung der Mahlzeiten und Insulinabgaben erscheinen realistisch
- Die CGM-Verläufe passen zu den Mahlzeiten, Insulingaben und körperlicher Aktivität

Für jeden der 7 Tage wurde so festgelegt, ob er gültig oder ungültig ist. Lagen nicht mindestens 5 gültige Tage vor, so wurden keine Variablen aus diesem Tagebuch berücksichtigt. Lagen für einzelne Variablen keine ausreichenden Angaben vor, beispielsweise keine Kohlenhydratschätzung oder keine konsequente Unterscheidung zwischen Korrektur- und Mahlzeiteninsulin, so wurden nur diese betroffenen Variablen aus der Auswertung ausgeschlossen. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.
Nach der Plausibilisierung wurden die 7-Tages-Mittelwerte der einzelnen Studienteilnehmer und Studienphasen zu einer Datensammlung zusammengefügt. An dieser Stelle fand auch die Zuordnung zur Studiengruppe statt, d. h. die Aufarbeitung und Plausibilisierung fanden unter Verblindung der Randomisierung statt.

2.8 Statistische Auswertung

2.8.1 Fallzahlberechnung

Die benötigte Patientenzahl wurde basierend auf dem primären Endpunkt der HypoDE-Studie berechnet. Die Hypothese war eine Reduktion von hypoglykämischen Ereignissen in der Interventionsgruppe um 0,5 Standardabweichungen. Ausgehend von einer statistischen Power von 80% und einem zweiseitigen α von 0,05 wurde eine Gruppengröße von 64 Teilnehmern pro Behandlungsgruppe ermittelt. Unter Berücksichtigung einer Drop-out Rate von 20% wurden 80 Teilnehmer pro Gruppe angesetzt. Da jedoch bereits im Verlauf der Baseline-Phase eine höhere Drop-out Rate als erwartet beobachtet wurde, wurde die Fallzahl während der laufenden Rekrutierung auf 190 Teilnehmer erhöht.

2.8.2 Analysegruppen

Anhand der Datenverfügbarkeit wurden folgende Analysegruppen definiert:

- HypoDE-Set: Alle Teilnehmer der HypoDE-Studie, die die Studie beendeten.
- Intention to Treat (ITT)-Set: Alle Teilnehmer, von denen beide Tagebücher mit je mindestens 5 (teilweise) auswertbaren Tagen vorlagen.
- Per Protocol (PP)-Set: Alle Teilnehmer, von denen für den jeweils betrachteten Parameter sowohl ein Baseline- als auch ein Outcome-Wert ermittelt werden konnte.

Da nicht alle geplanten Variablen in allen Teilnehmern ausgewertet werden konnten, gingen unterschiedlich große Datensätze in die Auswertung der einzelnen Variablen ein.
Die primäre Analysegruppe war die PP, als Sensitivitätsanalyse wurden alle Parameter auch in der ITT berechnet. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf das PP-Set.

2.8.3 Endpunkte

Die Analyse setzte sich aus drei Teilen zusammen. Der erste Teil beschrieb die Auswirkungen der CGM-Nutzung auf klinische Zielparameter mit der Hypothese, dass CGM-Nutzung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse reduziert (siehe 2.8.3.1). Der zweite Teil war eine explorative Analyse zur Untersuchung, wie diese Reduktion erreicht wurde. Dazu wurden verschiedene Faktoren, die die Diabetestherapie beschreiben, vorab definiert und jeweils unabhängig voneinander ausgewertet (siehe 2.8.3.2 und 2.8.3.3). Im dritten Teil wurde dann untersucht, welche Auswirkungen die im zweiten Teil ermittelten Faktoren auf das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen sowie die glykämische Kontrolle haben.
Die Studienteilnehmer nutzten als Einheit zur Angabe der Glukosewerte entweder mg/dl oder mmol/l. Für die Auswertung wurden alle Werte in mg/dl umgerechnet.
Alle Parameter, für die im Tagesverlauf mehrere Angaben vorlagen, wurden auch aufgeteilt nach Tageszeit (jeweils 6-Stunden-Blöcke) berechnet. Folgende Aufteilung wurde angesetzt: morgens: 06:00-12:00, mittags: 12:00-18:00, abends: 18:00-24:00, nachts: 00:00-06:00.

2.8.3.1 Stoffwechselkontrolle

Wie im primären Endpunkt der HypoDE-Studie beschrieben, wurden hypoglykämische Ereignisse ermittelt [38]. Aus den vorliegenden CGM-Daten wurden alle Werte unter der

Schwelle von 55 mg/dl identifiziert. Lagen mindestens vier Werte in Folge, also mindestens 20 Minuten, unter 55 mg/dl vor, wurde dies als hypoglykämisches Ereignis gewertet. Sofern mindestens 6 aufeinanderfolgende Werte (entspricht 30 Minuten) über dieser Schwelle lagen, galt das Ereignis als beendet.

Der HbA1c-Wert wurde in einem Zentrallabor zu Beginn der Baseline-Phase und am Ende der Outcome-Phase bestimmt.

Auf Basis der ausgelesenen SMBG-Gerätedaten wurden für die zutreffenden Zeiträume die tägliche Anzahl an durchgeführten Blutglukosemessungen, sowie deren Mittelwert berechnet.

In Anlehnung an den aktuellen Konsensus zu CGM-basierten Parametern, die in klinischen Studien berichtet werden sollen [22], wurde die mittlere Gewebeglukose, die Glukosevariabilität in Form des VK (1), sowie die TiR Bereich von 70-180 mg/dl bzw. TaR und TbR anhand der ausgelesenen CGM-Daten berechnet. Für die TiR wurde der Anteil der Werte innerhalb des Bereiches als Prozentsatz der vorliegenden Werte berechnet (2). TaR und TbR wurden analog berechnet.

$$VK = \frac{Standardabweichung}{Mittelwert} * 100\ [\%] \quad (1)$$

$$TiR = \frac{Anzahl\ Werte\ im\ Bereich}{Summe\ aller\ Werte} * 100\ [\%] \quad (2)$$

2.8.3.2 Insulintherapie

Die Variablen zur Darstellung der Insulintherapie wurden aus den einzelnen Dosisangaben in den Tagebüchern ermittelt. Für Basal- und Bolusinsulin (aufgeteilt in Korrektur- und Mahlzeiteninsulin, Aufteilung erfolgte durch Studienteilnehmer bei der Dokumentation) wurde jeweils die Anzahl der Injektionen, sowie deren Dosis (in IE) berechnet. Die Korrekturfaktoren wurden basierend auf dem zur jeweiligen Korrekturdosis eingetragenen Glukosewert sowie dem im Fragebogen angegebenen Zielwert (bzw. bei Angabe eines Bereiches dessen Mittelwert) berechnet (3).

$$Korrekturfaktor = \frac{Blutzucker_{Ist} - Blutzucker_{Ziel}}{Korrekturinsulin} \left[\frac{mg/dl}{IE}\right] \quad (3)$$

2.8.3.3 Ernährung

Das Ernährungsverhalten wurde primär anhand des Kohlenhydratverzehrs beschrieben, da hierzu auch quantitative Angaben in Form von Kohlenhydratschätzungen der Studienteilnehmer vorlagen. Es wurden weder Gesamtkalorienaufnahme, noch Fett- oder Proteingehalt der Mahlzeiten ermittelt. Die Beschreibungen der Mahlzeiten erfolgten in Form von Freitext und konnten aufgrund von unvollständiger und uneinheitlicher Dokumentation lediglich zu Plausibilisierungszwecken, jedoch nicht für systematische Auswertungen genutzt werden. Kohlenhydratschätzungen in BE oder KE wurden in g Kohlenhydrate umgerechnet. Basierend auf der für die jeweilige Kohlenhydratmenge (zur besseren Verständlichkeit in KE) von den Studienteilnehmern berechneten Insulindosis wurden die genutzten Kohlenhydratfaktoren ermittelt (4).

$$Kohlenhydratfaktor = \frac{Mahlzeiteninsulin}{Kohlenhydratschätzung} \left[\frac{IE}{KE}\right] \quad (4)$$

Der tatsächlich angewendete Spritz-Ess-Abstand konnte aus den Tagebüchern aufgrund unzureichender Dokumentation der Mahlzeiten-Uhrzeiten nicht zuverlässig berechnet werden. Hier wurden stattdessen die Angaben aus den Fragebögen genutzt. Für die PP-Auswertung wurde für die Teilnehmer, die nur in einer der beiden Phasen einen Spritz-Ess-Abstand angaben, der Spritz-Ess-Abstand der anderen Phase mit 0 Minuten bewertet. Teilnehmer, die keinen Spritz-Ess-Abstand angaben, wurden in der PP-Auswertung entsprechend nicht berücksichtigt.

2.8.3.4 Hypoglykämie-Management

Als Mahlzeiten von besonderem Interesse wurden jene Kohlenhydrate, die zur Therapie oder Prävention von Hypoglykämien verzehrt wurden definiert, dies sind i. d. R schnellwirksame Kohlenhydrate. Diese im Folgenden als Hypo-KH beschriebenen Mahlzeiten wurden definiert als Kohlenhydrataufnahmen zum Zeitpunkt eines Glukosewertes unterhalb des individuellen Zielbereiches, für die keine Insulinabgabe erfolgte. Die Identifizierung der Hypo-KH aus den Tagebuchdaten wurde manuell anhand der Angaben zur Mahlzeitenbeschreibung und der Kommentare plausibilisiert.
Zu jeder Hypo-KH-Aufnahme wurde der korrespondierende Glukosewert ermittelt und daraus eine patientenspezifische Eingriffsschwelle berechnet. War hier kein Blutzuckerwert im Tagebuch angegeben, wurde der entsprechende GCM-Wert aus den Gerätedaten abgefragt.

2.8.4 Statistische Verfahren

Alle statistischen Auswertungen wurden mit IBM® SPSS® Statistics Version 26 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA) auf Basis der finalen aufgearbeiteten Datensammlung (siehe 2.7) durchgeführt.
Zur Bewertung der Auswirkungen der CGM-Nutzung wurden Outcome-Werte zwischen den beiden Gruppen verglichen. Da individuelle Unterschiede in den Baseline-Werten vorlagen, wurden die Änderungen für die Baseline-Werte adjustiert.
Dafür wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der Gruppenzuordnung als unabhängige Variable und dem Baseline-Wert als Kovariable durchgeführt. Die ANCOVA wird in der Literatur als Methode der Wahl für randomisierte kontrollierte Studien mit Datenerhebung vor und nach einer Intervention angesehen [50, 51].
Vor den geplanten Auswertungen wurden die Daten mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Diese Prüfung ergab, dass einige Variablen normalverteilt, andere jedoch nicht normalverteilt vorlagen. Die verwendete Stichprobe wurde allerdings als ausreichend groß angesehen, dass nichtsdestotrotz für alle Variablen parametrische Tests durchgeführt werden können. Außerdem wurde bereits gezeigt, dass für randomisierte Studien auch bei nicht-normalverteilten Daten die ANCOVA die am besten geeignete statistische Methode ist [52].
Für Auswertungen bezüglich der Insulintherapie wurde zusätzlich der Einfluss des verwendeten Insulins untersucht. Dazu wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem verwendeten Basal- bzw. Bolusinsulin als unabhängige Variable durchgeführt.

Infolgedessen wurden alle Insulindosis- und Injektionsauswertungen aus einem reduzierten Datensatz berechnet, der nur jene Studienteilnehmer einschloss, die weder das Basal- noch das Bolusinsulin während der Studie gewechselt hatten.

Um den Einfluss der verschiedenen Therapieparameter auf die Stoffwechselkontrolle zu identifizieren und zu quantifizieren, wurden jeweils multivariate lineare Regressionen durchgeführt. Hierfür wurde der Outcome-Wert des zu untersuchenden Stoffwechselparameters als abhängige Variable definiert und der dazugehörige Baseline-Wert, die Gruppenzugehörigkeit, sowie die Outcome-Werte der in Frage kommenden Therapieparameter als unabhängige Variablen gewählt und blockweise in das Regressionsmodell eingeschlossen. Anhand des Bestimmtheitsmaßes R^2 und dessen Änderung nach Aufnahme der Variablen in das Modell wurde ein Modell erstellt, das alle Variablen mit signifikantem Einfluss auf die abhängige Variable beinhaltet. Die standardisierten Regressionskoeffizienten β quantifizierten den Einfluss der jeweiligen Variablen.

Für alle Analysen wurde ein p-Wert von <0,05 als statistisch signifikant betrachtet.
Metrische Variablen werden als arithmetischer Mittelwert ± Standardabweichung (SD) über alle Patienten der jeweiligen Gruppe dargestellt. Für nominale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Dargestellte Gruppenunterschiede zeigen den paarweisen, Baseline-adjustierten Vergleich, sie werden als mittlere Differenz mit 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Von einer Post-hoc-Korrektur des Alpha-Niveaus wurde abgesehen, da es sich um eine explorative Analyse zur Untersuchung verschiedener, voneinander unabhängiger möglicher Einflussfaktoren handelte.

2.9 Bewertung der Sicherheit

Entsprechend den Vorgaben in ISO 14155 wurden während der Studie alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, sogenannte Adverse Events (AEs), unabhängig von deren Zusammenhang mit der Studie oder den Prüfprodukten, dokumentiert und bewertet. Meldungen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse an die zuständige Behörde nach MPSV §3 erfolgten im Rahmen der HypoDE-Studie.

Als Ereignisse von besonderem Interesse wurden schwere Hypoglykämien erfasst. Eine schwere Hypoglykämie wurde definiert als Hypoglykämie, die Fremdhilfe erfordert.

3 Ergebnisse

Der erste Studienteilnehmer wurde am 04. März 2016 in die HypoDE-Studie eingeschlossen, der letzte Studienteilnehmer beendete die Studie am 14. Juli 2017. Für die einzelnen Studienteilnehmer dauerte die Studie jeweils 30 Wochen.

3.1 Studienteilnehmer

Für die HypoDE-Studie nahmen an den 12 Studienzentren insgesamt 170 potentielle Studienteilnehmer an der Voruntersuchungsvisite teil. Davon konnten 163 in die Baseline-Phase der Studie starten, 7 Teilnehmer wurden zuvor ausgeschlossen. Gründe dafür waren Nichterfüllung der Einschlusskriterien (2 Teilnehmer), Widerruf der Einverständniserklärung (3 Teilnehmer) und Unwille bzw. Unfähigkeit sich an die Studienprozeduren zu halten (2 Teilnehmer). Im weiteren Verlauf der Baseline-Phase beendeten 14 Teilnehmer die Studie vorzeitig, sodass 149 Teilnehmer zum Ende der Baseline-Phase in eine der beiden Studiengruppen randomisiert wurden und mit der entsprechenden zugewiesenen Therapie starteten. Bis zum Ende der Studie gab es 8 weitere Abbrüche, alle in der SMBG-Gruppe, sodass letztendlich 66 Teilnehmer der SMBG-Gruppe und 75 Teilnehmer der CGM-Gruppe die Studie vollständig abschlossen.
Von diesen wurde von einem Teilnehmer gar kein Tagebuch geführt, von einem Teilnehmer fehlte das Baseline-Tagebuch und für 4 Teilnehmer war kein Outcome-Tagebuch verfügbar. Somit erfüllten insgesamt 135 Teilnehmer die Kriterien für die Therapie-Analyse und wurden in die Auswertung eingeschlossen (Abbildung 5).

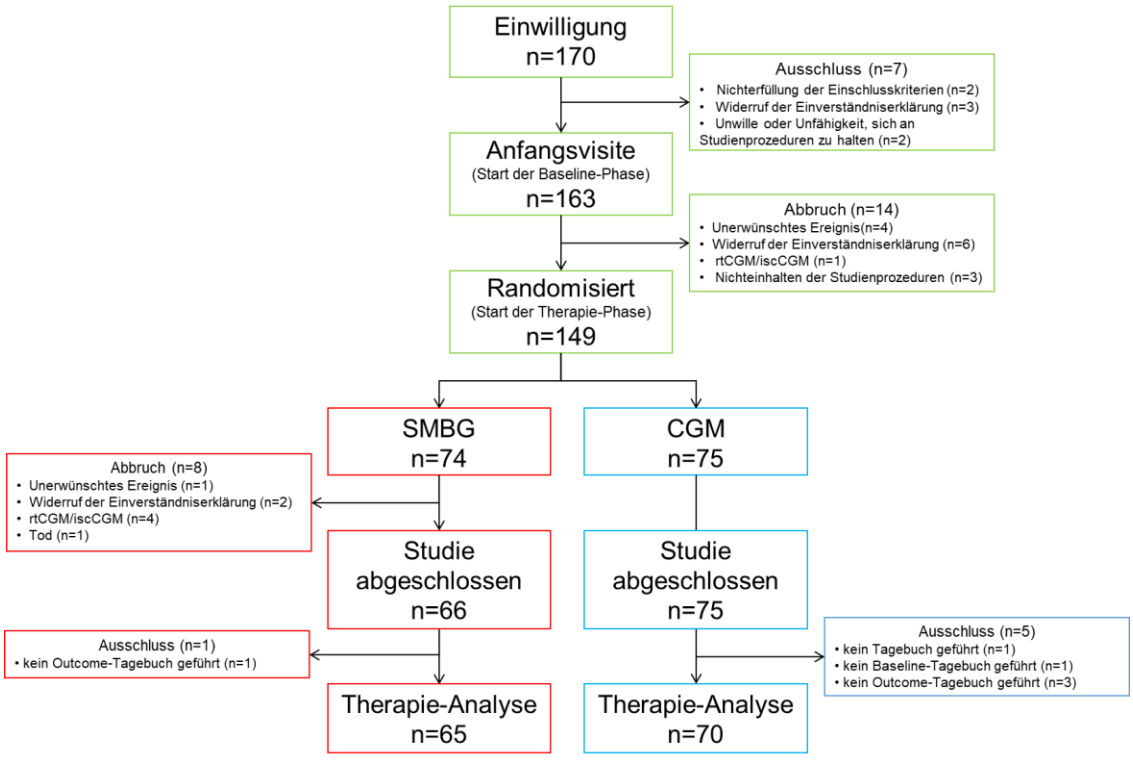


Abbildung 5 **CONSORT-Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Teilnehmer**
(SMBG: Blutglukoseselbstmessung; CGM: kontinuierliche Glukosemessung; iscCGM; intermittent-scanning CGM rtCGM: real-time CGM)

3.1.1 Demografische Daten

Insgesamt wurden 65 Teilnehmer mit Typ-1-Diabetes der SMBG-Gruppe und 70 Teilnehmer der CGM-Gruppe in die Auswertung eingeschlossen. Die Teilnehmer waren mittleren Alters mit langer Diabetes-Dauer und einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) leicht über dem Normalbereich (Tabelle 4) [1]. Aufgrund der spezifischen Einschlusskriterien berichtete ein hoher Prozentsatz von mindestens einer schweren Hypoglykämie in den 6 Monaten vor Studieneinschluss. Über 90% der Teilnehmer erreichten eine Punktzahl von mehr als 4 auf der „hypoglycemia unawareness scale“ (HUS) und erfüllten damit die Definition der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Die Teilnehmer der beiden Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich Alter, Diabetes-Dauer, BMI und HbA1c-Wert. Die CGM-Gruppe hatte einen höheren Frauenanteil und einen etwas höheren Insulinbedarf, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant.

Tabelle 4 **Demographische Daten der Studienteilnehmer (ITT-Set)**
(BMI: Body-Mass-Index; CGM: kontinuierliche Glukosemessung; HbA1c: Anteil des glykierten Hämoglobins; HUS: hypoglycemia unawareness scale; IE: Internationale Einheit; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

	Gesamt N=135	**SMBG N=65**	**CGM N=70**
Alter [Jahre]	46,4 ± 10,9	47,1 ± 10,1	45,7 ± 11,7
Geschlecht (weiblich)	51 (38%)	20 (31%)	31 (44%)
Diabetes Typ 1	135 (100%)	65 (100%)	70 (100%)
Diabetes-Dauer [Jahre]	20,9 ± 13,6	21,0 ± 13,1	20,9 ± 14,1
Punktzahl HUS[1]	4,9 ± 1,2[2]	4,8 ± 1,3[3]	5,0 ± 1,1
HUS ≥4 [n] [1]	125 (93%)[2]	59 (91%)[3]	66 (94%)
Schwere Hypoglykämie in den letzten 6 Monaten	86 (64%)	41 (63%)	45 (64%)
BMI [kg/m^2]	26,2 ± 5,8	26,1 ± 4,7	26,2 ± 6,7
HbA1c Baseline [%]	7,4 ± 1,0	7,4 ± 1,0	7,5 ± 1,0
Insulinbedarf Baseline [IE/Tag]	50,5 ± 33,0	48,5 ± 24,2	52,5 ± 39,8

[1] der Fragebogen wurde nicht von allen Teilnehmern ausgefüllt; [2]n=134; [3] n=64

3.1.2 Diabetestherapie

Die Therapiekennzahlen wurden in einem Fragebogen zu Beginn der beiden Tagebuchphasen abgefragt. Gemäß Einschlusskriterien führten alle Teilnehmer eine MDI-Therapie, d. h. spritzten mehrfach täglich entsprechend der Kohlenhydratzufuhr und ihrer individuellen Faktoren ein kurzwirkendes Bolusinsulin, sowie zusätzlich ein langwirkendes Basalinsulin zu festen Zeiten. Tabelle 5 zeigt die Therapiekennzahlen zu Beginn der Studie [1]. Der Blutzucker-Zielwert, bzw. der Mittelwert des Zielbereiches, den die Teilnehmer zur Berechnung ihrer Insulindosen nutzten, lag zu Beginn in beiden Gruppen bei ca. 120 mg/dl. Am häufigsten wurde Insulin glargin (z. B. Lantus® oder Toujeo®) als Basalinsulin verwendet, gefolgt von Insulin detemir. Als kurzwirkendes Insulin wurden hauptsächlich Insulin aspart oder Insulin lispro eingesetzt. Die Insulinsensitivität war in der CGM-Gruppe mit, je nach Tageszeit, zwischen 37,1 mg/dl und 41,4 mg/dl Blutzuckersenkung pro IE Insulin meist etwas geringer als in der SMBG-Gruppe mit

zwischen 36,5 mg/dl und 44,5 mg/dl/IE. Etwa zwei Drittel der Teilnehmer nutzten BE als Kohlenhydrataustauscheinheit, 5 Teilnehmer der SMBG-Gruppe gaben an, den Kohlenhydratgehalt ihrer Mahlzeiten nicht zu schätzen. Der Insulinbedarf zur Abdeckung einer KE war für das Frühstück am höchsten (1,7 IE/KE) und zum Mittagessen am geringsten (1,4 IE/KE). Einen Spritz-Ess-Abstand nutzten insgesamt lediglich 49 (für Mittag- und Abendessen 47) Studienteilnehmer, unter diesen lag der Spritz-Ess-Abstand unabhängig von der Tageszeit bei ca. 11 Minuten.

Tabelle 5 **Therapiekennzahlen (Baseline) nach Angaben im Fragebogen (ITT-Set)**
(BE: Broteinheit; CGM: kontinuierliche Glukosemessung; IE: Internationale Einheit; KE: Kohlenhydrateinheit; NPH: neutrales Protamin Hagedorn; SMBG: Blutglukoseselbstmessung). Unterschiedliche Fallzahlen sind durch die teilweise fehlenden Angaben im Fragebogen begründet.
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

	Gesamt N=135		**SMBG N=65**		**CGM N=70**	
	n		**n**		**n**	
Glukose-Zielwert [mg/dl]	131	120,4 ± 17,0	64	120,7 ± 16,4	67	120,1 ± 17,8
Basalinsulin						
Dosis [IE/Tag]	135	22,5 ± 13,9	65	21,0 ± 11,2	70	23,9 ± 16,0
Abgaben [n/Tag]	134	1,4 ± 0,5	64	1,4 ± 0,5	70	1,5 ± 0,6
Art [n(%)]						
Insulin degludec		13 (10%)		8 (12%)		5 (7%)
Insulin detemir		46 (34%)		22 (34%)		24 (34%)
Insulin glargin		65 (48%)		30 (46%)		35 (50%)
NPH-Insulin		6 (4%)		2 (3%)		4 (6%)
mehrere		2 (1%)		1 (2%)		1 (1%)
k. A.		3 (2%)		2 (3%)		1 (1%)
Bolusinsulin						
Dosis [IE/Tag]	114	24,8 ± 16,7	55	25,2 ± 12,7	59	24,5 ± 20,0
Abgaben [n/Tag]	47	3,0 ± 0,3	23	3,0 ± 0,0	24	3,0 ± 0,4
Art [n(%)]						
Insulin aspart		55 (41%)		24 (37%)		31 (44%)
Insulin glulisin		14 (10%)		8 (12%)		6 (9%)
Insulin lispro		49 (36%)		26 (40%)		23 (33%)
Normalinsulin		12 (9%)		5 (8%)		7 (10%)
mehrere		3 (2%)		1 (2%)		2 (3%)
k. A.		2 (1%)		1 (2%)		1 (1%)
Korrekturfaktoren [mg/dl/IE]						
morgens	117	36,8 ± 14,4	54	36,5 ± 13,2	63	37,1 ± 15,5
mittags	118	38,7 ± 14,7	55	41,0 ± 16,2	63	36,8 ± 13,0
abends	118	38,8 ± 14,3	55	40,0 ± 15,7	63	37,7 ± 12,9
nachts	102	42,8 ± 17,9	46	44,5 ± 20,2	56	41,4 ± 15,8

Fortsetzung auf Seite 25

Tabelle 5 fortgesetzt

	Gesamt N=135		SMBG N=65		CGM N=70	
	n		n		n	
Kohlenhydratfaktoren [IE/KE]						
Frühstück	119	1,7 ± 1,2	59	1,7 ± 1,2	60	1,8 ± 1,2
Mittagessen	119	1,4 ± 1,1	59	1,4 ± 1,0	60	1,5 ± 1,2
Abendessen	119	1,6 ± 1,2	59	1,6 ± 1,2	60	1,6 ± 1,2
Kohlenhydratschätzung						
BE		84 (62%)		41 (63%)		43 (61%)
KE		45 (33%)		19 (29%)		26 (37%)
g		1 (1%)		0 (0%)		1 (1%)
Keine Schätzung		5 (4%)		5 (8%)		0 (0%)
Spritz-Ess-Abstand [min]						
Frühstück	67	11,2 ± 7,7	32	11,2 ± 6,9	35	11,2 ± 8,4
Mittagessen	62	11,1 ± 8,2	29	10,3 ± 5,9	33	11,9 ± 9,8
Abendessen	62	11,5 ± 8,3	30	11,0 ± 6,0	32	11,9 ± 10,1

3.1.3 Datenverfügbarkeit

Für die Baseline-Phase waren 99 Tagebücher komplett auswertbar (47 aus der SMBG-Gruppe, 52 aus der CGM-Gruppe) und 2 Tagebücher (je 1 pro Gruppe) nicht auswertbar. Für die Outcome-Phase waren 94 Tagebücher komplett auswertbar (45 aus der SMBG-Gruppe, 49 aus der CGM-Gruppe) und 2 Tagebücher aus der CGM-Gruppe nicht auswertbar. Die verbleibenden Tagebücher in beiden Phasen waren jeweils teilweise auswertbar, d. h. einzelne Parameter.
Insgesamt waren Tagebuchangaben für 910 Tage aus der Baseline-Phase und 922 Tage aus der Outcome-Phase verfügbar. Die Tagebuchführung in der Baseline-Phase startete in Woche 2,1 ± 1,3, in der Outcome-Phase in Woche 28,9 ± 1,8 (entspricht Woche 2,9 der Outcome-Phase) ohne wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.
Die (verblindeten) CGM-Systeme wurden während der entsprechenden Studienphasen für 92% bis 95% der Zeit genutzt (Tabelle 6) [1].
In der Baseline-Phase wurden von beiden Gruppen ca. 7 Blutzuckermessungen pro Tag durchgeführt. Zur Outcome-Phase reduzierten beide Gruppen diese Anzahl signifikant, die SMBG-Gruppe um etwa 0,5 Messungen pro Tag, die CGM-Gruppe hingegen um ca. 50% auf weniger als 4 Messungen pro Tag ($p<0,001$).

Tabelle 6 **Glukosemessung**
Unterschiedliche Fallzahlen sind durch unvollständige Datenverfügbarkeit begründet. (CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

		SMBG N=65		**CGM N=70**		**Adjustierter Gruppen-unterschied** [95% KI]	**p-Wert**
		Baseline	Outcome	Baseline	Outcome		
CGM-Nutzung [%]		92,5 ± 13,4	94,7 ± 9,1	91,6 ± 15,2	92,3 ± 13,3	0,0 [-0,1 bis 0,0]	0,249
	n	63		68			
SMBG-Messungen pro Tag		6,9 ± 2,0	6,4 ± 1,7	7,0 ± 2,3	3,9 ± 2,2	-2,6 [-3,1 bis -2,0]	<0,001
	n	64		67			

3.2 Auswirkungen der kontinuierlichen Glukosemessung auf die Stoffwechselkontrolle

3.2.1 Hypoglykämische Ereignisse

Die Anzahl hypoglykämischer Ereignisse (<55 mg/dl) während der jeweils 7 Tage Tagebuchführung lag bereits in der Baseline-Phase in der SMBG-Gruppe (3,2 ± 3,3 Ereignisse) höher als in der CGM-Gruppe (2,2 ± 2,4 Ereignisse) (Abbildung 6) [1]. In der SMBG-Gruppe blieb die Anzahl unverändert (3,2 ± 3,2 Ereignisse), in der CGM-Gruppe konnte sie allerdings signifikant (p<0,001) auf 0,7 ± 1,3 Ereignisse in 7 Tagen gesenkt werden. Dies entspricht einer Reduktion um durchschnittlich 68% durch die Nutzung von CGM, die Baseline-adjustierte Gruppendifferenz betrug -2,1 [-2,9 bis -1,3] Ereignisse in 7 Tagen.

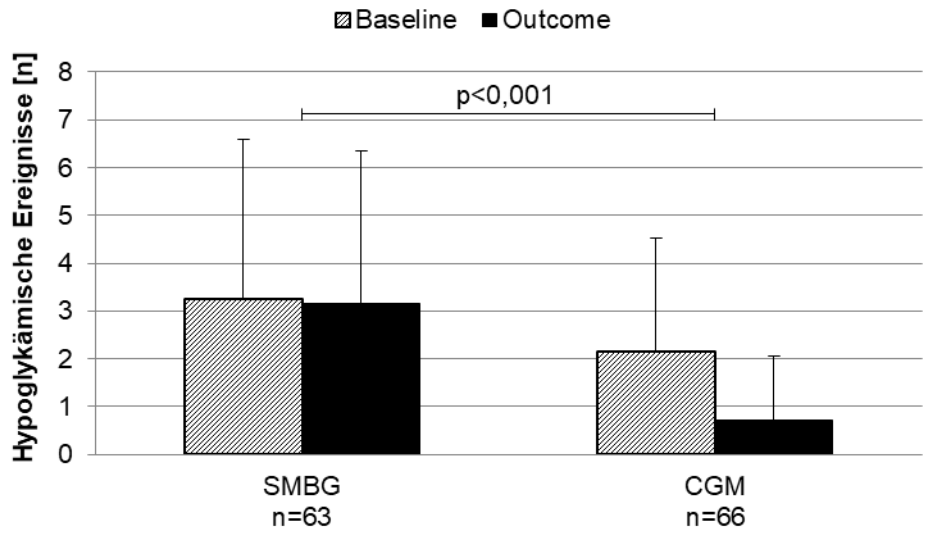


Abbildung 6 **Auftreten hypoglykämischer Ereignisse (<55 mg/dl) in 7 Tagen**
(SMBG: Blutglukoseselbstmessung; CGM: kontinuierliche Glukosemessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse war eher heterogen, so bewegte sich die Anzahl zu Beginn (unabhängig von der Randomisierung) zwischen 0 und 16 Ereignissen in 7 Tagen (Abbildung 7). Die Änderung in der CGM-Gruppe auf individueller Ebene betrug zwischen -12 und +3 Ereignissen, wobei 37 Teilnehmer eine Reduktion erreichten, 22 Teilnehmer keine Änderung und 7 Teilnehmer eine Zunahme zeigten.

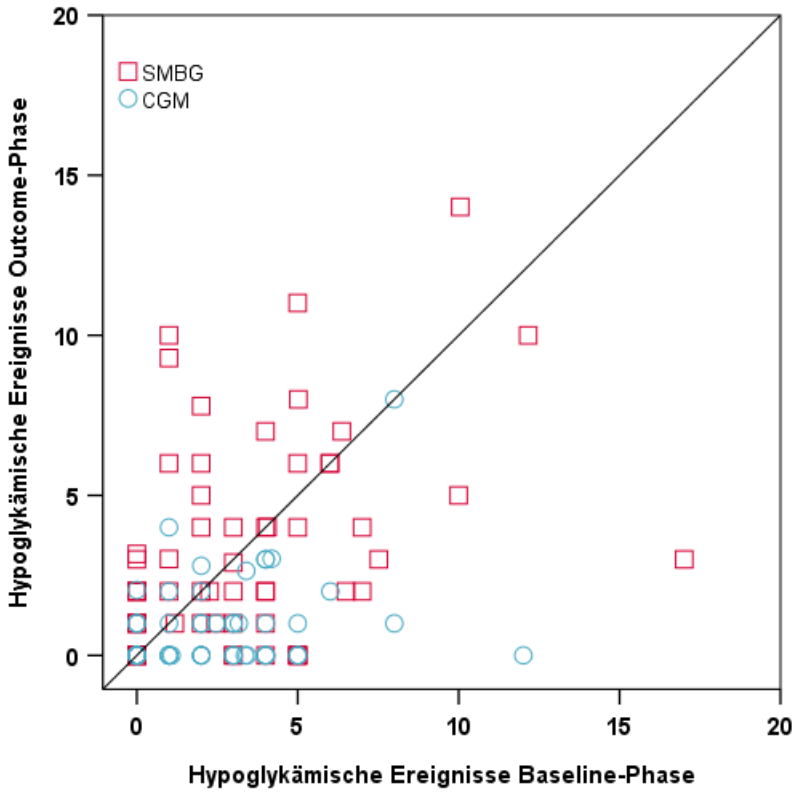


Abbildung 7 **Streudiagramm zur Verteilung hypoglykämischer Ereignisse (<55 mg/dl) während der Studienphasen**
Punkte und Quadrate beschreiben individuelle Studienteilnehmer. Werte oberhalb der Diagonale beschreiben eine Zunahme hypoglykämischer Ereignisse in der Outcome-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase, Punkte unterhalb der Diagonale eine Abnahme. (SMBG: Blutglukoseselbstmessung; CGM: kontinuierliche Glukosemessung)

3.2.2 Glykämische Kontrolle

Die glykämische Kontrolle wurde anhand des zentral bestimmten HbA1c-Wertes, sowie anhand der von einer Expertengruppe empfohlenen CGM-basierten Parameter [22] bewertet (Tabelle 7).
Der HbA1c-Wert reduzierte sich in beiden Gruppen leicht, in der SMBG-Gruppe von 7,4 ± 1,0% auf 7,2 ± 0,9% und in der CGM-Gruppe von 7,5 ± 1,0% auf 7,3 ± 0,8%. Diese Reduktion war jedoch weder statistisch signifikant, noch befand sie sich in einem als klinisch relevant betrachteten Rahmen.
Die mittlere CGM-basierte Glukose während der Baseline-Tagebuchwoche lag bei 155 ± 29 mg/dl in der SMBG-Gruppe und bei 157 ± 29 mg/dl in der CGM-Gruppe mit teilweise deutlichen Unterschieden zwischen den individuellen Patienten. Sie stieg im Mittel in der Outcome-Phase leicht um 4 ± 28 mg/dl bzw. 7 ± 31 mg/dl, wobei auch der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant war.
Die glykämische Variabilität, berechnet als VK der CGM-Werte, verringerte sich in der CGM-Gruppe signifikant um 3,4 ± 5,4% auf 31,1 ± 5,9% ($p<0,001$), während sie in der SMBG-Gruppe leicht stieg (von 34,4% ± 7,0% auf 36,2% ± 6,6%).
Die TiR im Bereich 70-180 mg/dl lag in beiden Gruppen zu Beginn über 60% und zeigte keine signifikante Änderung, jedoch eine leichte Tendenz zur Abnahme (Abbildung 8). Entsprechend zeigte die TaR eine nicht signifikante Tendenz zur Zunahme um 4% (SMBG) bzw. 5% (CGM).

Die TbR verringerte sich in der CGM-Gruppe signifikant von 7% auf 4%. Die SMBG-Gruppe verbrachte zu Beginn und in der Outcome-Phase ca. 8% der Zeit unterhalb des Zielbereiches.

Tabelle 7 **Glykämische Kontrolle**
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; SMBG: Blutglukoseselbstmessung; TaR: Zeit über Zielbereich; TbR: Zeit unter Zielbereich, TiR: Zeit im Zielbereich; VK: Variationskoeffizient)
Unterschiedliche Fallzahlen sind durch die teilweise fehlenden Angaben durch die Studienteilnehmer begründet.

		SMBG N=65		**CGM N=70**		**Adjustierter Gruppen-unterschied** [95% KI]	**p-Wert**
		Baseline	Outcome	Baseline	Outcome		
HbA1c [%]		7,4 ± 1,0	7,2 ± 0,9	7,5 ± 1,0	7,3 ± 0,8	-0,1 [-0,2 bis 0,1]	0,519
	n	65		70			
Mittlere Glukose [mg/dl]		154,5 ± 28,4	158,8 ± 28,3	157,0 ± 29,2	163,9 ± 33,7	3,7 [-5,7 bis 13,1]	0,443
	n	63		66			
VK [%]		34,4 ± 7,0	36,2 ± 6,6	34,5 ± 7,9	31,1 ± 5,9	-5,2 [-6,8 bis -3,6]	<0,001
	n	63		66			
TiR 70-180 mg/dl [%]		61,5 ± 15,1	57,2 ± 12,9	62,8 ± 16,5	60,1 ± 18,6	2,2 [-2,3 bis 6,8]	0,334
	n	63		66			
TbR <70 mg/dl [%]		7,6 ± 6,9	8,4 ± 7,3	6,6 ± 5,9	4,3 ± 12,5	-3,7 [-7,2 bis -0,2]	0,041
	n	63		66			
TaR >180 mg/dl [%]		30,7 ± 16,9	34,5 ± 15,9	30,7 ± 18,0	35,6 ± 18,3	1,2 [-3,7 bis 6,0]	0,635
	n	63		66			

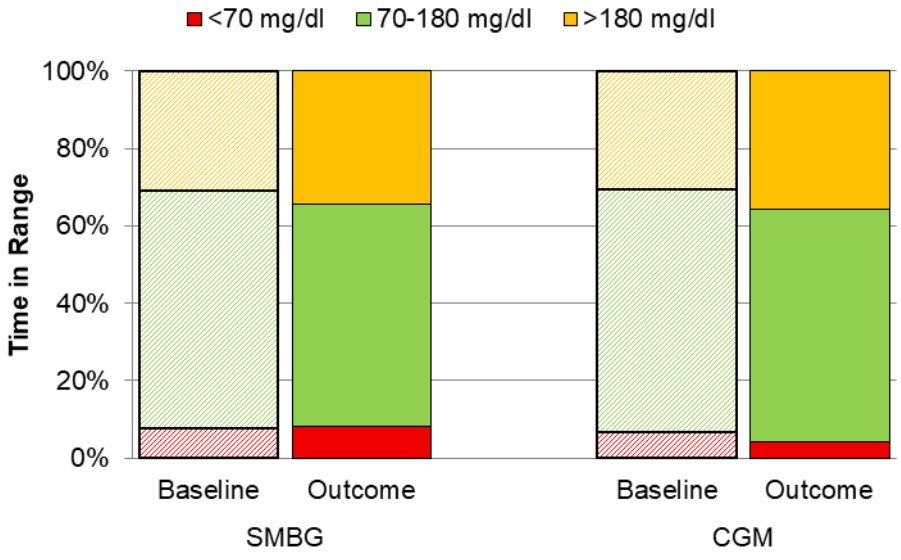


Abbildung 8 **Zeit in verschiedenen Glukosekonzentrationsbereichen (Time in Range)**
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)

Insgesamt zeigte sich also eine leichte Verschiebung des Glukoseprofils hin zu höheren Werten in beiden Gruppen und bei der CGM-Gruppe zusätzlich eine Abflachung des Profils durch eine geringere Variabilität. Die beobachtete Reduktion bei den hypoglykämischen Ereignissen in der CGM-Gruppe spiegelte sich auch in der Zeit unterhalb des Zielbereiches wider.

3.3 Auswirkungen der kontinuierlichen Glukosemessung auf die Diabetestherapie

3.3.1 Insulintherapie

Nach den Angaben in den Fragebögen nutzten in der Baseline-Phase die meisten Studienteilnehmer als langwirksames Insulin ein Insulin glargin, insbesondere Lantus® (Tabelle 8). Insgesamt wechselten 14 Studienteilnehmer (5 aus der SMBG-Gruppe und 9 aus der CGM-Gruppe) das Basalinsulinpräparat während der Studie, 3 weitere wechselten den Hersteller, blieben jedoch beim selben Typ Insulin. Aus den individuellen Fällen lässt sich kein generelles Muster erkennen, jedoch wechselten viele Studienteilnehmer zu Toujeo® (n=8).

Tabelle 8 **Verwendetes Basalinsulinpräparat**
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)

	SMBG N=65		**CGM N=70**	
	Baseline	Outcome	Baseline	Outcome
Basalinsulin				
Degludec	8 (12%)	5 (8%)	4 (6%)	2 (3%)
Detemir	22 (34%)	20 (31%)	22 (31%)	21 (30%)
Glargin	29 (45%)	34 (52%)	34 (49%)	38 (54%)
NPH-Insulin	2 (3%)	2 (3%)	4 (6%)	2 (3%)
verschiedene	1 (2%)	1 (2%)	1 (1%)	2 (3%)
k. A.	3 (5%)	3 (5%)	5 (7%)	5 (7%)
Wechsel des Basalinsulins	5 (8%)		9 (13%)	

Das unter den Studienteilnehmern am häufigsten genutzte Bolusinsulin war Insulin aspart, gefolgt von Insulin lispro (Tabelle 9). Während in der CGM-Gruppe 3 Studienteilnehmer im Verlauf der Studie ihr Bolusinsulinpräparat wechselten, gab es keine Umstellungen in der SMBG-Gruppe.

Tabelle 9 **Verwendetes Bolusinsulinpräparat**
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)

	SMBG N=65		**CGM N=70**	
	Baseline	Outcome	Baseline	Outcome
Bolusinsulin				
Aspart	24 (37%)	24 (37%)	28 (40%)	29 (41%)
Glulisin	8 (12%)	8 (12%)	6 (9%)	6 (9%)
Lispro	26 (40%)	26 (40%)	22 (31%)	23 (33%)
Normalinsulin	5 (8%)	5 (8%)	7 (10%)	5 (7%)
verschiedene	1 (2%)	1 (2%)	2 (3%)	2 (3%)
k. A.	1 (2%)	1 (2%)	5 (7%)	5 (7%)
Wechsel des Bolusinsulins	0 (0%)		3 (4%)	

Aufgrund unterschiedlicher Wirkprofile verschiedener Insulinarten berücksichtigen die folgenden Ergebnisse ausschließlich Studienteilnehmer, die in beiden Phasen dieselbe Art von Bolus- und Basalinsulin verwendeten (111 Teilnehmer; 56 SMBG und 55 CGM).
Die Tagesinsulindosis wurde anhand aller im Tagebuch angegebenen Insulingaben, unabhängig von der Art des Insulins (Basalinsulin oder Bolusinsulin) und unter Berücksichtigung des Körpergewichtes berechnet (Abbildung 9). In keiner der beiden Gruppen wurde eine signifikante Änderung beobachtet (0,58 ± 0,20 IE/kg/Tag zu 0,58 ± 0,19 IE/kg/Tag in der SMBG-Gruppe und 0,63 ± 0,30 IE/kg/Tag zu 0,60 ± 0,33 IE/kg/Tag in der CGM-Gruppe) [1]. Der Anteil an Basalinsulin an der Tagesinsulindosis betrug in der SMBG-Gruppe 43 ± 12% (Baseline) bzw. 44 ± 12% (Outcome) und in der CGM-Gruppe 45 ± 13% (Baseline) und 48 ± 14% (Outcome), dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant (p=0,058).

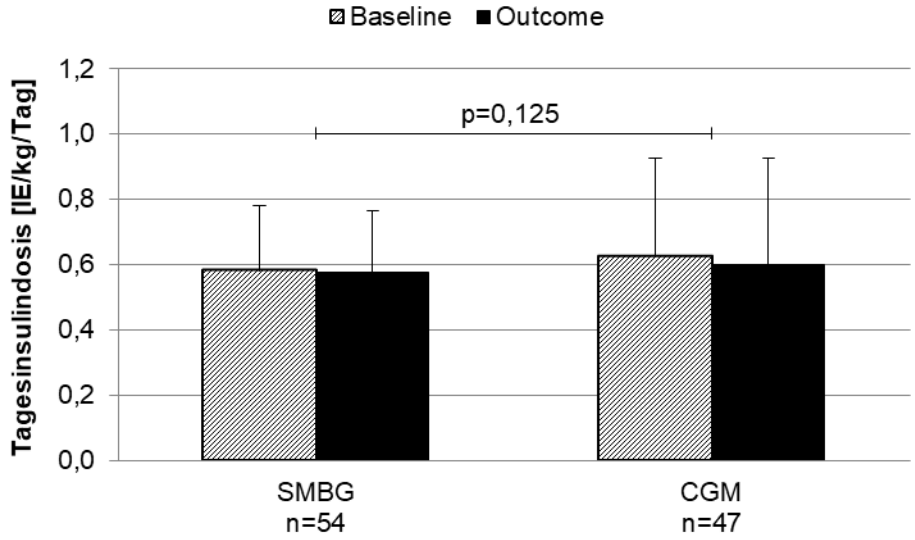


Abbildung 9 Tagesinsulindosis
(SMBG: Blutglukoseselbstmessung; IE: Internationale Einheit; CGM: kontinuierliche Glukosemessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Die absolute Basalinsulindosis war in der CGM-Gruppe in beiden Studienphasen etwas höher, es konnte jedoch keine signifikante Änderung beobachtet werden (Tabelle 10) [1]. Die Art des verwendeten Insulins hatte ungeachtet der Randomisierungsgruppe in der Baseline-Phase einen signifikanten Einfluss auf die Dosierung (p=0,005). So wurden beispielsweise unter Verwendung von NPH-Insulin etwa 21 IE/Tag mehr injiziert als unter Insulin degludec. Für die Outcome-Phase konnte jedoch kein signifikanter Effekt gezeigt werden.
Das Basalinsulin wurde in beiden Gruppen ohne Änderungen auf 1-2 Injektionen pro Tag verteilt (Tabelle 10). Ausschlaggebend für die Anzahl an Injektionen pro Tag war das verwendete Basalinsulin (p<0,001), am häufigsten wurde mit Insulin detemir (1,8 ± 0,5 Injektionen/Tag in der Baseline-Phase) gespritzt, am seltensten mit Insulin degludec (1,0 ± 0,1 Injektionen/Tag).

Tabelle 10 **Dosierung und Verteilung des Basalinsulins**
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; IE: Internationale Einheit; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Unterschiedliche Fallzahlen sind durch die teilweise fehlenden Angaben durch die Studienteilnehmer begründet.
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

		SMBG N=56		CGM N=55		Adjustierter Gruppen-unterschied [95% KI]	p-Wert
		Baseline	Outcome	Baseline	Outcome		
Dosis [IE/Tag]		19,8 ± 9,9	20,2 ± 10,7	22,1 ± 16,5	22,6 ± 16,7	0,0 [-1,7 bis 1,7]	0,970
	n	54		49			
Injektionen [n/Tag]		1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,6	0,0 [-0,1 bis 0,1]	0,667
	n	54		49			

Die Teilnehmer der CGM-Gruppe hatten einen leicht höheren Bolusinsulinbedarf als die Teilnehmer der SMBG-Gruppe (Tabelle 11) [1]. Dieser war unabhängig vom verwendeten kurzwirksamen Insulin. Die CGM-Nutzung zeigt keinen Effekt auf die Insulindosierung, auch die Anzahl der täglichen Injektionen blieb unverändert (Tabelle 11).

Tabelle 11 **Dosierung und Verteilung des Bolusinsulins**
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; IE: Internationale Einheit; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Unterschiedliche Fallzahlen sind durch die teilweise fehlenden Angaben durch die Studienteilnehmer begründet.
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

		SMBG N=56		CGM N=55		Adjustierter Gruppen-unterschied [95% KI]	p-Wert
		Baseline	Outcome	Baseline	Outcome		
Dosis [IE/Tag]		27,3 ± 17,5	26,3 ± 14,8	29,9 ± 25,4	27,8 ± 28,4	-1,0 [-4,2 bis 2,2]	0,536
	n	55		49			
Injektionen [n/Tag]		4,0 ± 1,0	3,9 ± 1,0	4,0 ± 1,0	3,9 ± 1,0	0,0 [-0,3 bis 0,3]	0,976
	n	56		50			

Die meisten Insulingaben erfolgten zur Mahlzeit, die Verteilung über den Tag zeigte geringe nicht-signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die SMBG-Gruppe spritzte den größten Anteil (34% in der Baseline-Phase und 33% in der Outcome-Phase) morgens und die CGM-Gruppe abends (34% in der Baseline-Phase und 32% in der Outcome-Phase), hingegen war der nächtliche Anteil in der CGM-Gruppe geringer (3% bzw. 5% gegenüber 8% bzw. 7% in der SMBG-Gruppe) (Abbildung 10) [1].

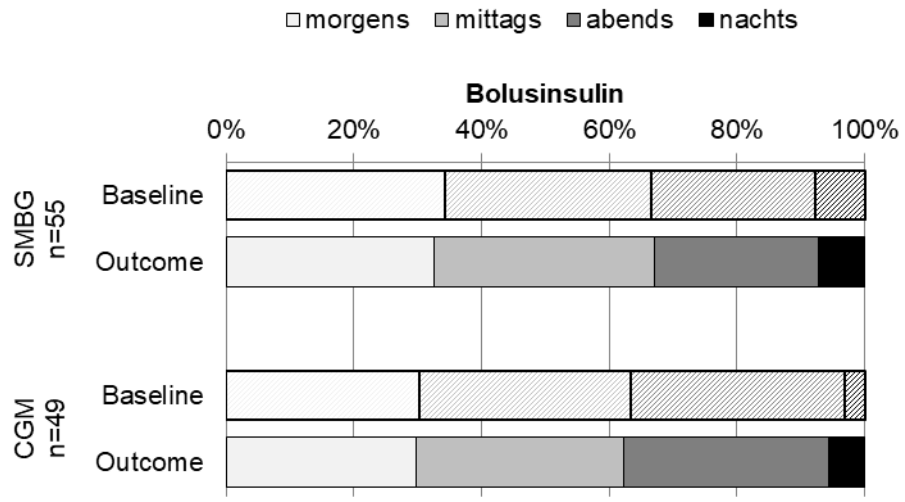


Abbildung 10 Relative Verteilung des Bolusinsulins über den Tag
Morgens 6:00-12:00, mittags 12:00-18:00, abends 18:00-24:00, nachts 0:00-6:00 (CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Der für Korrekturen genutzte Glukose-Zielwert wurde in den Fragebögen erfasst. Etwa zwei Drittel der Teilnehmer nutzen einen Bereich anstelle eines konkreten Wertes. In der SMBG-Gruppe gab es keine Änderungen im Zielwert, die CGM-Gruppe berichtete eine leichte, jedoch nicht signifikante Erhöhung (Baseline-adjustierte Gruppendifferenz 4,5 mg/dl [-1,1 bis 10,2], p=0,116) (Abbildung 11) [1].

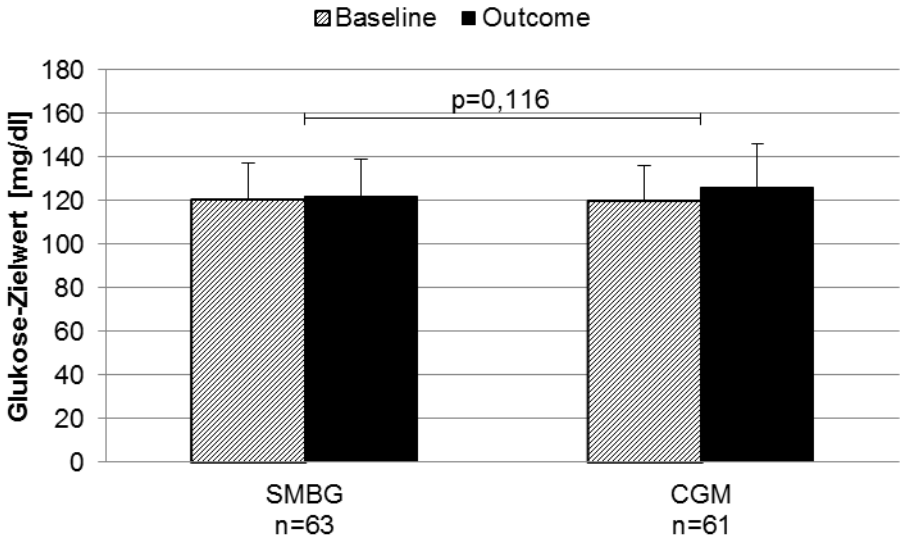


Abbildung 11 Glukose-Zielwert
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Auf Basis des individuellen Zielwertes und der für Blutzuckerkorrekturen genutzten Insulindosen wurden die Korrekturfaktoren ermittelt, dafür wurde das Mahlzeiteninsulin nicht mit berücksichtigt (Tabelle 12). Insgesamt rechnete die CGM-Gruppe in beiden Phasen mit einer etwas höheren Sensitivität, d. h. einem geringeren Insulinbedarf zur Blutzuckersenkung. An der

zirkadianen Variabilität ließ sich kein eindeutiges Muster erkennen. Die Teilnehmer der SMBG-Gruppe zeigten eine Tendenz zur Reduktion aller Faktoren zur Outcome-Phase hin, ähnliches zeigte sich in der CGM-Gruppe, wobei keine dieser Tendenzen statistisch signifikant war.

Tabelle 12 **Korrekturfaktoren nach Tageszeit**
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; IE: Internationale Einheit; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Unterschiedliche Fallzahlen sind durch die teilweise fehlenden Angaben durch die Studienteilnehmer begründet.

		SMBG N=56		**CGM N=55**		**Adjustierter Gruppen-unterschied** [95% KI]	**p-Wert**
		Baseline	Outcome	Baseline	Outcome		
Morgens [mg/dl/IE]		40,6 ± 20,1	38,3 ± 24,3	53,6 ± 47,7	47,6 ± 39,4	0,4 [-8,8 bis 9,6]	0,935
	n	44		40			
Mittags [mg/dl/IE]		39,7 ± 21,0	37,8 ± 15,9	48,2 ± 24,1	50,6 ± 28,0	8,0 [-0,7 bis 16,7]	0,070
	n	39		39			
Abends [mg/dl/IE]		48,0 ± 28,4	44,0 ± 23,5	47,7 ± 23,2	47,3 ± 27,8	3,4 [-5,6 bis 12,5]	0,454
	n	46		40			
Nachts [mg/dl/IE]		40,5 ± 29,3	37,5 ± 24,5	51,9 ± 28,4	47,5 ± 39,9	1,1 [-14,5 bis 16,6]	0,889
	n	22		15			

3.3.2 Ernährung

Zunächst wurden alle in den Tagebüchern dokumentierten Mahlzeiten, unabhängig davon, ob es sich um Hauptmahlzeiten, Zwischenmahlzeiten oder um schnell resorbierbare Kohlenhydrate zur Behandlung einer Hypoglykämie handelte, beurteilt.
Pro Tag wurden im individuellen Mittel über eine Woche zwischen 1,5 und 9 Mahlzeiten verzehrt. In der SMBG-Gruppe lag die Anzahl in der Baseline-Phase bei 4,4 ± 1,3 Mahlzeiten pro Tag, in der CGM-Gruppe bei 4,3 ± 1,2 (Abbildung 12) [1]. In der Outcome-Phase reduzierte sich diese auf 4,1 ± 1,3 in der SMBG-Gruppe und auf 4,2 ± 1,3 in der CGM-Gruppe. Die Baseline-adjustierte Gruppendifferenz betrug 0,2 [-0,1 bis 0,6], war jedoch nicht statistisch signifikant.

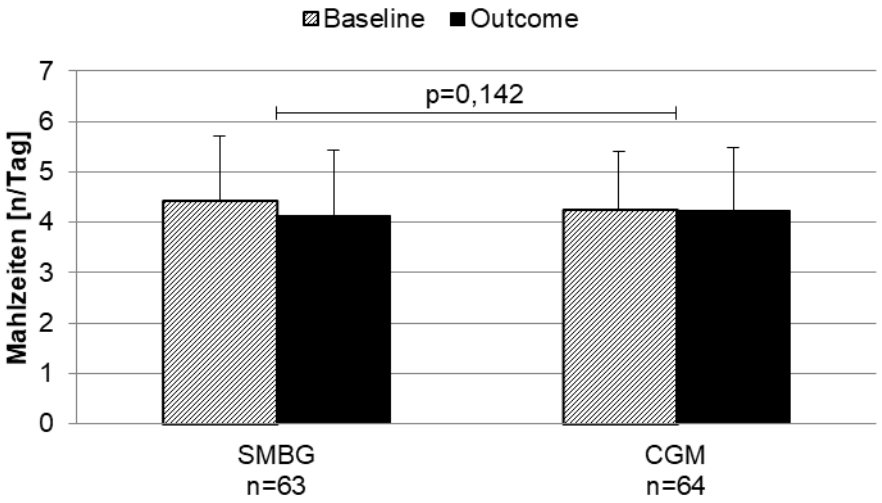


Abbildung 12 Gesamtzahl der Mahlzeiten pro Tag
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

In der Baseline-Phase wurden die Mahlzeiten gleichmäßig über den Tag verteilt verzehrt, ein geringer Anteil wurde auch nachts, zwischen 0:00 und 6:00, verzehrt (Abbildung 13). Die Verteilung über den Tag blieb in der SMBG-Gruppe über den Verlauf der Studie, unter Berücksichtigung der abnehmenden Gesamtanzahl, konstant. Dahingegen erhöhten die Teilnehmer der CGM-Gruppe die Frequenz an nächtlichen Mahlzeiten von 0,15 ± 0,19 auf 0,29 ± 0,34 Mahlzeiten pro Nacht, was einer signifikanten Erhöhung um ca. 90% entspricht (p=0,008) [1]. Bei gleichbleibender täglicher Gesamtzahl wurden zum Ausgleich die Mahlzeiten morgens, mittags und abends geringfügig reduziert.

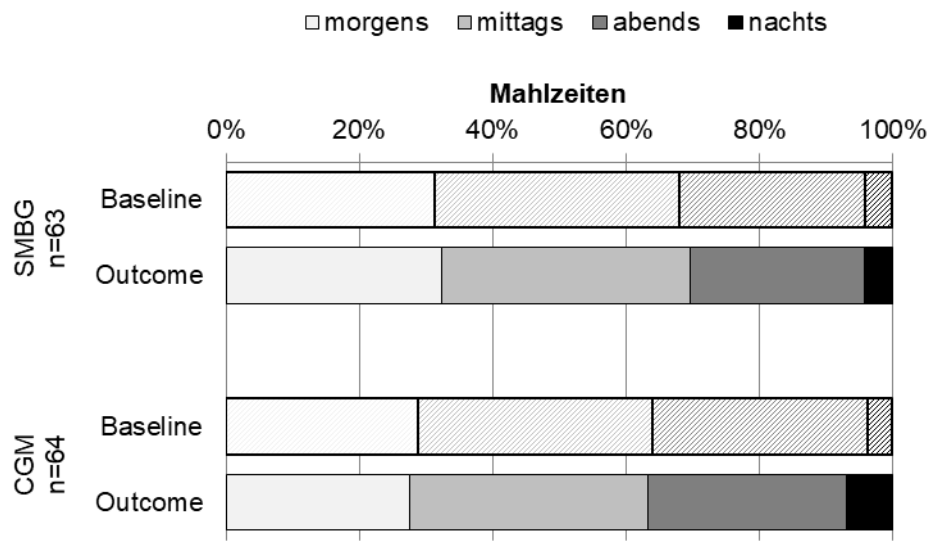


Abbildung 13 Verteilung der Mahlzeiten über den Tag
Morgens 6:00-12:00, mittags 12:00-18:00, abends 18:00-24:00, nachts 0:00-6:00 (CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Die Mahlzeiten wurden anhand der Kohlenhydratschätzung der Studienteilnehmer quantifiziert. Insgesamt lag die Kohlenhydrataufnahme zwischen 44 g und 408 g pro Tag und war, ähnlich wie die Anzahl an Mahlzeiten, in der SMBG-Gruppe etwas höher als in der CGM-Gruppe (Tabelle 13). In beiden Gruppen zeigte sich eine Reduktion der Kohlenhydrataufnahme zur Outcome-Phase hin, die in der CGM-Gruppe ausgeprägter, jedoch nicht signifikant war. Eine Ausnahme zeigte sich in der Nacht, in der generell nur wenige, aber in der Outcome-Phase mehr Kohlenhydrate als in der Baseline-Phase verzehrt wurden. Die vergleichsweise größere Zunahme von 2,5 [-1,4 bis 6,5] g pro Nacht in der CGM-Gruppe war allerdings nicht signifikant (p=0,205).

Tabelle 13 **Geschätzte Kohlenhydrataufnahme gesamt und nach Tageszeit**
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Unterschiedliche Fallzahlen sind durch die teilweise fehlenden Angaben durch die Studienteilnehmer begründet.

		SMBG N=65		CGM N=70		Adjustierter Gruppen-unterschied [95% KI]	p-Wert
		Baseline	Outcome	Baseline	Outcome		
Gesamt [g]		182,9 ± 63,8	177,5 ± 59,9	173,8 ± 65,1	168,0 ± 65,0	-2,5 [-17,2 bis 12,1]	0,733
	n	53		57			
Morgens [g]		59,0 ± 25,8	56,6 ± 26,3	49,7 ± 30,6	45,9 ± 24,0	-5,3 [-12,6 bis 2,1]	0,158
	n	53		57			
Mittags [g]		69,6 ± 28,6	69,3 ± 31,2	62,5 ± 31,9	64,8 ± 36,5	1,2 [-7,8 bis 10,2]	0,787
	n	53		57			
Abends [g]		48,8 ± 26,8	45,7 ± 27,8	57,2 ± 22,5	49,5 ± 20,2	-0,5 [-8,5 bis 7,4]	0,897
	n	53		57			
Nachts [g]		5,5 ± 9,8	5,9 ± 10,5	4,4 ± 6,9	7,8 ± 12,4	2,5 [-1,4 bis 6,5]	0,205
	n	53		57			

Aus der geschätzten Kohlenhydratmenge und der dafür abgegebenen Insulindosis wurden die für die einzelnen Mahlzeiten genutzten Kohlenhydratfaktoren ermittelt. Hier zeigten sich leichte Unterschiede in den Tageszeiten, mit den höchsten Faktoren zum Frühstück (Tabelle 14). Die Teilnehmer der CGM-Gruppe hielten auch in der Outcome-Phase an ihren gewohnten Faktoren fest und modifizierten diese nicht.

Tabelle 14 **Kohlenhydratfaktoren nach Mahlzeit**
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; IE: Internationale Einheit; KE: Kohlenhydrateinheit; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Unterschiedliche Fallzahlen sind durch die teilweise fehlenden Angaben durch die Studienteilnehmer begründet.

		SMBG N=65		CGM N=70		Adjustierter Gruppen-unterschied [95% KI]	p-Wert
		Baseline	Outcome	Baseline	Outcome		
Morgens [IE/KE]		1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	1,7 ± 1,3	1,8 ± 1,9	0,0 [0,0 bis 0,1]	0,431
	n	53		57			
Mittags [IE/KE]		1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,7	1,5 ± 1,2	1,5 ± 1,4	0,0 [0,0 bis 0,0]	0,904
	n	54		55			
Abends [IE/KE]		1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,8	1,5 ± 1,1	1,6 ± 1,4	0,0 [0,0 bis 0,0]	0,922
	n	49		57			

Der Spritz-Ess-Abstand wurde aus den Angaben in den Fragebögen ermittelt (Tabelle 15). Generell nutzte nur ein geringer Anteil der Studienteilnehmer einen Spritz-Ess-Abstand. In der Baseline-Phase waren es in beiden Gruppen ca. 50%, in der Outcome-Phase stieg der Anteil in der CGM-Gruppe auf 59% und verringerte sich auf 42% in der Kontrollgruppe. Dabei führten in der CGM-Gruppe 14% der Teilnehmer einen Spritz-Ess-Abstand neu ein, während 7% auf

ihren vorher genutzten Spritz-Ess-Abstand verzichteten. Unter den Teilnehmern, die prinzipiell einen Spritz-Ess-Abstand nutzten, waren die Werte in der Baseline-Phase in beiden Gruppen vergleichbar mit Werten zwischen 8 und 10 Minuten. In der Outcome-Phase wurde ein größerer Spritz-Ess-Abstand genutzt, diese Erhöhung war in der CGM-Gruppe zwar deutlicher, jedoch nur zum Abendessen statistisch signifikant. Die CGM-Gruppe gab in der Outcome-Phase einen Spritz-Ess-Abstand von 11-13 Minuten, je nach Tageszeit an.

Tabelle 15 **Spritz-Ess-Abstand zu den unterschiedlichen Mahlzeiten**
Angaben aus den Fragebögen
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Unterschiedliche Fallzahlen sind durch die teilweise fehlenden Angaben durch die Studienteilnehmer begründet.

	SMBG N=65		**CGM N=70**		**Adjustierter Gruppen-unterschied** [95% KI]	**p-Wert**
	Baseline	Outcome	Baseline	Outcome		
Morgens [min]	9,7 ± 7,5	10,0 ± 11,8	8,5 ± 8,8	11,3 ± 9,0	1,4 [-3,1 bis 6,0]	0,533
n	37		46			
Mittags [min]	8,5 ± 6,7	8,6 ± 8,0	10,1 ± 10,0	12,9 ± 11,3	3,8 [-0,6 bis 8,1]	0,088
n	35		39			
Abends [min]	9,4 ± 6,8	8,1 ± 7,4	9,3 ± 10,2	11,8 ± 8,6	3,8 [0,1 bis 7,4]	0,044
n	35		41			

3.3.3 Hypoglykämie-Management

Von besonderem Interesse in dieser Studie waren aufgrund der Fragestellung und der Studienpopulation jene Kohlenhydrate, die in Zusammenhang mit einer drohenden oder bestehenden Hypoglykämie verzehrt wurden. Entsprechende Hypo-KH wurden in der Baseline-Phase von der SMBG-Gruppe 1,1 ± 0,8 mal pro Tag verzehrt, in der CGM-Gruppe waren es 0,8 ± 0,6 Einnahmen pro Tag (Abbildung 14). Während dies in der SMBG-Gruppe um 20% auf 0,9 ± 0,8 Einnahmen pro Tag reduziert wurde, erhöhte sich die Anzahl in der CGM-Gruppe in der Outcome-Phase um 20% auf 1,0 ± 0,8. Daraus ergibt sich eine Baseline-adjustierte Gruppendifferenz von 0,3 [0,0 bis 0,5] Hypo-KH-Einnahmen pro Tag und somit eine signifikant gesteigerte Aktivität der CGM-Nutzer zur Behebung oder Vorbeugung von Hypoglykämien (p=0,031) [1].

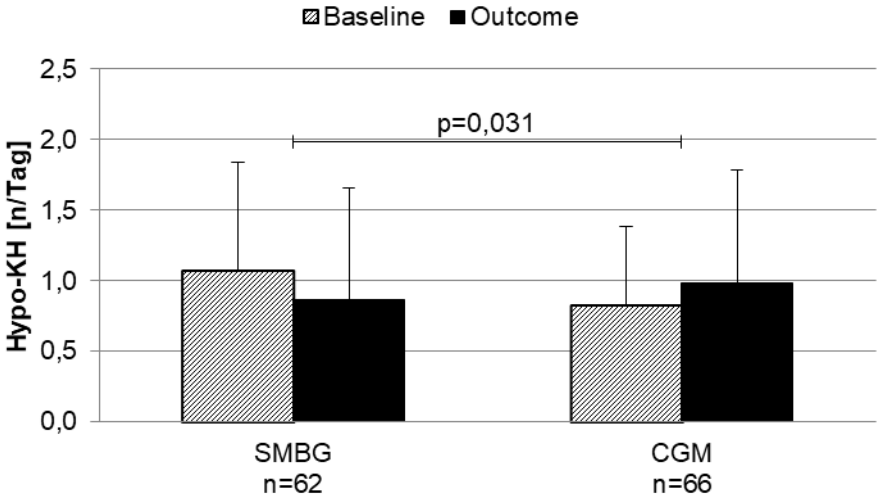


Abbildung 14 Hypo-KH-Einnahmen pro Tag
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Im Vergleich zwischen den Tageszeiten zeigte sich, dass mit CGM-Nutzung vor allem nachts mehr Hypo-KH-Einnahmen erfolgten (von 0,07 ± 0,12 auf 0,17 ± 0,20 Einnahmen pro Nacht, p=0,001) und dafür seltener abends (Abbildung 15) [1]. In der SMBG-Gruppe blieb die Verteilung weitestgehend gleich.

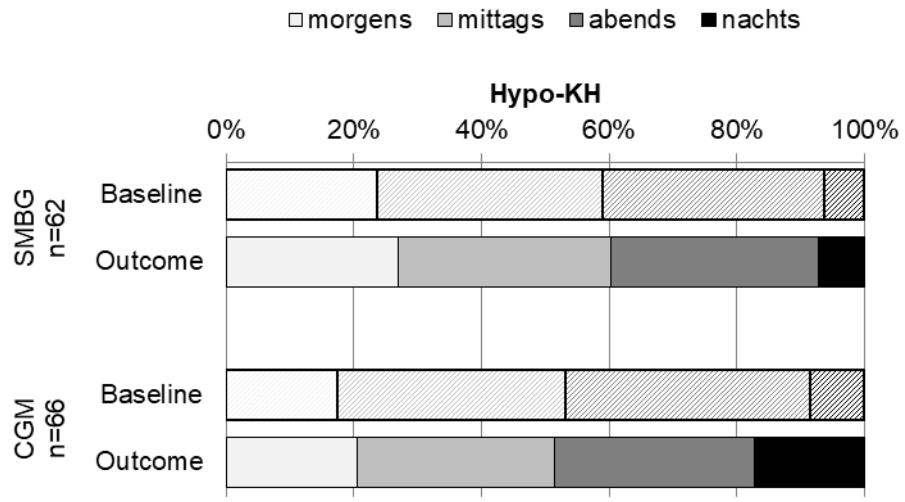


Abbildung 15 Verteilung der Hypo-KH-Einnahmen über den Tag
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Insgesamt nahm die SMBG-Gruppe eine größere Menge an Kohlenhydraten in Form von Hypo-KH auf als die CGM-Gruppe (13% gegenüber 10% der Gesamtkohlenhydrataufnahme in der Baseline-Phase). Die SMBG-Gruppe reduzierte die Menge in der Outcome-Phase (Tabelle 16). Die CGM-Gruppe hingegen erhöhte die Menge leicht (von 10% auf 12% der Gesamtkohlenhydrataufnahme, nicht signifikant). Um hierbei auch die unterschiedliche Häufigkeit des Verzehrs zu berücksichtigen, wurde die Portionsgröße, also die Menge an Kohlenhydraten pro Einnahme berechnet (Tabelle 16). Diese verringerte sich in der CGM-Gruppe im Baseline-adjustierten Vergleich signifikant um 5,1 [-9,6 bis -0,6] g Kohlenhydrate pro Verzehr (p=0,028) [1].

Tabelle 16 Kohlenhydratverzehr als Hypo-KH
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Unterschiedliche Fallzahlen sind durch die teilweise fehlenden Angaben durch die Studienteilnehmer begründet.
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

	SMBG N=65		**CGM N=70**		**Adjustierter Gruppen-unterschied** [95% KI]	**p-Wert**
	Baseline	Outcome	Baseline	Outcome		
Hypo-KH [g]	26,0 ± 26,1	21,6 ± 25,3	18,2 ± 14,9	19,8 ± 15,9	3,1 [-3,4 bis 9,6]	0,347
n	46		56			
Portionsgröße Hypo-KH [g]	22,3 ± 9,5	25,0 ± 15,8	21,5 ± 10,1	19,4 ± 7,8	-5,1 [-9,6 bis -0,6]	0,028
n	41		47			

Am häufigsten wurden Süßigkeiten, wie beispielsweise Schokoriegel oder Gummibärchen, zur Intervention genutzt, gefolgt von kohlenhydrathaltigen Getränken, zumeist Fruchtsaft oder

Softdrinks, und Traubenzucker. Bezüglich der Auswahl zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen oder den Studienphasen.

Zusammenfassend lassen sich die Änderungen, die in der Mahlzeitenfrequenz und Kohlenhydrataufnahme beobachtet wurden, zu einem großen Teil auf entsprechende Änderungen im Umgang mit Hypo-KH zurückführen. Hier zeigten die Studienteilnehmer, die das CGM-System nutzten, eine häufigere Einnahme von Hypo-KH, besonders in der Nacht, dafür jedoch in kleinen Portionen.

Um einschätzen zu können, wie die Hypo-KH-Einnahmen mit den hypoglykämischen Ereignissen zusammenhängen, wurde separat betrachtet, wie oft Hypo-KH während SMBG- bzw. CGM-Werten von <55 mg/dl, <70 mg/dl oder bei höheren Werten eingenommen wurden (Abbildung 16). In der Baseline-Phase erfolgten etwa 25% aller Hypo-KH-Einnahmen als die Glukosewerten bereits unter 55 mg/dl gefallen waren. In der SMBG-Gruppe wurde in der Outcome-Phase der Anteil an Eingriffen bei Glukosewerten über 70 mg/dl um 25% reduziert. Die CGM-Gruppe erhöhte diesen Anteil dahingegen um über 50% und reduzierte zeitgleich die Hypo-KH-Einnahmen bei geringeren Glukosewerten.

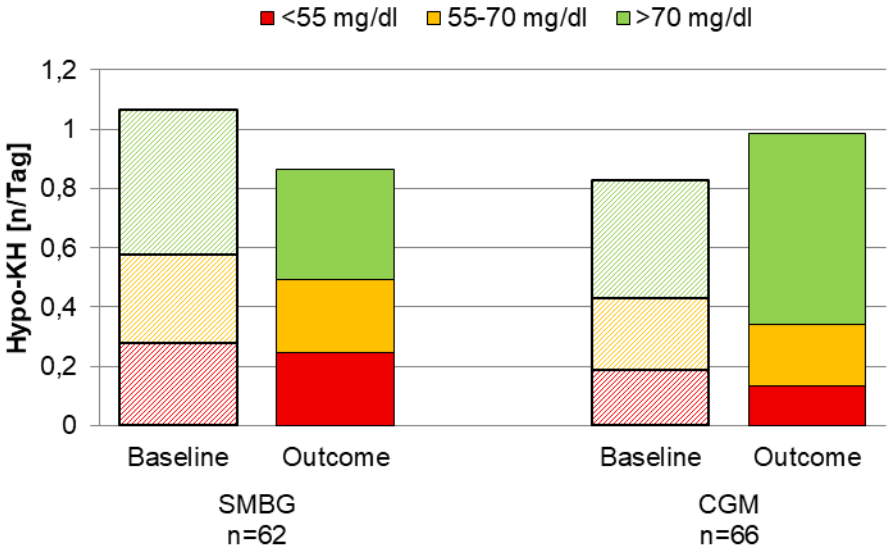


Abbildung 16 Hypo-KH-Einnahmen in verschiedenen Glukosebereichen
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)

Die patientenspezifische Eingriffsschwelle, die basierend auf dem aktuellen Glukosewert zum Zeitpunkt der Hypo-KH berechnet wurde, lag in beiden Gruppen in der Baseline-Phase bei 71 mg/dl (Abbildung 17). In der SMBG-Gruppe blieb diese auch in der Outcome-Phase gleich (70,9 ± 14,1 mg/dl). Die CGM-Gruppe erhöhte die Eingriffsschwelle im Vergleich dazu um 8,0 [3,1 bis 12,9] mg/dl auf 78,8 ± 14,2 mg/dl (p=0,002) [1].

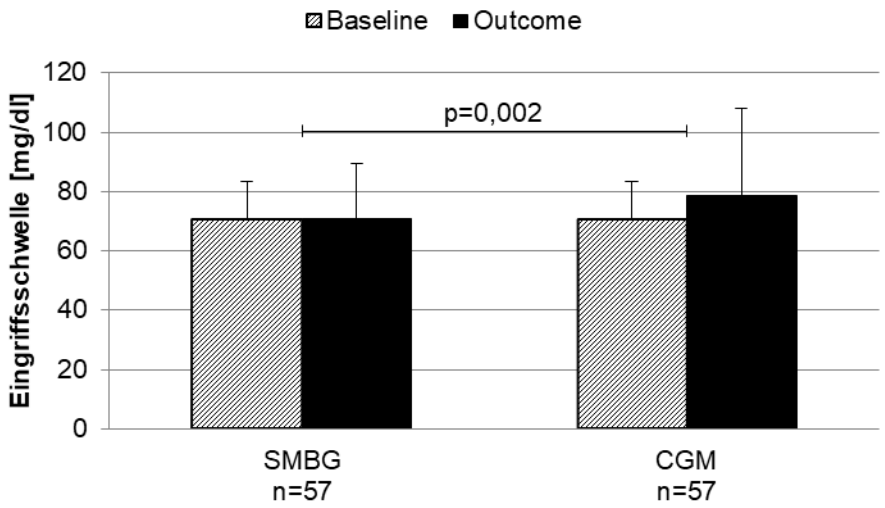


Abbildung 17 Eingriffsschwelle bei Hypoglykämien
Korrespondierende Glukosewerte zum Zeitpunkt der Einnahme von Hypo-KH (CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Modifiziert nach Waldenmaier et al. [1], lizensiert unter CC BY-NC 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Auf individueller Ebene erhöhten in der CGM-Gruppe 43 (75%) Studienteilnehmer ihre Eingriffsschwelle, in der SMBG-Gruppe waren es 24 Teilnehmer (42%) (Abbildung 18).

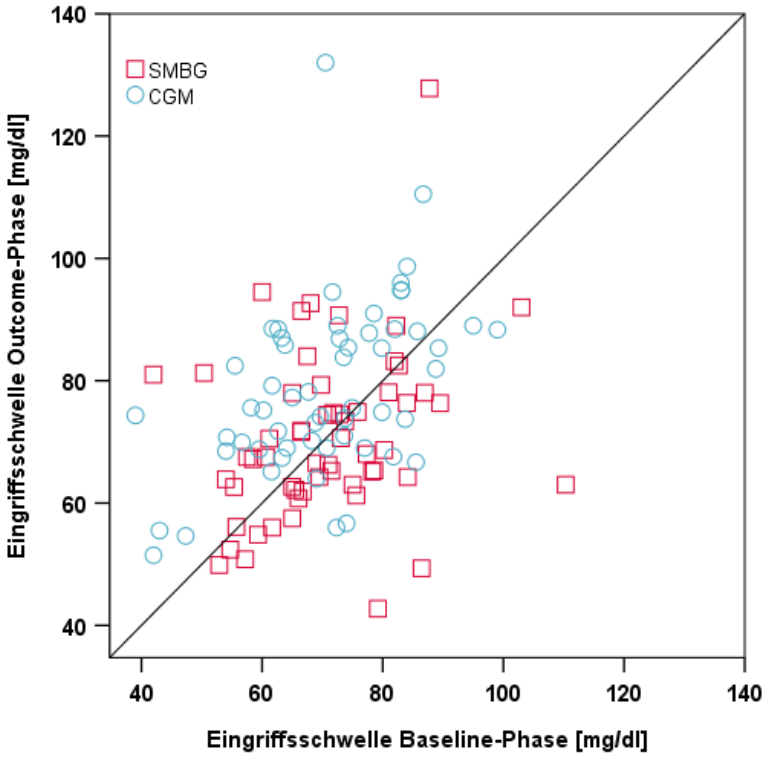


Abbildung 18 Streudiagramm zur Verteilung der Eingriffsschwelle während der Studienphasen
Punkte und Quadrate beschreiben individuelle Studienteilnehmer. Werte oberhalb der Diagonale beschreiben eine Erhöhung der Eingriffsschwelle in der Outcome-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase, Punkte unterhalb der Diagonale eine Absenkung. (CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)

Die Eingriffsschwelle variierte vor allem in der CGM-Gruppe mit der Tageszeit (Abbildung 19). Allerdings war aufgrund der vergleichsweise seltenen Hypo-KH-Einnahmen vor allem in der Nacht die Datengrundlage sehr limitiert. Dennoch zeigte die CGM-Gruppe eine Anhebung der Grenze zu allen Tageszeiten, die abends am deutlichsten (Baseline-adjustierte Differenz 14,7 [8,0 bis 21,3] mg/dl, p<0,001) und nachts am geringsten (Baseline-adjustierte Differenz 7,2 [-8,9 bis 23,3] mg/dl, p=0,346) war [1].

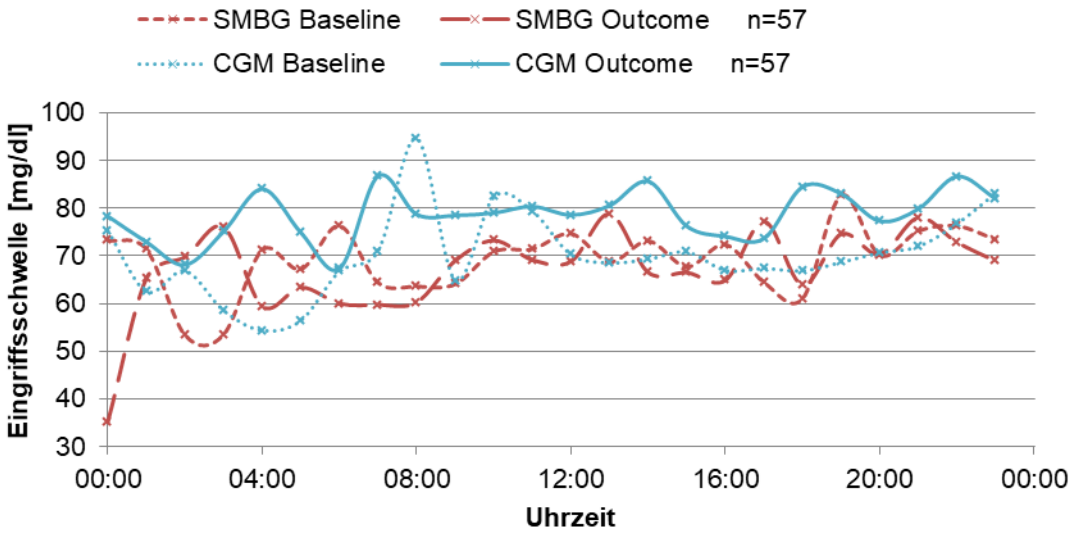


Abbildung 19 Eingriffsschwelle in Abhängigkeit von der Tageszeit
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Dargestellt sind stündliche Werte mit interpolierten Verbindungslinien

3.4 Auswirkungen der Diabetestherapie auf die Stoffwechselkontrolle

Um die Frage zu beantworten, durch welche Therapieänderungen das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen reduziert werden konnte, wurde der Einfluss verschiedener Therapieparameter mittels multivariater Regression identifiziert und quantifiziert.
Diese Analyse ergab, dass die Variabilität im Auftreten hypoglykämischer Ereignisse in der Outcome-Phase zu 46% durch die Gruppenzuordnung, den Ausgangswert, die Eingriffsschwelle, die Anzahl an Hypo-KH-Aufnahmen, sowie die Menge an Hypo-KH erklärt werden kann (Tabelle 17, Modell 5). Weniger hypoglykämische Ereignisse in der Outcome-Phase waren assoziiert mit der Randomisierung in die CGM-Gruppe (β=-0,373; p<0,001), einer höheren Eingriffsschwelle (β=-0,251; p<0,001) und einer größeren Menge an Hypo-KH (β=-0,292; p<0,001). Diese Effekte waren unabhängig von der Anzahl an hypoglykämischen Ereignissen in der Baseline-Phase (β=0,251; p<0,001) und der Anzahl an Hypo-KH-Aufnahmen (β=0,393; p<0,001). Die Insulindosis und -verteilung, Mahlzeiten, Korrektur- und Kohlenhydratfaktoren, Zielwert, sowie der Spritz-Ess-Abstand hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen.

Tabelle 17 **Prädiktoren für das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen**
(Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate)

Modell	Variablen	Bestimmtheits-maß R^2	Änderung in R^2	p-Wert für R^2	Standardisierter Regressions-koeffizient β^1	p-Wert für β^1
1	Gruppe	0,195	0,195	<0,001	-0,373	<0,001
2	Gruppe Baseline-Wert	0,302	0,108	<0,001	0,251	<0,001
3	Gruppe Baseline-Wert Eingriffsschwelle	0,367	0,065	<0,001	-0,251	<0,001
4	Gruppe Baseline-Wert Eingriffsschwelle Anzahl Hypo-KH-Einnahmen	0,407	0,040	0,004	0,393	<0,001
5	Gruppe Baseline-Wert Eingriffsschwelle Anzahl Hypo-KH-Einnahmen Menge Hypo-KH	0,456	0,049	0,001	-0,292	0,001

[1] für die hinzugefügte Variable im finalen Modell

Für die Glykämische Variabilität (Tabelle 18) wurde neben der Randomisierungsgruppe (β=-0,338; p<0,001) und dem Baseline-Wert (β=0,580; p<0,001) ebenfalls jeweils die Eingriffsschwelle als signifikanter Prädiktor ermittelt: Je höher die Eingriffsschwelle, desto geringer die Variabilität (β=-0,155; p=0,015).

Tabelle 18 Prädiktoren für die Glykämische Variabilität (Variationskoeffizient)

Modell	Variablen	Bestimmtheits-maß R^2	Änderung in R^2	p-Wert für R^2	Standardisierter Regressions-koeffizient β^1	p-Wert für β^1
1	Gruppe	0,139	0,139	<0,001	-0,338	<0,001
2	Gruppe Baseline-Wert	0,521	0,382	<0,001	0,580	<0,001
3	Gruppe Baseline-Wert Eingriffsschwelle	0,542	0,021	0,015	-0,155	0,015

[1] für die hinzugefügte Variable im finalen Modell

Die TbR wurde ebenfalls signifikant durch den Baseline-Werte (β=0,180; p=0,035) sowie eine höhere Eingriffsschwelle (β=-0,194; p<0,027) bestimmt (Tabelle 19).

Tabelle 19 Prädiktoren für die Time below Range

Modell	Variablen	Bestimmtheits-maß R^2	Änderung in R^2	p-Wert für R^2	Standardisierter Regressions-koeffizient β^1	p-Wert für β^1
1	Gruppe	0,036	0,036	0,027	-0,127	0,135
2	Gruppe Baseline-Wert	0,085	0,049	0,009	0,180	0,035
3	Gruppe Baseline-Wert Eingriffsschwelle	0,119	0,034	0,027	-0,194	0,027

[1] für die hinzugefügte Variable im finalen Modell

3.5 Sicherheitsaspekte

Insgesamt traten während der HypoDE-Studie 146 Adverse Events (AE) auf, darunter 113 schwere Hypoglykämien, d. h. Hypoglykämien mit Fremdhilfe. Für 14 Ereignisse konnte ein möglicher Zusammenhang mit der CGM-Anwendung nicht ausgeschlossen werden, diese waren meist Hautreaktionen an der Sensorinsertions- und Klebestelle. Von den schweren Hypoglykämien konnten 4 in Verbindung mit der CGM-Anwendung gebracht werden. Alle diese Ereignisse traten entweder während der Aufwärmphase der CGM-Systeme oder während eines Signalverlustes zwischen Transmitter und Empfänger auf, also während keine Werte angezeigt wurden.

Während der beiden Tagebuch-Wochen traten insgesamt 16 AE auf, davon 14 in der Baseline- und 2 in der Outcome-Phase. Während der Baseline-Phase wurden 13 schwere Hypoglykämien dokumentiert, in der Outcome-Phase waren es 2 schwere Hypoglykämien, beide in der SMBG-Gruppe. In der CGM-Gruppe wurde das Auftreten schwerer Hypoglykämien von 11 Ereignissen in der Baseline-Phase (entspricht 0,16 schweren Hypoglykämien pro Patient pro Woche) auf 0 reduziert.

Während der Therapieerfassung aufgetretene schwere Hypoglykämien sind in Tabelle 20 aufgeführt. Nicht alle schweren Hypoglykämien erfüllten auch die Definition eines hypoglykämischen Ereignisses, in manchen Fällen war trotz höherem Blutzuckerwert Fremdhilfe notwendig. Der niedrigste Glukosewert lag bei 31 mg/dl, der höchste Wert bei 83 mg/dl. Als Hypo-KH wurden in den meisten Fällen Traubenzucker oder zuckerhaltige Getränke genutzt, die Menge betrug zwischen 10 g und 96 g Kohlenhydrate. Die Portionsgröße unterschied sich stark zwischen den Teilnehmern. Für die Teilnehmer, die mehrere schwere Hypoglykämien berichteten, konnte jedoch beobachtet werden, dass sich die Portionsgröße am Glukosewert orientierte, d. h. je geringer der Wert desto höher die Kohlenhydratmenge.

Da während der Outcome-Phase keine schweren Hypoglykämien in der CGM-Gruppe auftraten konnte der Einfluss der CGM-Nutzung auf das Verhalten bei schweren Hypoglykämien nicht beurteilt werden.

Tabelle 20 Schwere Hypoglykämien während der Tagebuch-Wochen
(BE: Broteinheit; CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate; KE: Kohlenhydrateinheit; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)

Teilnehmer	Gruppe	Phase	SMBG-Wert	Beschreibung (Teilnehmer/Arzt)	Hypo-KH	Niedrigster CGM-Wert	Dauer <55 mg/dl
104	CGM	Baseline	73 mg/dl	Nach 10 IE NovoRapid früh und ca. 1 3/4 Stunden Spaziergang starker BZ-Abfall, zittrig müde; kann sich nicht gut selbst helfen; Sohn muss BZ messen und warten dass bzw. bis sie sich erholt ist; ist in der Zeit nur schwer ansprechbar	3 KE Brötchen	51 mg/dl	20 min
104	CGM	Baseline	43 mg/dl	Mehrfach Hilfe durch Ehemann bei der Behandlung (Saft mit Strohhalm) schwer ansprechbar, müde schläfrig, zu kraftlos irgendetwas zu tun. Drei schwere Hypos oder eigentlich Dauerhypo	5 KE Saft, Banane	39 mg/dl[1]	1:20 h
104	CGM	Baseline	31 mg/dl	Patientin reagiert nicht auf Ansprache, Mann muss BZ messen und helfen Saft trinken	8 KE Saft, Reis	39 mg/dl[1]	40 min
201	CGM	Baseline	37 mg/dl	Von Frau Hypo bemerkt, sie gibt sofort Traubenzucker + Cola Hypo ohne Symptome	7 BE Cola, Traubenzucker	39 mg/dl[1]	30 min
201	CGM	Baseline	43 mg/dl	Ehefrau fordert Patient zum BZ-Test auf und verabreicht Cola + Traubenzucker ohne Symptome	5 BE Cola, Traubenzucker	39 mg/dl[1]	45 min
201	CGM	Baseline	58 mg/dl	Ehefrau fordert zum BZ-Test auf, verabreicht Cola ohne Symptome	3 BE Cola	76 mg/dl	-
201	CGM	Baseline	60 mg/dl	Ehefrau fordert zum BZ-Test auf, sie verabreicht Traubenzucker + Cola ohne Symptome	4 BE Traubenzucker	62 mg/dl	-
201	CGM	Baseline	40 mg/dl	Ehefrau bemerkt Unterzuckerung und verabreicht Traubenzucker + Cola ohne Symptome	4 BE Cola, Traubenzucker	51 mg/dl	50 min
311	SMBG	Baseline	35 mg/dl	Im Konzert; eine anwesende Krankenschwester hat mit Süßem und später mit Traubenzucker geholfen	7 KE Kuchen, Cola	nicht verfügbar	nicht verfügbar
512	SMBG	Baseline	83 mg/dl	Mir wurde Traubenzucker + 0,33 ltr. Fanta verabreicht	4 BE Fanta, Weißbrot, Traubenzucker	39 mg/dl[1]	3:20 h
611	CGM	Baseline	56 mg/dl	Ehepartner hat Patientin Saft gebracht	1 BE Saft	48 mg/dl	15 min

Fortsetzung auf Seite 49

Tabelle 20 fortgesetzt

Teilnehmer	Gruppe	Phase	SMBG-Wert	Beschreibung (Teilnehmer/Arzt)	Hypo-KH	Niedrigster CGM-Wert	Dauer <55 mg/dl
808	CGM	Baseline	42 mg/dl	Unterstützung bei BZ-Messung; Versorgung mit Traubenzucker	1 BE Traubenzucker	72 mg/dl	-
808	CGM	Baseline	45 mg/dl	Nur Begleitung und Unterstützung bei Traubenzuckergabe	2 BE Muffin	55 mg/dl	-
1102	SMBG	Outcome	33 mg/dl	Nachbarin musste Traubensaft u. Traubenzucker reichen	3 BE Marmeladenbrot	39 mg/dl[1]	2:50 h
1102	SMBG	Outcome	32 mg/dl	Ehemann musste Traubensaft reichen	3 BE Traubensaft	40 mg/dl	55 min

[1]alle Werte unterhalb des Messbereiches des CGM-Systems werden als 39 mg/dl ausgegeben

3.6 Patientenbeispiele

Im Folgenden werden einzelne Studienteilnehmer bzw. Auszüge aus deren Therapiedokumentation vorgestellt, die bestimmte Aspekte der präsentierten Ergebnisse veranschaulichen.

3.6.1 Beispiel 1: CGM-Gruppe

Das erste Beispiel zeigt jeweils einen Tag aus beiden Studienphasen von einem Studienteilnehmer aus der CGM-Gruppe (Abbildung 20). Der Teilnehmer konnte durch die CGM-Nutzung die hypoglykämischen Ereignisse von 3 auf 1 Ereignis in einer Woche reduzieren. Dabei erhöhte er die Hypo-KH-Aufnahme von 1 pro Woche auf 3,6, gleichzeitig hob er die Eingriffsschwelle um 17 mg/dl an. Außerdem konnte der Teilnehmer seine Zeit im Zielbereich um 35% erhöhen und die mittlere Glukose um 50 mg/dl senken. Die grafische Aufarbeitung der Glukoseverläufe mit den Zusatzinformationen zu den Insulingaben und Mahlzeiten zeigt, dass am Beispieltag in der Baseline-Phase, als das CGM-System noch im verblindeten Modus genutzt wurde, das hypoglykämische Ereignis (gegen 13:30) erst bemerkt wurde, nachdem der Glukosespiegel zuvor bereits ca. 2 Stunden lang rasch sank. Zum Zeitpunkt der Blutglukosemessung war bereits ein Wert von 51 mg/dl erreicht. Reagiert wurde mit der Aufnahme von 20 g schnell-wirksamen Kohlenhydraten, außerdem fand sich im Tagebuch der Kommentar „Hypo? Nichts gemerkt“.

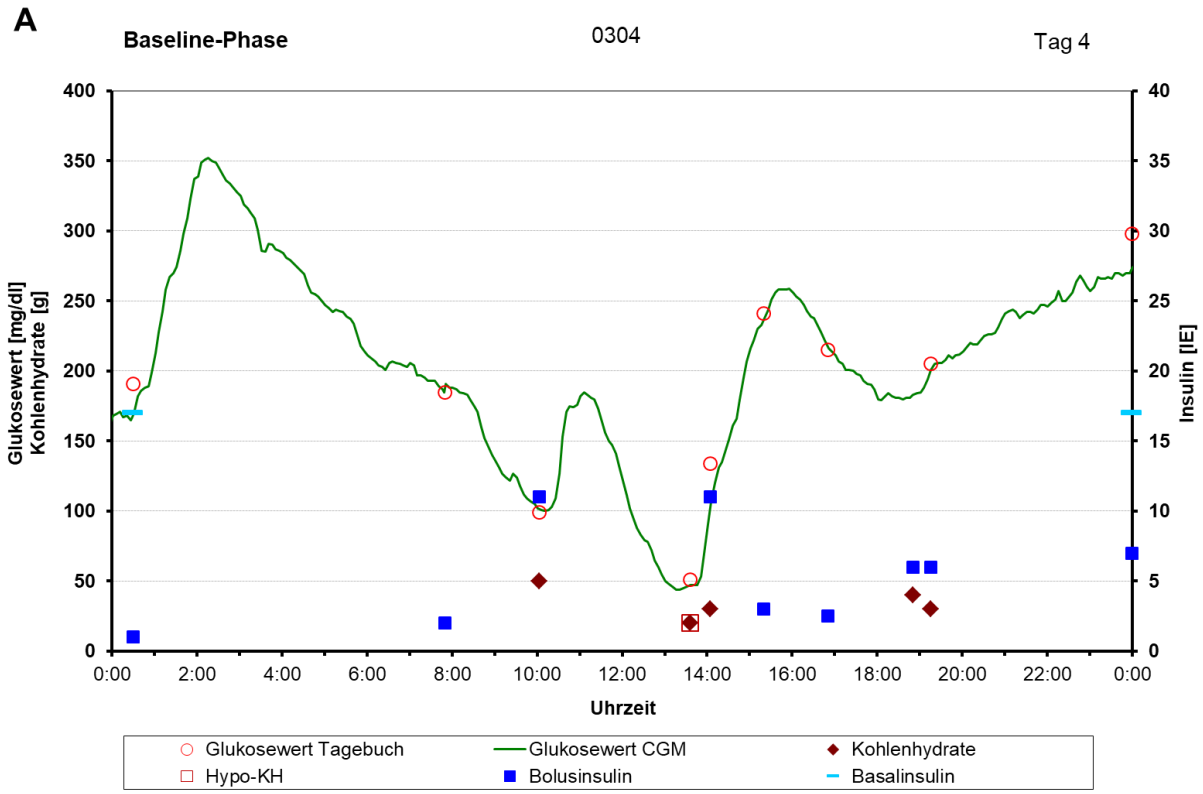


Abbildung 20 Beispieldaten von Teilnehmer 0304 (CGM-Gruppe)
Ein Tag in der Baseline-Phase (A) und ein Tag der Outcome-Phase (B)
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate)
Fortsetzung auf Seite 51

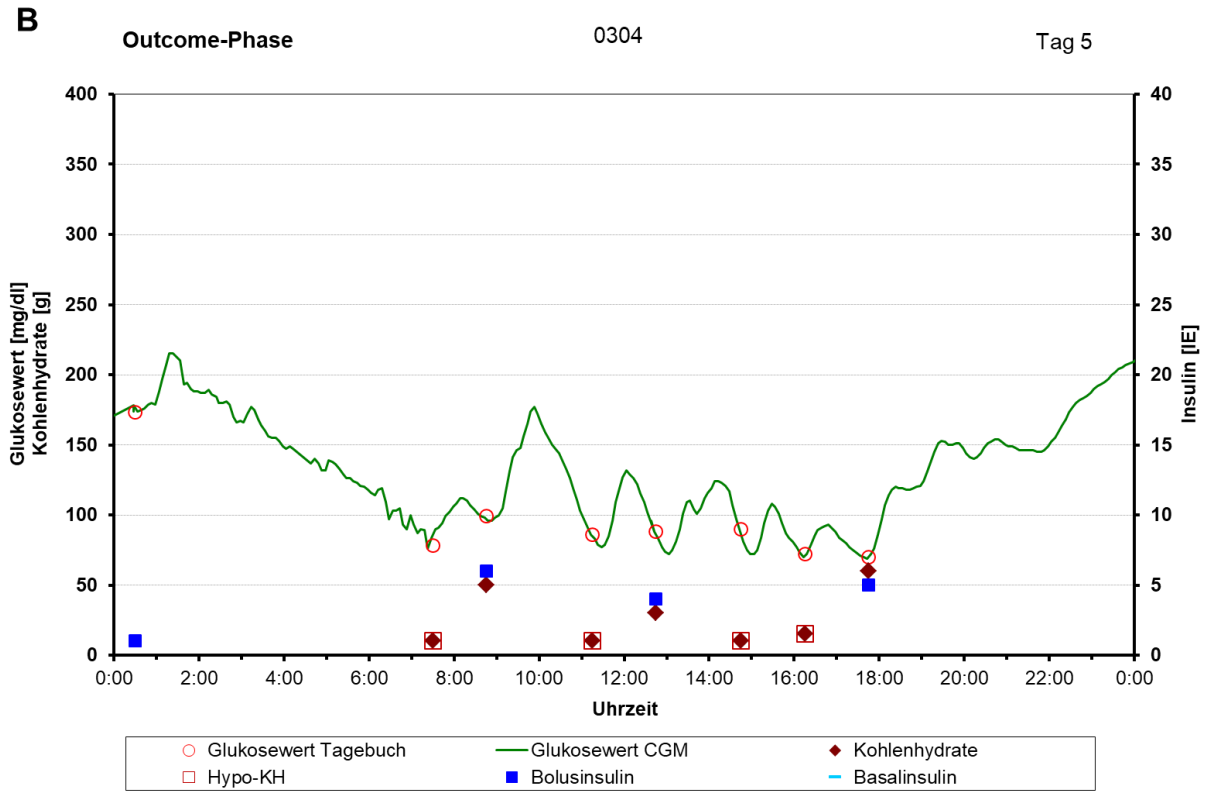


Abbildung 20 fortgesetzt

Am Beispieltag in der Outcome-Phase wurden insgesamt 4-mal Hypo-KH (jeweils 10-15 g Kohlenhydrate) verzehrt, jedoch jeweils bei höheren Glukosewerten (78-90 mg/dl) ohne hypoglykämisches Ereignis. Für zwei dieser Fälle (78 mg/dl und 72 mg/dl) wurde ein Alarm des CGM-Systems notiert.

3.6.2 Beispiel 2: SMBG-Gruppe

Beispiel 2 zeigt einen Teilnehmer aus der Kontrollgruppe, der in der Outcome-Phase nahezu jede Nacht eine unbemerkte Hypoglykämie erfuhr, während tagsüber die mittlere Glukose vergleichsweise hoch lag (Abbildung 21). Dieser Teilnehmer hatte in den 7 Tagen trotz 4 hypoglykämischer Ereignisse lediglich insgesamt 2-mal Hypo-KH konsumiert, die Eingriffsschwelle lag bei 68 mg/dl. Der HbA1c-Wert war 7,2%, bei einer TbR von 10%.

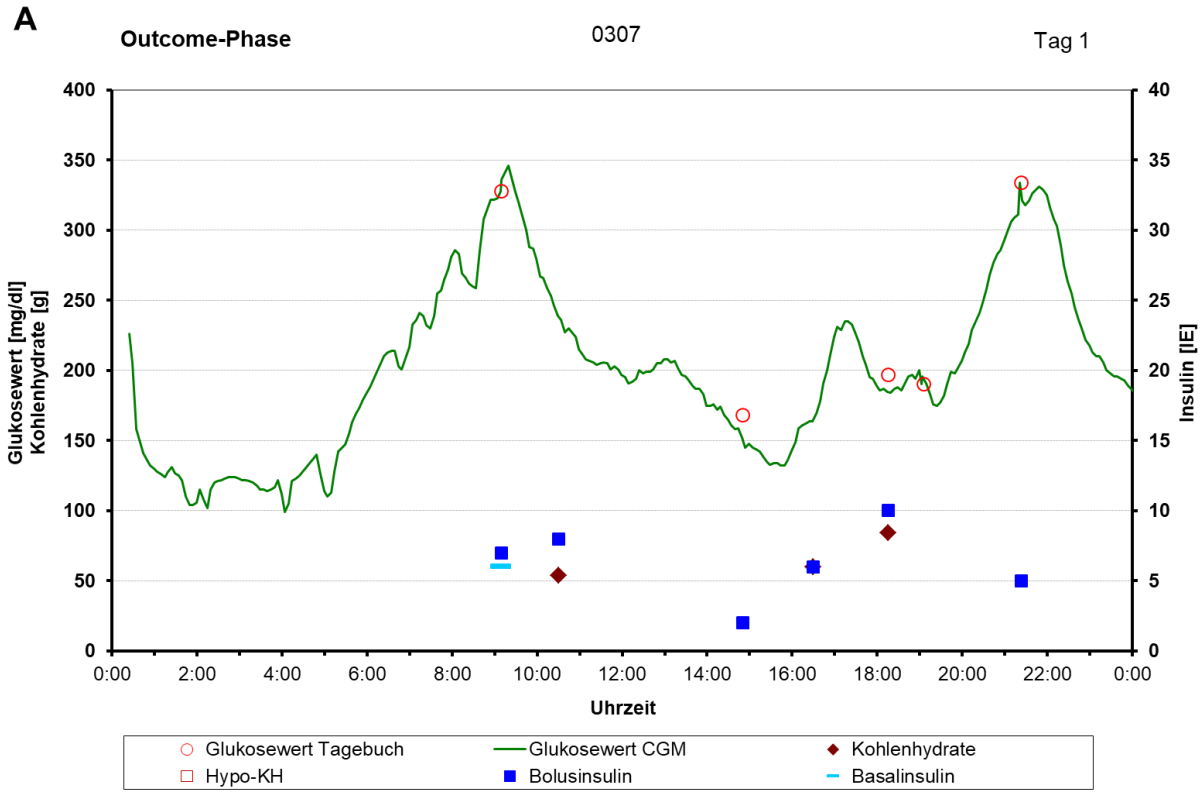


Abbildung 21 Beispieldaten von Teilnehmer 0307 (SMBG-Gruppe)
Alle 7 Tage (A bis G) der Outcome-Phase
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate)
Fortsetzung auf Seiten 53-55

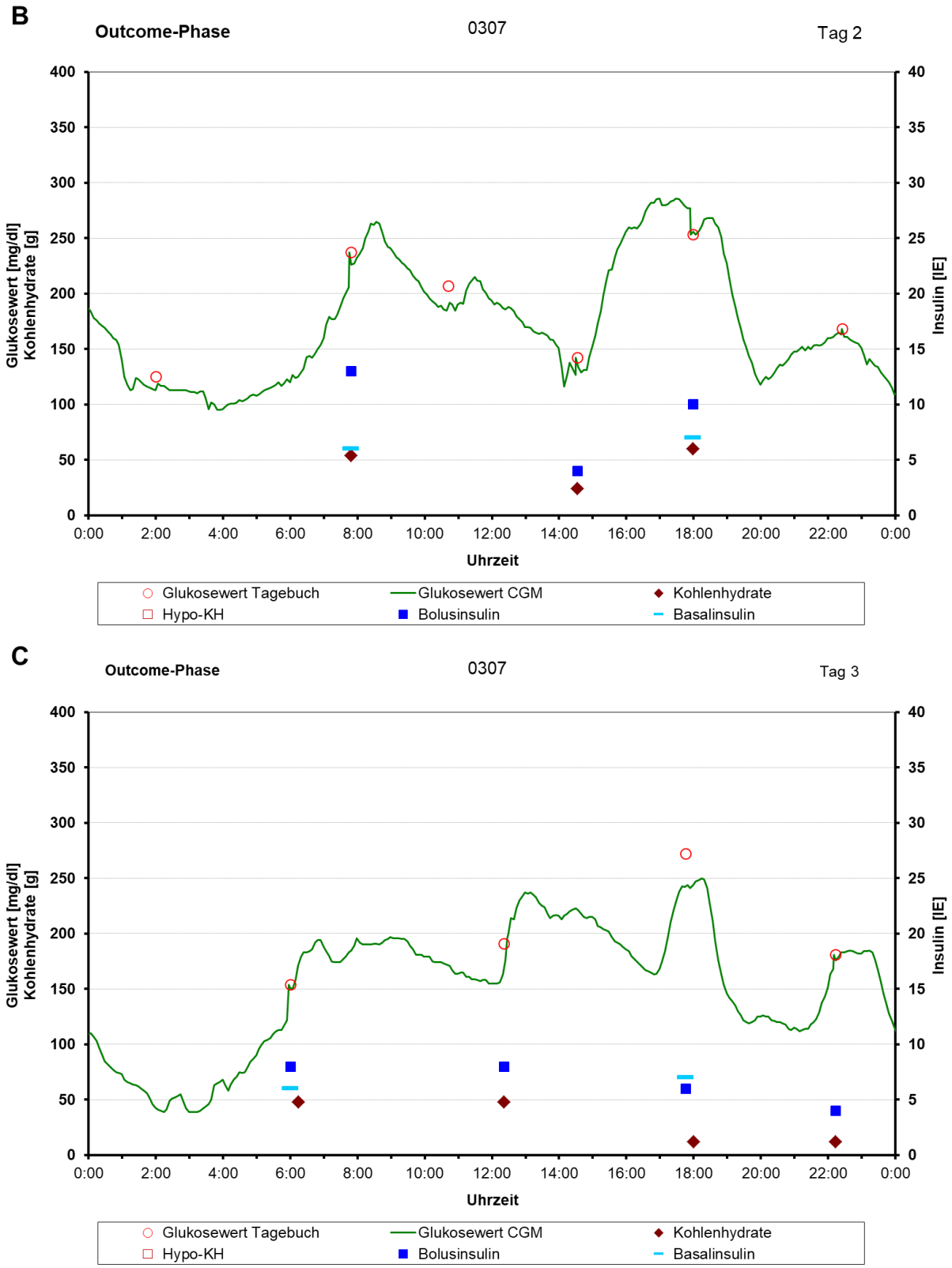


Abbildung 21 fortgesetzt

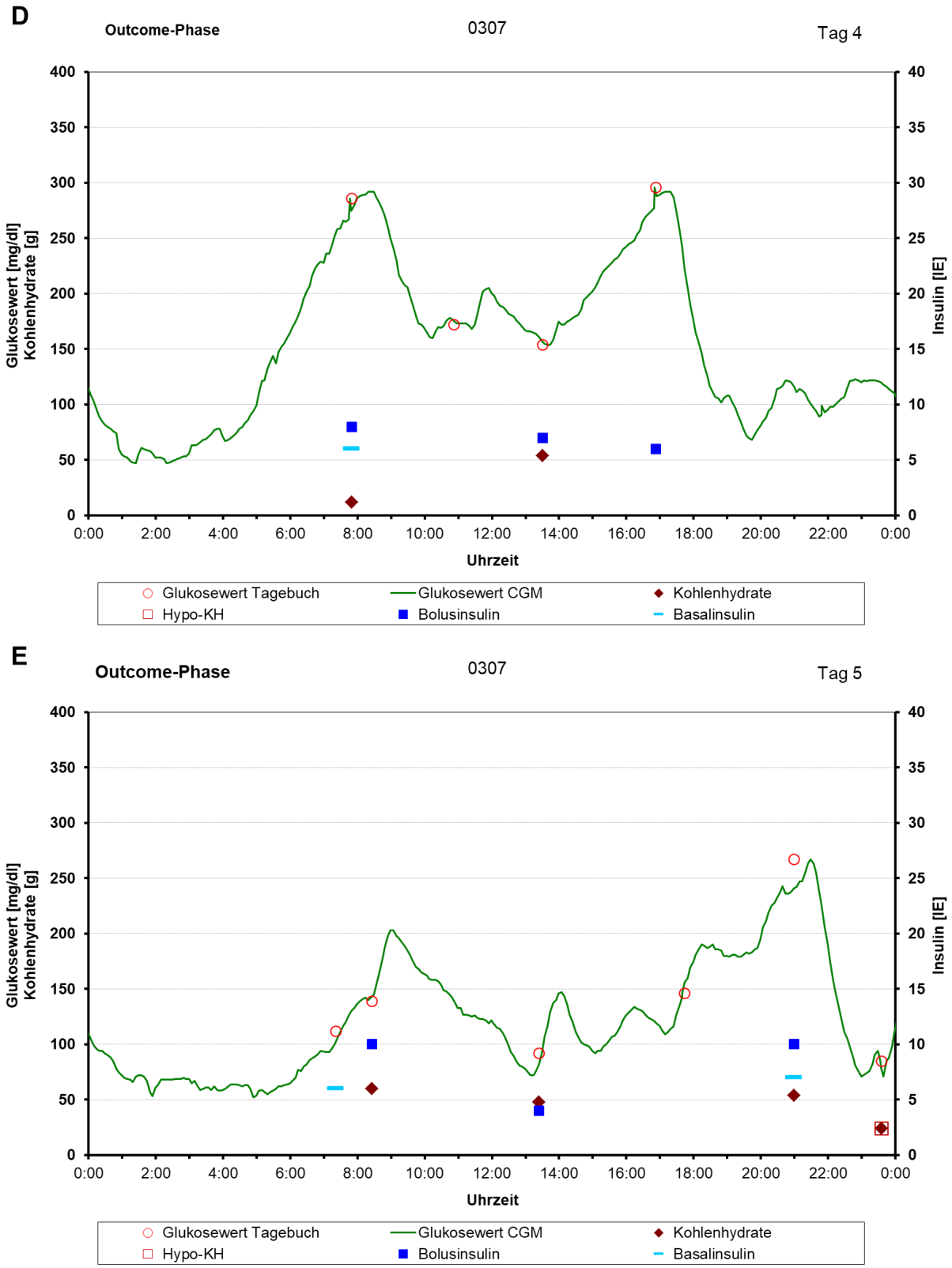
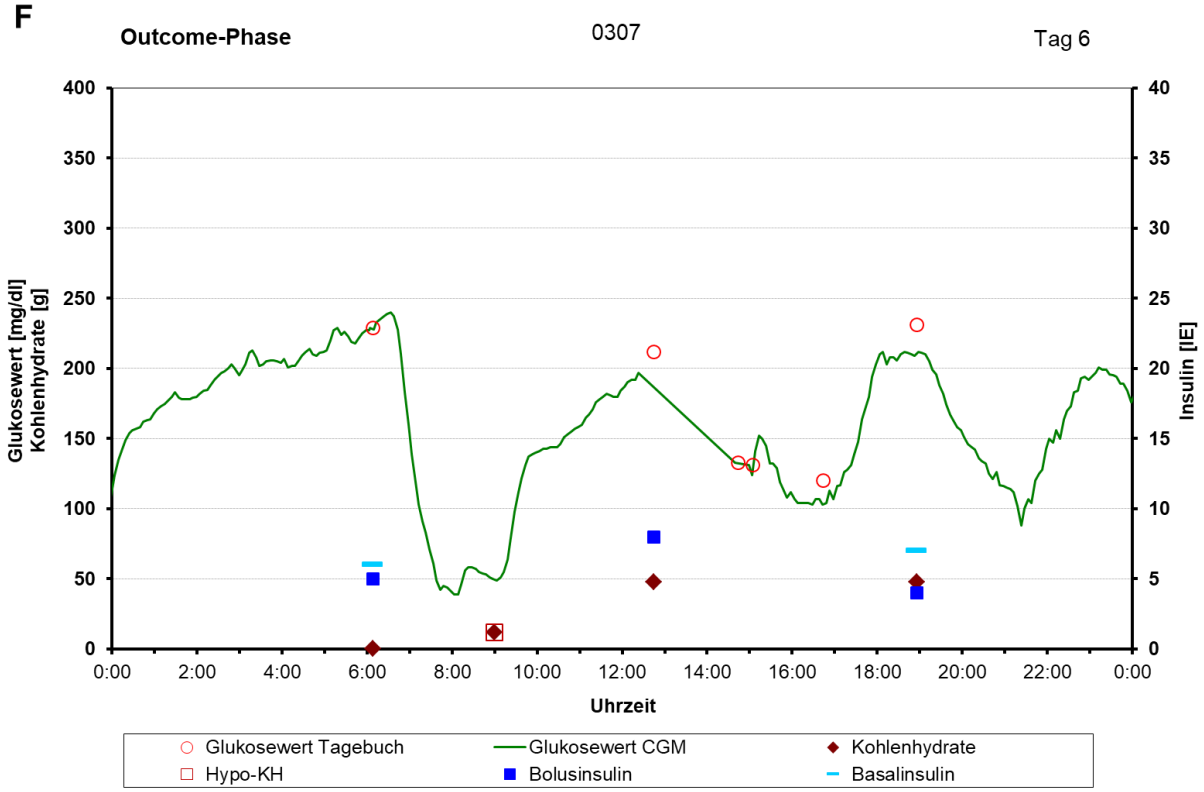


Abbildung 21 fortgesetzt

F



G

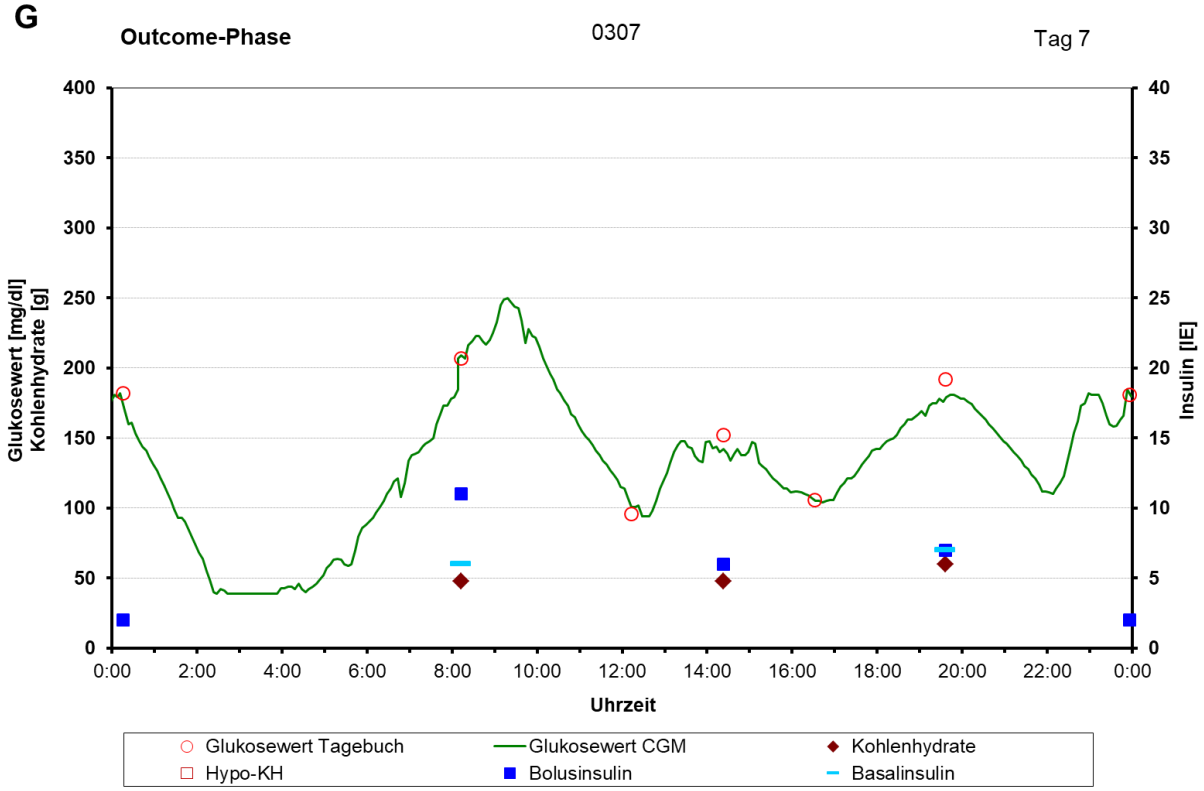


Abbildung 21 fortgesetzt

3.6.3 Beispiel 3: Fehlerquellen der kontinuierlichen Glukosemessung

Beispiel 3 zeigt eine der technischen Fehlerquellen bei der CGM-Nutzung. Der Teilnehmer wurde mehrfach in der Nacht wach. Um 2:45 dokumentierte er „CGM meldet Unterzucker aber ohne Wert, kein Hypo-Gefühl“, trank aber dennoch ein Glas Orangensaft (1,35 KE). In der CGM-Kurve ist zu erkennen, dass offensichtlich ein Messartefakt vorlag, der Teilnehmer z. B. auf dem Sensor lag. Dies bestätigt auch die Blutzuckerkontrolle mittels SMBG 4 Minuten später, die einen Wert von 136 mg/dl lieferte. Um 2:49 wurde das CGM-System dann, nach Aufforderung, mit einem Wert von 139 kalibriert. Um 5:05 wurde der Teilnehmer erneut wach, stellte eine deutliche Abweichung zwischen CGM- (230 mg/dl) und SMBG-Werten (168 mg/dl) fest und korrigierte deshalb eher zurückhaltend mit nur 0,5 IE Insulin.

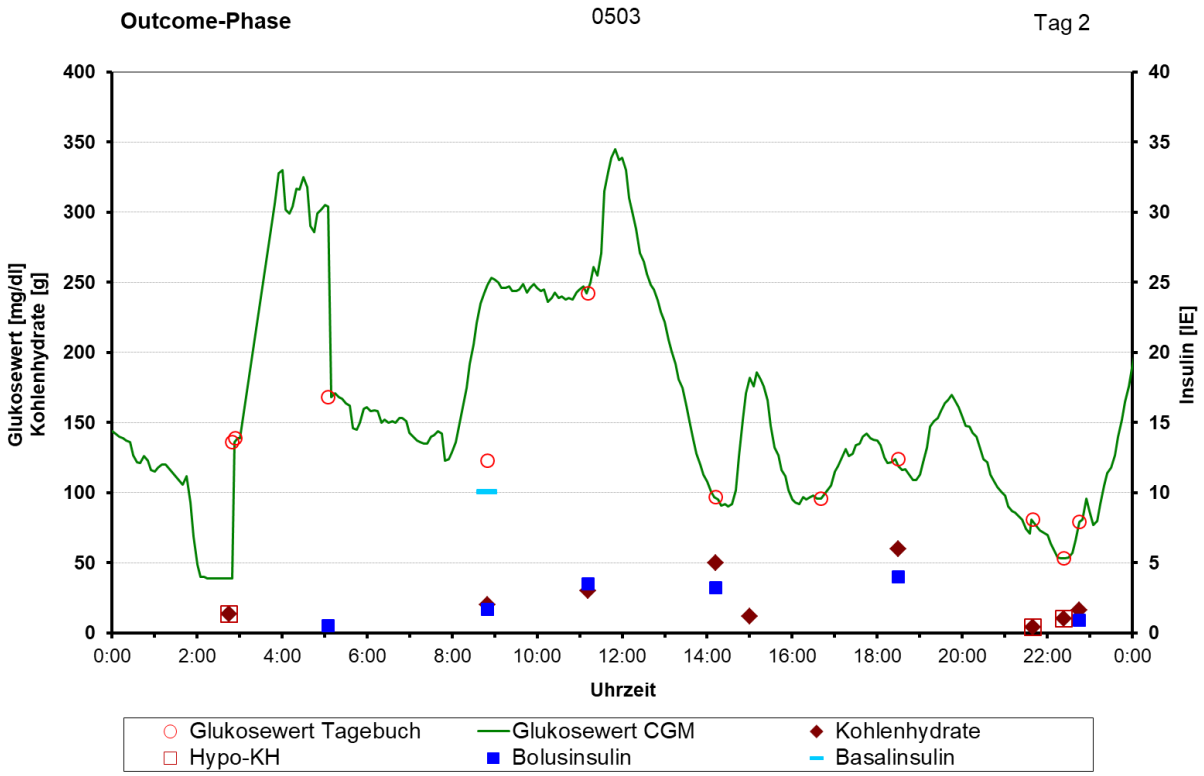


Abbildung 22 Beispieldaten von Teilnehmer 0503 (CGM-Gruppe)
Ein Tag in der Outcome-Phase
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate)

3.6.4 Beispiel 4: Schwere Hypoglykämien

Im vierten Beispiel werden die drei schweren Hypoglykämien an drei aufeinanderfolgenden Tagen eines Teilnehmers in der Baseline-Phase betrachtet (siehe auch Tabelle 20). Der Teilnehmer zeigte generell sehr große Glukoseschwankungen (VK von 51%), die schweren Hypoglykämien traten in allen Fällen in Folge eines raschen Blutzuckerabfalls nach der Korrektur von sehr hohen Werten auf. In der Outcome-Phase mit CGM-Nutzung erlitt der Teilnehmer keine weiteren schweren Hypoglykämien. Trotz 0,7 Hypo-KH-Aufnahmen mehr pro Tag und Anhebung der Eingriffsschwelle um 27 mg/dl, wurde jedoch keine Reduktion an hypoglykämischen Ereignissen beobachtet. Durch eine deutliche Erhöhung des Korrekturfaktors (laut Fragebogen von 30 mg/dl/IE auf 50 mg/dl/IE), wurde die tägliche Insulindosis um fast 35 IE gesenkt und der VK der Glukosewerte auf 35% reduziert.

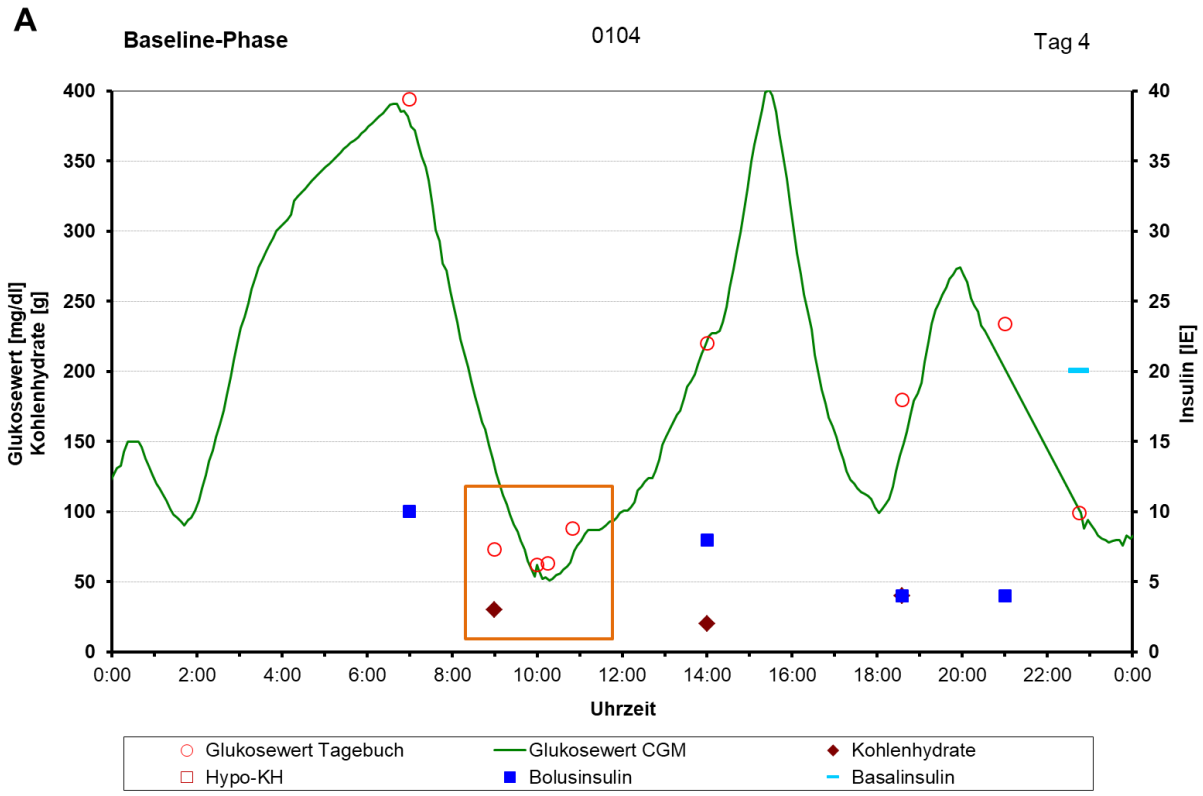


Abbildung 23 Beispieldaten von Teilnehmer 0104 (CGM-Gruppe)
Drei Tage (A bis C) mit schweren Hypoglykämien (oranger Kasten) in der Baseline-Phase
Der Messbereich des CGM-Systems endet bei 400 mg/dl
(CGM: kontinuierliche Glukosemessung; Hypo-KH: Hypoglykämie-Kohlenhydrate; SMBG: Blutglukoseselbstmessung)
Fortsetzung auf Seite 58

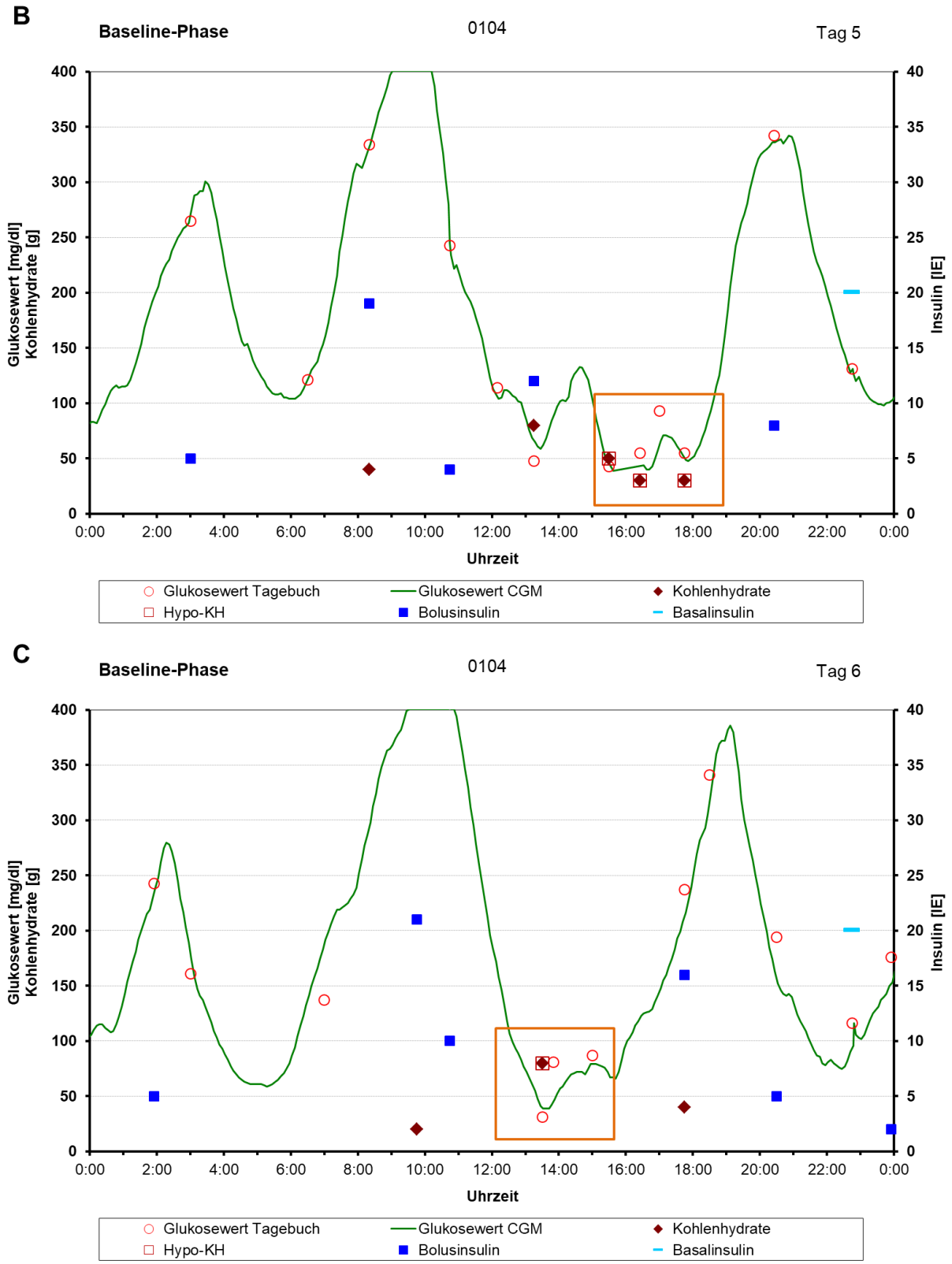


Abbildung 23 fortgesetzt

4 Diskussion

Die HypoDE-Studie konnte zeigen, dass die Nutzung von CGM positive Effekte für Menschen mit Typ-1-Diabetes mit erhöhtem Hypoglykämierisiko hat [37]. Nach sechsmonatiger Nutzung konnte das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit SMBG deutlich reduziert werden. In dieser Arbeit wurde anhand der Analyse von Tagebüchern untersucht, inwiefern die Anwender ihre Therapie unter CGM veränderten. Ziel war es, mögliche Mechanismen zu identifizieren, die die gezeigten Verbesserungen erklären.
Obwohl das Führen der Tagebücher für die Teilnehmer mit zusätzlichem Aufwand verbunden war, konnte eine sehr hohe Rücklaufquote verzeichnet werden: 96% derjenigen die die HypoDE Studie abschlossen, führten auch während der relevanten Phasen jeweils für eine Woche Tagebuch. Auch die Adhärenz hinsichtlich der CGM-Nutzung war sehr gut, so waren ausreichend CGM-Daten für die Auswertung verfügbar. Um zu bestätigen, dass sowohl die Teilnehmer, also auch der Zeitraum der Tagebucherfassung repräsentativ für die HypoDE-Studie, und damit ihre Ergebnisse, waren, wurde anhand des vorliegenden Datensatzes der primäre Endpunkt der HypoDE-Studie erneut berechnet. In den jeweils 7 Tagen, in denen Tagebuch geführt wurde, waren Anzahl und Reduktion hypoglykämischer Ereignisse relativ gesehen vergleichbar zu den HypoDE-Ergebnissen aus den 4-wöchigen Beobachtungsphasen [37]. Entsprechend konnte davon ausgegangen werden, dass der Zeitraum und die Teilnehmer für die Therapiedaten-Auswertung repräsentativ für die HypoDE-Studie, und somit prinzipiell für eine mechanistische Analyse geeignet waren.

Die erste Auswirkung der CGM-Nutzung zeigte sich in einer Reduktion der täglich durchgeführten Blutzuckermessungen. Da es sich in der Studienpopulation um Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko handelte, war die anfängliche Anzahl an Messungen vergleichsweise hoch, sogar noch über den Vorgaben aus dem Studienprotokoll. Durch die kontinuierliche Bereitstellung von Glukosewerten und die Alarmfunktion des Systems konnten die Teilnehmer der CGM-Gruppe auf etwa die Hälfte der Blutzuckermessungen verzichten. Allerdings war auch die verbleibende Anzahl von zwischen 3 und 4 Messungen pro Tag noch höher als zu erwarten gewesen wäre. In der Praxis und auch in anderen CGM-Studien wird oft beobachtet, dass fast vollständig auf Blutzuckermessungen verzichtet wird, sobald ein CGM-System verwendet wird [53, 54]. Zumindest für die Kalibration sind bei dem in dieser Studie verwendeten CGM-System noch 2 Messungen pro Tag notwendig. Diese erfolgt häufig vor der Mahlzeit, da die Glukosewerte hier meist stabil sind, und kann somit auch bei der Insulindosierung berücksichtigt werden. Außerdem wird, trotz der Zweckbestimmung vieler CGM-Systeme als Ersatz für Blutzuckermessungen, in bestimmten Situationen empfohlen, zusätzlich Blutzuckermessungen durchzuführen. Für das Dexcom-G5^{TM}-System ist das beispielsweise der Fall wenn keine Werte angezeigt werden oder die ausgegebenen Werte nicht mit den erwarteten Werten oder möglichen Symptomen übereinstimmen.
Die deutlichsten Effekte der CGM-Nutzung zeigten sich erwartungsgemäß in der Reduktion hypoglykämischer Ereignisse, hinsichtlich des HbA1c gab es keine Verbesserung. Allerdings handelte es sich bei den Studienteilnehmern um Patienten mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko, ansonsten waren diese gut eingestellt und lagen mit dem mittleren HbA1c-Wert im von den Leitlinien empfohlenen Zielbereich von ≤7,5% [3]. Entsprechend war hier das primäre Therapieziel die Vermeidung von Hypoglykämien und es gab wenig Verbesserungspotential beim HbA1c-Wert. Mit der Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen wurden generell niedrige Glukosewerte und die TbR reduziert, jedoch nicht auf Kosten von vermehrt höheren Werten. Dies bestätigt auch die beobachtete Reduktion in der Glukosevariabilität. Die im internationalen Konsensus vorgeschlagenen klinischen Ziele einer

TiR von >70%, einer TbR <4% und einer TaR<25% [22] konnten jedoch trotz CGM-Nutzung nicht erreicht werden.

Einleitend wurden als Elemente der Diabetestherapie die Insulintherapie, Ernährung, Glukoseselbstkontrolle sowie Schulung und psychosoziale Betreuung genannt. Da es sich bei der Intervention in dieser Studie um die Glukoseselbstmessung handelte, und Schulung (mit Ausnahme der GCM-spezifischen Schulung) und psychosoziale Betreuung in beiden Studiengruppen vergleichbar waren, lag der Fokus für die mechanistische Analyse auf der Insulintherapie sowie der Ernährung.
Eine naheliegende Maßnahme zur Reduktion von Hypoglykämien wäre die Reduktion der Insulindosis. Je nachdem, ob die Hypoglykämien eher nachts oder aber nach Mahlzeiten auftreten, könnte entweder das Basalinsulin reduziert werden, oder weniger Insulin zu den Mahlzeiten gespritzt, also der Kohlenhydratfaktor verringert werden. Dazu wäre die retrospektive Bewertung der CGM-Daten, insbesondere das Ambulante Glukoseprofil, durch den geschulten Arzt hilfreich [55].
Aus den Tagebuchdaten zeigt sich jedoch, dass an der Insulintherapie keine prinzipiellen Änderungen vorgenommen wurden. Dies betrifft sowohl die Tagesgesamtdosis, die Aufteilung der Tagesdosis in Basal- und Bolusinsulin als auch die Verteilung des Insulins im Tagesverlauf. Auch wenn ein Teil der Teilnehmer das Insulinpräparat im Studienverlauf gewechselt hat, so wird dies nicht als Therapieänderung interpretiert, zumal die Gründe für den Wechsel nicht dokumentiert wurden. Mögliche, studienunabhängige Gründe sind beispielsweise der vorübergehende Rückzug von Tresiba® (Insulin degludec) vom Markt [56], die Markteinführung von Abasaglar® (Insulin glargin) [57] oder Arzneimittel-Rabattverträge. Da sich besonders bei Basalinsulin die Präparate in ihrem Wirkprofil unterscheiden, was sich in dieser Studie auch an den Dosierungen gezeigt hat, wurde dies in der Auswertung berücksichtigt und die Teilnehmer mit verschiedenen Präparaten aus allen relevanten Berechnungen ausgeschlossen. Nichtsdestotrotz führte die CGM-Nutzung in dieser Studie nicht zu Anpassungen in der Insulintherapie.
Da die Teilnehmer alle eine MDI-Therapie anwendeten, die weniger flexibel als die Insulinpumpentherapie ist, gab es hier für die Teilnehmer vergleichsweise wenig Spielraum im Selbstmanagement. Auch kann über eine Spritze oder Pen abgegebenes Insulin nicht so fein dosiert werden wie beispielweise über eine Insulinpumpe; meist sind nur 0,5-IE-Schritte möglich.
Grundlegende Änderungen an der Insulindosierung sollten sich aus der Besprechung der Daten mit dem behandelnden Arzt ergeben. Variationen im Timing der Insulingaben oder Anpassungen in den Korrekturfaktoren, die sich aus den jeweils spezifischen Situationen ergeben, obliegen eher dem Patienten. So wurde in einer Umfrage gezeigt, dass obwohl die Patienten feste Faktoren für ihre Insulindosierung haben, sie ihr Insulin meist nach Gefühl oder Erfahrung dosieren [58]. Das zeigte sich auch in der aktuellen Analyse der Korrekturfaktoren. Diese variierten auch innerhalb individueller Teilnehmer stark.

Ähnlich wie bei der Insulintherapie wurden hinsichtlich der Ernährung keine generellen Anpassungen gemacht. Interessanterweise wurden hier eher in der Kontrollgruppe Änderungen beobachtet, z. B. eine Reduktion in der Anzahl der täglichen Mahlzeiten. In der CGM-Gruppe blieb diese Anzahl gleich, jedoch konnte hier eine Verschiebung beobachtet werden, sodass häufiger auch nachts Kohlenhydrate konsumiert wurden. An der Summe der verzehrten Kohlenhydrate wurden keine Anpassungen beobachtet, allerdings handelt es sich hier um Patienten-Schätzungen, d. h. eventuelle Effekte der CGM-Nutzung auf die Schätzgenauigkeit im Sinne eines Lerneffektes, können nicht ausgeschlossen werden. Die Zusammensetzung der

Mahlzeiten konnte aus der Patientendokumentation nicht systematisch ermittelt bzw. quantifiziert werden, da lediglich für die Kohlenhydratmenge eine Schätzung erfolgte und die Beschreibung der Mahlzeit im Freitext erfolgte. So kann nicht bewertet werden, ob beispielsweise eher Lebensmittel mit niedrigerem glykämischem Index, und damit einer weniger starken Wirkung auf den Blutzucker, bevorzugt wurden. Dies wäre eine mögliche Reaktion, wenn die Patienten durch CGM detailliert sehen können, welche Glukoseverläufe durch verschiedene Mahlzeiten hervorgerufen werden. Durch SMBG wird die Zeit kurz nach der Mahlzeit normalerweise nicht abgedeckt, so entfällt hier diese Rückmeldung.
Eine weitere Möglichkeit, auf die postprandialen Glukoseverläufe zu reagieren, ist die Verwendung eines Spritz-Ess-Abstandes. Generell wird empfohlen, je nach verwendetem Insulin, bereits bis zu 15 Minuten vor Mahlzeitenbeginn das Insulin zu spritzen [3]. Dies wurde allerdings nur von wenigen Studienteilnehmern so umgesetzt. Während der CGM-Nutzung wurde dieser Anteil erhöht, und auch die Dauer des Abstandes nahm zu. Angesichts der Hypoglykämie-Problematik der Studienteilnehmer ist es jedoch verständlich, dass diese hier eher zurückhaltend agierten, da ein zu großer Spritz-Ess-Abstand die Gefahr einer Hypoglykämie noch vor dem Essen oder direkt im Anschluss erhöht. Dazu kommt, dass die Auswertung der Spritz-Ess-Abstände anhand der Angaben im Fragebogen erfolgte, da sie nicht zuverlässig genug aus Tagebüchern berechnet werden konnten. Die Ergebnisse geben also nicht die tatsächlich, und vermutlich meist spontan, genutzten Spritz-Ess-Abstände wieder, sondern eher die Richtwerte der Teilnehmer. Die zur Mahlzeiteninsulindosierung genutzten Faktoren waren im Vergleich zu den Korrekturfaktoren sehr konstant innerhalb der einzelnen Teilnehmer. Diese wurden auch durch die CGM-Nutzung nicht wesentlich verändert.

Da an der Mahlzeiten- bzw. Kohlenhydrataufnahme generell keine bedeutenden Anpassungen beobachtet wurden, wurde in einer weiteren Auswertung speziell auf den Umgang mit Hypoglykämien eingegangen. Sofern der Patient noch selbst agieren kann, sollen zur Behandlung einer Hypoglykämie schnellstmöglich schnellwirksame Kohlenhydrate konsumiert werden. Empfohlen werden 15-20 g Kohlenhydrate bei einer milden Hypoglykämie und 30 g Kohlehydrate bei einer schweren Hypoglykämie [3, 8], besonders geeignet sind entweder Traubenzuckerpräparate oder flüssige Kohlenhydratquellen. Die Studienteilnehmer machten davon nahezu täglich Gebrauch, diejenigen in der SMBG-Gruppe sogar noch öfter. Diese hatten jedoch auch bereits zu Beginn mehr hypoglykämische Ereignisse als die CGM-Gruppe. Dabei ist zu beachten, dass die Randomisierung in die Studiengruppen erst nach der Baseline-Phase stattfand; hinsichtlich der demografischen und therapierelevanten Daten waren die beiden Studiengruppen vergleichbar.
Eines der Hauptresultate dieser Arbeit war die signifikante Erhöhung der Frequenz an Hypo-KH-Einnahmen in der CGM-Gruppe. Durch diese lässt sich auch die bereits beschriebene Zunahme an nächtlichen Mahlzeiten erklären, da besonders nachts vermehrt Hypo-KH konsumiert wurden.
Da bereits in der Baseline-Phase etwa 3-mal häufiger Hypo-KH konsumiert wurden als hypoglykämische Ereignisse auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass ein großer Teil eher präventiv als kurativ eingesetzt wurde. So erfolgte ein Viertel der Einnahmen in der Baseline-Phase in beiden Gruppen bei Glukosewerten unter 55 mg/dl, etwa die Hälfte bei Glukosewerten unter 70 mg/dl. Da die meisten Studienteilnehmer eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung hatten und entsprechend keine oder erst sehr spät Symptome einer drohenden oder gar bestehenden Hypoglykämie zeigten, war es für sie besonders schwierig, präventiv aktiv zu werden wenn sie nicht zufällig gerade eine Messung durchführten. Deshalb erscheint es auch nicht unbedingt auffällig, dass die Anzahl an Hypo-KH-Einnahmen in der SMBG-Gruppe zur Outcome-Phase hin reduziert wurde. Hier wurde die CGM-

Gruppe deutlich aktiver und steigerte die Frequenz der Hypo-KH-Einnahmen. Angesichts der gleichzeitig reduzierten Anzahl an hypoglykämischen Ereignissen wird ersichtlich, dass hier die Reaktion noch weiter in Richtung Prävention verschoben wurde. Entsprechend war es vor allem die Anzahl der Einnahmen bei Glukosewerten über 70 mg/dl, die deutlich zunahm und so waren auch weniger Interventionen bei Werten <55 mg/dl notwendig. Hieraus wird deutlich, dass die zusätzlichen Hypo-KH-Einnahmen unter CGM-Nutzung erfolgten, während die Glukosewerte noch im Zielbereich von 70-180 mg/dl lagen.
Durch die Ermittlung der individuellen Eingriffsschwelle konnte dies noch besser quantifiziert werden. Die mittlere Eingriffsschwelle lag in der Baseline-Phase bei etwa 70 mg/dl und wurde in der CGM-Gruppe auf nahezu 80 mg/dl angehoben. Das heißt, bei sinkenden Glukosewerten griffen die CGM-Nutzer bereits früher ein. Am deutlichsten waren die Unterschiede über Nacht. Allerdings kann auch in der SMBG-Gruppe nicht von einem Abwarten oder Verzögern der Hypo-KH-Aufnahme gesprochen werden, da wie bereits beschrieben, hier der Hauptausschlaggrund der (zufällige) Zeitpunkt der Blutzuckermessung ist. Bei der durchgehenden Verfügbarkeit aktueller Werte bei einem CGM-System ist entsprechend die Wahrscheinlichkeit höher, dass ein fallender Glukosespiegel rechtzeitig entdeckt wird.
Hinzu kommt die Alarmfunktion der Systeme, die besonders bei Patienten mit Hypoglykämieproblematik als besonders wertvoll angesehen wird. Die Alarme der CGM-Systeme konnten für diese Studie nicht aus den Geräten ausgelesen und somit auch nicht ausgewertet werden. Entsprechend kann nicht unterschieden werden, ob die Reaktionen der Studienteilnehmer tatsächlich grundlegende Verhaltensänderungen unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehender Informationen oder lediglich kurzfristige Reaktionen auf die Alarme waren. Mit Ausnahme des Alarms bei niedrigen Werten (<55 mg/dl) können die Alarmschwellen bei dem in der Studie eingesetzten System individuell eingestellt oder auch ausgeschaltet werden. Oft fühlen Anwender sich durch die Alarme auch gestört und ignorieren oder löschen sie ohne angemessene Konsequenzen daraus zu ziehen [59]. Meist liegt das an Fehlalarmen oder nicht sinnvoll eingestellten Warngrenzen. In Schulungen wird empfohlen, die Warnungen zunächst sehr reduziert zu halten und dann individuell in Rücksprache mit dem Diabetes-Team einzustellen [23]. Die Grenze für den nicht verstellbaren Hypoglykämie-Alarm des Dexcom G5^{TM}-Systems liegt bei 55 mg/dl, also der Grenze, die auch für die Definition der hypoglykämischen Ereignisse in der HypoDE-Studie genutzt wurde. Unter der Annahme, dass eine Einnahme von schnellwirksamen Kohlenhydraten nur verzögert zu einer Erhöhung der Glukosewerte führt, kann davon ausgegangen werden, dass dieser Alarm allein hypoglykämische Ereignisse (<55 mg/dl) nicht verhindern, sondern lediglich verkürzen konnte. Vermutlich haben also die meisten Studienteilnehmer die Alarmgrenzen auf Werte in der Nähe der aus den Tagebuchdaten ermittelten Eingriffsschwelle eingestellt, dafür sprechen auch die vermehrten nächtlichen Hypo-KH-Einnahmen.
Während die Frequenz an Hypo-KH-Einnahmen stieg, blieb die Gesamtmenge an dafür konsumierten Kohlenhydraten nahezu unverändert. Folglich wurden jeweils weniger Kohlenhydrate, also geringere Portionsgrößen, verzehrt. Dies kann daran liegen, dass die Glukosewerte jeweils höher waren. Eine andere naheliegende Möglichkeit ist jedoch auch das direkte Feedback des CGM-Systems, das anzeigt, wie schnell und wie hoch die Glukosewerte je nach Kohlenhydratmenge steigen. Wenn die Teilnehmer sich ihre Glukosekurven retrospektiv angesehen haben, wird ihnen aufgefallen sein, dass es bei der Aufnahme großer Mengen schnellwirksamer Kohlenhydrate zu extremen Ausschlägen kommt, die dann eventuell später wieder mit Insulin korrigiert werden müssen. Durch kleinere, jedoch zeitliche besser abgestimmte Portionen, wie auch am ersten Patientenbeispiel zu sehen, konnten in der CGM-Gruppe Hypoglykämien, und besonders auch schwere Hypoglykämien, vermieden werden, ohne mehr Kohlenhydrate konsumieren zu müssen.

Die vorliegenden Ergebnisse können aufgrund methodischer Limitationen in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sein. Da die HypoDE-Studie nicht auf die hier präsentierten Endpunkte ausgelegt war, sondern auf den primären HypoDE-Endpunkt, wird die Fallzahl in einigen Auswertungen nicht hoch genug gewesen sein, um signifikante Ergebnisse hervorzubringen. Fehlende Signifikanz bedeutet hier also nicht zwingend, dass es keine Änderungen bzw. Unterschiede gab. Außerdem wurden alle Daten durch die Patienten selbst dokumentiert. Hierbei kann es zu Abweichungen von der tatsächlichen Therapie kommen und die Daten können im Nachhinein nicht mehr verifiziert werden. Besonders bei Fragestellungen wie dem Spritz-Ess-Abstand, war die Auflösung der Aufzeichnungen bzw. der angegebenen Uhrzeiten meist nicht genau genug, um diesen Parameter sinnvoll zu berechnen. In diesen Fällen wäre eine elektronische Aufzeichnung oder automatische Erfassung wie beispielweise mit einem Smart-Pen von Vorteil gewesen.
Es ist auch davon auszugehen, dass die Tagebuchwoche nicht komplett repräsentativ für das normale Verhalten ist, da bereits die ausführliche Dokumentation der Therapie eine Art Intervention darstellt. Die Plausibilisierung der vorliegenden Daten mit den Ergebnissen der gesamten HypoDE-Studie deutet allerdings darauf hin, dass dieser Einfluss in diesem Fall eher vernachlässigbar war.
Um CGM-Daten sinnvoll auswerten zu können, wird eine Tragezeit von mindestens 14 Tagen empfohlen [22]. Die vorliegende Auswertung basiert auf jeweils 7 Tagen, jedoch können auch in diesem Fall die Ergebnisse als aussagekräftig angesehen werden, da relevante Parameter mit den Ergebnissen von HypoDE übereinstimmten.

In anderen randomisierten kontrollierten Studien, die CGM als Intervention nutzten, wurden die Therapieanpassungen entweder nicht systematisch erfasst, oder die Ergebnisse wurden nicht berichtet. In einer der frühen großen Studien zu den klinischen Vorteilen von CGM, der JDRF-CGM-Studie aus 2008, wurden keine Angaben zu Therapieanpassungen gemacht [36]. Ebenso in zwei Studien, die die Effektivität von CGM zwischen MDI und CSII verglichen [60, 61] und einer Studie zur sensorunterstützten Pumpentherapie [16].
Battelino et al. werteten 2012 in einer randomisierten Crossover-Studie mit CGM in CSII-Nutzern die ausgelesenen Pumpendaten aus und zeigten so, dass während der CGM-Nutzung signifikant mehr Insulinboli pro Tag (6.8 ± 2.5 im Vergleich zu 5.8 ± 1.9) abgegeben wurden, während die tägliche Gesamtdosis unverändert blieb [15]. Zusätzlich wurden vermehrt die temporäre Basalratenfunktion und der integrierte Bolusrechner genutzt. Diese Funktionen sind typisch für die Insulinpumpentherapie und kennzeichnen ihre Flexibilität. In der vorliegenden Teilnehmergruppe mit MDI wären solche Anpassungen nicht möglich gewesen und auch die Anzahl an Boli war hier mit etwa 4 pro Tag bereits zu Beginn geringer. Bei MDI bedeutet jeder zusätzliche oder aufgeteilte Bolus eine zusätzliche Injektion und so ist entsprechend die Hürde größer. Nichtsdestotrotz konnten Vergleichsstudien zeigen, dass Patieten mit MDI ähnlich von CGM profitieren wie Patienten mit CSII [60, 61].
In einer eher kleineren Studie mit Teilnehmern mit MDI oder CSII wurde keine Änderung in der täglichen Insulindosis durch die CGM-Nutzung berichtet [62]. Eine große Studie in MDI-Patienten berichtete eine signifikante, wenn auch sehr geringe Reduktion des Tagesinsulindosis um 0,02 IE/kg [18]. Eine ähnliche Studie konnte keinerlei signifikante Änderungen in der Tagesinsulindosis, dem Verhältnis von Basal- zu Bolusinsulin oder der Anzahl an Bolusabgaben feststellen [17].
In die IN CONTROL-Studie wurden auch Teilnehmer mit einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung eingeschlossen, die Therapie jedoch nicht systematisch erfasst [35]. Befragungen nach der Studie ergaben allerdings, dass einige der Teilnehmer mit CGM

aktiver hinsichtlich Therapieanpassungen waren, andere jedoch eher passiver wurden, und sich auf die Alarme verließen [63]. Eine ähnliche Situation ist auch in der HypoDE-Studie möglich. Da hier aber keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, kann dazu keine Aussage getroffen werden.
In einer qualitativen Befragung von 100 rtCGM-Nutzern berichteten diese, die CGM-Daten zur Analyse von Mustern und den Auswirkung von Änderungen in ihrer Insulindosis zu nutzen, postprandiale Verläufe nachzuverfolgen und dadurch weniger Zwischenmahlzeiten zu sich zu nehmen und Dosierung und Timing der Bolusdosen zu optimieren [64].

Die bisher beschriebenen Studien setzten ein rtCGM-System ein, es gibt jedoch auch entsprechende Untersuchungen mit iscCGM-Systemen. Der Hauptunterschied zwischen den Systemen besteht vor allem in der Alarmfunktion, diese war für das einzig erhältliche iscCGM-System lange nicht verfügbar, und wurde erst 2019 mit dem Nachfolgemodell nachgerüstet [65]. Mit dem Nachfolgemodell liegen aktuell noch keine Studien zur klinischen Evidenz vor, in einer Studie mit dem Vorgängermodell wurden keine Unterschiede in den Anpassungen der täglichen Insulindosis oder dem Verhältnis von Basal- zu Bolusinsulin zwischen der CGM- und der SMBG-Gruppe berichtet [54]. Es ist davon auszugehen, dass in diesen Studien aufgrund fehlender Alarme andere Mechanismen den Verbesserungen in der glykämische Kontrolle zugrunde lagen als in der HypoDE-Studie. Allerdings wurden dort auch keine Teilnehmer mit einer Hypoglykämieproblematik, sondern eher schlecht eingestellte Teilnehmer eingeschlossen, für deren Therapie Alarme, oder zumindest der Alarm für niedrige Werte, weniger relevant waren.

Häufige niedrige Glukosewerte senken die Symptomschwelle und damit die Wahrnehmung wodurch wiederum Hypoglykämien begünstigt werden können [66]. Durch rtCGM-Nutzung kann dieser Kreis unterbrochen werden, indem die gestörte Wahrnehmung zunächst durch das System ausgeglichen wird [67, 68]. Bei angemessener Reaktion durch den Anwender können damit niedrige Glukosewerte vermieden oder zumindest reduziert werden und die eigene Wahrnehmung verbessert werden. Allerdings hat sich auch gezeigt, dass sich die positiven Effekte von CGM mit Entfernung des Systems schnell wieder zurückgehen. So wurden beispielsweise in der IN CONTROL-Studie, in der ein CGM-System in einem Crossover-Design nur phasenweise eingesetzt wurde, nach einem Washout von 12 Wochen wieder dieselben Werte wie vor der CGM-Nutzung erreicht [35]. Es ist also auch bei der HypoDE-Teilnehmergruppe eher davon auszugehen, dass die Anzahl an Hypoglykämien wieder steigt, sobald das CGM-System nicht mehr genutzt wird.
Die Tatsache dass keine generellen Therapieanpassungen vorgenommen wurden, spricht entweder dafür, dass kein Bedarf gesehen wurde, oder aber auch, dass die Möglichkeiten nicht voll genutzt oder ausgeschöpft wurden. Die Echtzeit-Nutzung durch den Patienten für situative Entscheidungen wurde durch die beobachteten Reaktionen belegt. Ob jedoch auch eine umfängliche retrospektive Analyse durch die Patienten und auch die Ärzte stattgefunden hat, ist unklar. Eine Befragung von 222 CGM-Nutzern in den USA hat ergeben, dass die meisten Patienten ihre Daten nicht oder nur kurz vor dem nächsten Arztbesuch herunterladen [69]. Beim Praxisbesuch würden die Daten meistens nicht immer oder nur sehr kurz besprochen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Prüfärzte angewiesen, die Daten zu prüfen und entsprechende Therapieempfehlungen auszusprechen. Dennoch wird davon ausgegangen, dass es noch Potential für weitere Therapieoptimierungen, wie beispielsweise eine Senkung der TaR, gab, das nicht genutzt wurde. Dies hätte beispielsweise durch weitere, zielgerichtete Schulung erreicht werden können. Generell ist Schulung im Zusammenhang mit CGM die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Therapie [70]. Dies gilt sowohl für Patienten als auch für medizinisches Fachpersonal und beschränkt sich nicht nur auf eine technische Einweisung

in das System. Diese ist durchaus auch von großer Bedeutung, denn nur wenn ein System ordnungsgemäß bedient wird, kann es verlässliche Werte anzeigen. Auch aus Patientenbeispiel 4 wird ersichtlich, dass es wichtig ist, sich der technischen Limitationen bewusst zu sein, und sich nicht blind auf das System zu verlassen. Darüber hinaus ist es essentiell, dass die Patienten wissen, wie sich die Gewebeglukose im Vergleich zum Blutzucker verhält und wie sie mit den CGM-Daten umzugehen haben. Dazu gehört beispielsweise die geschulte Einschätzung, wann sofort reagiert werden muss oder in welchen Fällen lieber abgewartet werden sollte und auch wie die Alarme sinnvoll eingestellt und genutzt werden [71]. Ebenso muss das behandelnde Fachpersonal wissen, wie es aus den retrospektiven Daten strukturiert angemessene Schritte ableiten kann.

Es gibt wenig explizite Empfehlungen zur Anpassung der Therapie mit CGM-Nutzung. Eine Ausnahme bildet der Umgang mit Trendpfeilen [72-74]. Hier gibt es einige Vorschläge, wie die Insulindosis entsprechend erhöht oder reduziert werden sollte. Dies betrifft jedoch immer Einzelfallentscheidungen und keine generellen Therapieänderungen. In der vorliegenden Arbeit wurden Trendpfeile nicht mit erfasst, so kann auch deren Einbeziehung in die Dosisfindung bzw. die Mahlzeitenaufnahme nicht ausgewertet werden.
Außerdem gibt es Empfehlungen, welche Konsequenzen Ärzte aus den AGP-Daten ziehen sollten [55]. Hier handelt es sich um retrospektive Analysen und in vielen Fällen wird auf die Notwendigkeit individueller Entscheidungen verwiesen. Ebenso individuell werden die Anleitungen des Fachpersonals für die Anwender sein. Dies richtet sich selbstverständlich nach dem individuellen Patienten, aber auch von Arzt zu Arzt können sich die Therapieanpassungen, sogar innerhalb derselben Klinik, stark unterschieden [75].

In einer Umfrage zur Nutzung von CGM-Daten im täglichen Leben zeigte sich auch, dass sich jeder Patient anders verhält, so wurde eine hohe Variabilität in der angegebenen Reaktion auf verschiedene Szenarien berichtet [69]. Beispielsweise gaben 4% bzw. 14% der Befragten eine Erhöhung des Zielwertes am Tag und in der Nacht an seit sie CGM nutzen, eine Absenkung berichteten hingegen 57% bzw. 38%. Außerdem berichteten 65%, dass sich die Anzahl der Bolusinsulininjektionen unter CGM-Nutzung erhöht hätte, während 15% weniger Injektionen angaben. Nach der Tagesinsulindosis wurde jedoch nicht gefragt. Bei einem Glukosewert unter 120 mg/dl mit fallendem Trend gaben 70% der Befragten an, vorsorglich Kohlenhydrate einzunehmen. Allerdings wurden die Antworten nicht in Zusammenhang mit klinischen Ergebnissen gebracht, insofern kann über deren Angemessenheit nicht geurteilt werden. Eine weitere Umfrage derselben Arbeitsgruppe ergab, dass die meisten Entscheidungen der Anwender in der Echtzeit-Nutzung stattfinden und selten eine Analyse der retrospektiven Daten erfolgt [72]. Auch weitere qualitative Studien deuten auf sehr heterogene Reaktionen zwischen individuellen CGM-Nutzern hin [63, 76]. Ebenso ist es möglich, dass in der vorliegenden Arbeit keine generellen Änderungen beobachtet wurden, da es individuelle Reaktionen gab, die mit der gewählten Auswertung nicht sichtbar wurden, die jedoch zum selben Ergebnis führen konnten.

Zusammenfassend wurde für die HypoDE-Studie also gezeigt, dass keine prinzipiellen Anpassungen an der Therapie durch die Patienten oder die behandelnden Ärzte vorgenommen wurden. Im Gegenteil, die Teilnehmer berichteten während der CGM-Nutzung ähnliche Insulindosen und -faktoren wie auch unter SMBG-Nutzung und auch im generellen Ernährungsverhalten gab es keine Änderungen. Ausschlaggebend war das situative Verhalten der CGM-Nutzer, womit es diesen möglich war, Hypoglykämien vorausschauend zu vermeiden anstatt auf bereits manifeste Hypoglykämien zu reagieren. Das bessere Timing von Hypo-KH,

also eine häufigere und frühere Aufnahme schon bei höheren Glukosewerten konnte als Hauptursache zur Reduktion von Hypoglykämien identifiziert werden. Dies bestätigte auch die multivariate Regressionsanalyse. Die Eingriffsschwelle als maßgebliche Therapieanpassung zeigte auch einen unabhängigen Einfluss auf die Zeit unterhalb des Zielbereiches und die Glukosevariabilität.

Um zu untersuchen, ob die in dieser Studie beobachteten Therapieanpassungen auch auf Menschen mit Typ-1-Diabetes ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko zutreffen und um ein umfassenderes Bild der möglichen Verhaltensänderungen zu erhalten, sollten ähnliche Analysen auch mit weiterem Patientengruppen durchgeführt werden. Basierend darauf könnten mögliche Schlussfolgerungen für Patientenschulungen gezogen werden und letztendlich Therapieverbesserungen, insbesondere zur Hypoglykämievermeidung, erreicht werden.

5 Zusammenfassung

Die kontinuierliche Glukosemessung (CGM) ist ein wertvolles technologisches Hilfsmittel in der Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes. Sie liefert kontinuierliche Glukosedaten, Trendpfeile, Alarme und die Möglichkeit, Glukoseverläufe und -muster retrospektiv zu analysieren. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass durch CGM die Stoffwechselkontrolle und auch das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleich zur Blutzuckerselbstmessung (SMBG) verbessert werden kann. So auch in der HypoDE-Studie mit Menschen mit Typ-1-Diabetes und mehrfach täglichen Insulininjektionen (MDI), die ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien aufwiesen. Durch den Einsatz von CGM konnte das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse deutlich gesenkt werden. Solche Effekte können jedoch nicht durch das Tragen eines CGM-Systems allein hervorgerufen werden, sondern es bedarf aktiven Therapieentscheidungen durch den Anwender basierend auf den zur Verfügung gestellten Daten und Zusatzinformationen. Bisher wurde kaum untersucht, welche Konsequenzen die Anwender aus den CGM-Daten ziehen, also welche konkreten Therapieanpassungen sie vornehmen. In der vorliegenden Arbeit sollte dies am Beispiel der Teilnehmer der HypoDE-Studie untersucht werden.

Die HypoDE-Studie war eine multizentrische, randomisierten, kontrollierte Studie, die zwischen März 2016 und Juli 2017 in Deutschland durchgeführt wurde. Die Teilnehmer nutzten nach einer 4-wöchigen Baseline-Phase für 22 Wochen entweder ein CGM-System oder führten ihre gewohnte SMBG-Therapie fort, gefolgt von einer 4-wöchigen Outcome-Phase. Die Teilnehmer führten für jeweils 7 Tage in der Baseline- und Outcome-Phase ein Therapietagebuch, in dem alle Informationen zu Insulingaben und Mahlzeiten dokumentiert wurden. Aus diesen Tagebüchern wurden relevante Therapieparameter ermittelt und jeweils die Änderungen dieser Parameter im Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen berechnet. Aufgrund des Studienpopulation und der Fragestellung der Studie wurde besonderes Augenmerk auf das Verhalten im Zusammenhang mit Hypoglykämien gelegt.

Für 135 der 141 Teilnehmern, die die HypoDE-Studie abschlossen, waren auch Therapietagebücher verfügbar. Davon waren 70 Teilnehmer in der CGM-Gruppe und 65 in der SMBG-Gruppe. Die Anzahl hypoglykämischer Ereignisse (<55 mg/dl) in 7 Tagen konnte in der CGM-Gruppe um ca. 70% gesenkt werden, während sie in der SMBG-Gruppe unverändert blieb.

Hinsichtlich der Insulintherapie konnten keine Änderungen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, so blieb die Tagesinsulindosis unverändert (0,58 ± 0,20 IE/kg/Tag gegenüber. 0,58 ± 0,19 IE/kg/Tag in der SMBG-Gruppe und 0,63 ± 0,30 IE/kg/Tag gegenüber 0,60 ± 0,33 IE/kg/Tag in der CGM-Gruppe), ebenso das Verhältnis zwischen Basal- und Bolusinsulin sowie die Anzahl an Bolusabgaben (jeweils ca. 4 Abgaben pro Tag).

Die tägliche Kohlenhydrataufnahme blieb auch während der CGM-Nutzung konstant (173,8 ± 65,1 g gegenüber 168,0 ± 65,0 g) und auch die Verteilung auf ca. 4 Mahlzeiten pro Tag wurde nicht geändert. Dabei wurde jedoch die Mahlzeitenaufnahme im Tagesverlauf verschoben, sodass in der Nacht häufiger Mahlzeiten aufgenommen wurden (p=0,008). Die Teilnehmer hielten an ihren gewohnten Kohlenhydratfaktoren fest, es konnte jedoch eine Tendenz zu einer Erhöhung des Spritz-Ess-Abstandes um bis zu 3,8 Minuten (Abendessen, p=0,044) beobachtet werden.

Schnell-wirksame Kohlenhydrate zur Behandlung oder Prävention einer Hypoglykämie (Hypo-KH) wurden in beiden Gruppen beinahe täglich verzehrt. Während die SMBG-Gruppe die Häufigkeit jedoch von 1,1 ± 0,8 pro Tag auf 0,9 ± 0,8 reduzierte, erhöhte die CGM-Gruppe diese um 20% von 0,8 ± 0,6 auf 1,0 ± 0,8 (p=0,031). Dies zeigte sich besonders nachts (von 0,07 ± 0,12 auf 0,17 ± 0,20 Einnahmen pro Nacht, p=0,001). Da dabei die Portionsgröße der Hypo-KH in der CGM-Gruppe um 5,1 g reduziert wurde (p=0,028), blieb die Gesamtmenge an

Kohlenhydraten unverändert. Die aus den korrespondierenden Glukosewerten zum Zeitpunkt einer Hypo-KH-Einnahme berechnete Eingriffsschwelle lag in der CGM-Gruppe mit 78,8 ± 14,2 mg/dl in der Outcome-Phase deutlich höher als vor der CGM-Nutzung mit 70,9 ± 12,6 mg/dl, während sie in der SMBG-Gruppe unverändert blieb (p=0,002).
Mögliche Einflussfaktoren auf das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen wurden mittels multivariater Analyse ermittelt. Diese zeigte, dass neben der Anzahl an Ereignissen in der Baseline-Phase und der Randomisierungsgruppe sowohl eine höhere Eingriffsschwelle, also auch häufigere Hypo-KH-Einnahmen zu signifikant weniger hypoglykämischen Ereignissen führten (p=0,001).
Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass durch die CGM-Nutzung in dieser Patientengruppe keine generellen Therapieanpassungen vorgenommen wurden, sondern die Teilnehmer mehr situativ auf drohende Hypoglykämien reagiert haben. Infolgedessen wurden häufiger und früher Hypo-KH verzehrt und dadurch die Reaktion mehr von der Behandlung der Hypoglykämien hin zur Prävention verschoben. Dies lässt auf eine umfangreiche Nutzung der Alarmfunktion und eher auf eine geringe retrospektive Nutzung der CGM-Daten für Anpassungen der Therapie schließen. Dennoch konnte durch diese eher kleinen Maßnahmen eine große Wirkung erzielt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Waldenmaier D, Freckmann G, Pleus S, Hermanns N, Ehrmann D, Heinemann L, Haug C. Therapy adjustments in people with type 1 diabetes with impaired hypoglycemia awareness on multiple daily injections using real-time continuous glucose monitoring: a mechanistic analysis of the HypoDE study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9(1):e001848
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft, diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020. 2019. Kirchheim-Verlag, Mainz. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/03_Veroeffentlichungen/05_Gesundheitsbericht/2020_Gesundheitsbericht_2020.pdf [Zugriff am 29.03.2020]
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. 2018. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf [Zugriff am 20.04.2020]
4. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS, Peters AL. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2021;
5. Grunberger G, Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Haas RA, Roberts VL, Umpierrez GE. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology 2018 position statement on integration of insulin pumps and continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus. Endocr Pract. 2018;24(3):302-308
6. Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med. 2005;352(2):174-183
7. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S111-S124
8. Rubin D, Bosy-Westphal A, Kabisch S, Kronsbein P, Simon M, Tombek A, Weber K, Skurk T. Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus. Diabetologie. 2020;15(Suppl 1):S120-S138
9. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2019;42(5):731-754
10. Schlüter S, Deiss D, Gehr B, Lange K, von Sengbusch S, Thomas A, Ziegler R, Freckmann G. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Diabetologie. 2021;16(Suppl 2):S119-S141
11. Kulzer B, Heinemann L. Digitalisierungs- und Technologiereport Diabetes 2020. 2020. Verlag Kirchheim + Co GmbH, Mainz. Verfügbar unter: https://diabetes.berlin-chemie.de/fileadmin/PDF/dutreport/DuT-Report-2020_.pdf [Zugriff am 29.03.2020]
12. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, Rami-Merhar B, Lilienthal E, von Sengbusch S, Datz N, Schröder C, Kapellen T, Laimer M, Schmid SM, Müller H, Wolf J, Holl RW. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. Diabetes Care. 2019;42(11):2050-2056
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time- Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus. 2016. Verfügbar

unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2623/2016-06-16_MVV-RL_rtCGM_BAnz.pdf [Zugriff am 01.07.2019]

14. Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Aktualisierte Stellungnahme der DDG Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Technologie (AGDT) zum Ersatz von Blutglukosemessungen durch Messungen mit Systemen zum kontinuierlichen real-time Glukosemonitoring (rtCGM) oder mit intermittierendem Scannen (iscCGM). 2019. Verfügbar unter: https://www.diabetes-technologie.de/aktualisierte-stellungnahme-der-agdt-zum-ersatz-von-blutglukosemessungen-durch-messungen-mit-rtcgm-oder-isccgm/ [Zugriff am 29.03.2020]
15. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2012;55(12):3155-3162
16. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(12):1240-1247
17. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, Kollman C, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Toschi E, Wolpert H, Price D. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(4):371-378
18. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Ólafsdóttir AF, Frid A, Wedel H, Ahlén E, Nyström T, Hellman J. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(4):379-387
19. Heinemann L, Deiss D, Siegmund T, Schlüter S, Naudorf M, von Sengbusch S, Lange K, Freckmann G. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. DDG-Praxisempfehlung. Diabetologie und Stoffwechsel. 2020;15(Suppl 1):S18–S39
20. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2017;40(12):1631-1640
21. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, Deeb L, Dolin RH, Garg SK, Goland R, Hirsch IB, Klonoff DC, Kruger DF, Matfin G, Mazze RS, Olson BA, Parkin C, Peters A, Powers MA, Rodriguez H, Southerland P, Strock ES, Tamborlane W, Wesley DM. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). Diabetes Technol Ther. 2013;15(3):198-211
22. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data

Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-1603
23. Gehr B Schulungs- und Behandlungsprogramm zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) für Menschen mit Diabetes. 2017. 2. Auflage, Kirchheim-Verlag, Mainz
24. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. Diabetes. 2014;63(7):2188-2195
25. The International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2017;60(1):3-6
26. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Definition "Hypoglykämie" und "Hypoglykämie-wahrnehmungsstörung" bei Diabetes und Kodierung im ICD. 2018. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/stellungnahmen/definition-hypoglykaemie-und-hypoglykaemiewahrnehmungsstoerung [Zugriff am 01.10.2021]
27. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30(3):413-430
28. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Aglialoro A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. Acta Diabetol. 2015;52(5):845-853
29. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2008;25(4):501-504
30. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, Sherwin RS, Service FJ, Lachin JM, Tamborlane WV. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. Diabetes Care. 2017;40(8):1010-1016
31. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. Diabetes Technol Ther. 2017;19(S3):S25-S37
32. Slattery D, Choudhary P. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2017;19(S2):S55-S61
33. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. BMJ. 2011;343:d3805
34. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, Amiel SA, Pickup JC. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(12):4160-4162
35. van Beers, Cornelis A. J., DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, Diamant M, Snoek FJ, Serné EH. 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
36. Juvenile Diabetes Research Fundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. Diabetes Care. 2010;33(1):17-22
37. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10128):1367-1377

38. Heinemann L, Deiss D, Hermanns N, Graham C, Kaltheuner M, Liebl A, Price D. HypoDE: Research Design and Methods of a Randomized Controlled Study Evaluating the Impact of Real-Time CGM Usage on the Frequency of CGM Glucose Values <55 mg/dl in Patients With Type 1 Diabetes and Problematic Hypoglycemia Treated With Multiple Daily Injections. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(3):651-662
39. Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 83 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I S. 1626) geändert worden ist.
40. Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung vom 24. Juni 2002 (BGBl. I S. 2131), die zuletzt durch Artikel 7 der Verordnung vom 29. November 2018 (BGBl. I S. 2034) geändert worden ist.
41. Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute klinische Praxis (ISO 14155:2011 + Cor. 1:2011); Deutsche Fassung EN ISO 14155:2011 + AC:2011.
42. Leitlinie zur guten klinischen Praxis (CPMP/ICH/135/95). Harmonisierte ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die USA.
43. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-2194
44. Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte.
45. Bundesdatenschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 14.01.2003 (BGBl. I S. 66) zuletzt geändert durch Gesetz vom 30.10.2017 (BGBl. I S. 3618) m.W.v. 09.11.2017. Außer Kraft getreten am 25.05.2018 aufgrund Gesetzes vom 30.06.2017.
46. National Institutes of Health. Real-Time Continuous Glucose Monitoring (RT-CGM) in Patients With Type 1 Diabetes at High Risk for Low Glucose Values Using Multiple Daily Injections (MDI) in Germany (HYPODE-STUDY) - ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02671968 [Zugriff am 17.07.2019]
47. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. Diabetes Care. 1995;18(4):517-522
48. Laffel L. Improved Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems in Pediatric Patients with Diabetes Mellitus: Results from Two Studies. Diabetes Technol Ther. 2016;18 Suppl 2:223
49. FIDAM GmbH. Diabetes-Schulungsprogramme. Verfügbar unter: https://www.primas-schulungsprogramm.de/PRIMAS [Zugriff am 04.01.2021]
50. Vickers AJ, Altman DG. Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. BMJ. 2001;323(7321):1123-1124
51. Van Breukelen, Gerard J. P. ANCOVA versus change from baseline: more power in randomized studies, more bias in nonrandomized studies [corrected]. J Clin Epidemiol. 2006;59(9):920-925
52. Vickers AJ. Parametric versus non-parametric statistics in the analysis of randomized trials with non-normally distributed data. BMC Med Res Methodol. 2005;5:35
53. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, Peters AL, Hirsch I, Bergenstal RM, Toschi E, Ahmann AJ, Shah VN, Rickels MR, Bode BW, Philis-Tsimikas A, Pop-Busui R, Rodriguez H, Eyth E, Bhargava A, Kollman C, Beck RW. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Well-Controlled Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(4):538-545
54. 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. Lancet. 2016;388(10057):2254-2263

55. Kröger J, Reichel A, Siegmund T, Ziegler R. Clinical Recommendations for the Use of the Ambulatory Glucose Profile in Diabetes Care. J Diabetes Sci Technol. 2020;14(3):586-594
56. Endgültiges Aus für Tresiba. Verfügbar unter: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2015/12/16/endgultiges-aus-fur-tresiba [Zugriff am 15.07.2020]
57. Ab 1. September hat Lantus Konkurrenz. Verfügbar unter: https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2015/08/28/Ab-1-September-hat-Lantus-Konkurrenz [Zugriff am 15.07.2020]
58. Kramer G, Kuniss N, Kloos C, Lehmann T, Müller N, Wolf G, Lorkowski S, Müller UA. Principles and frequency of self-adjustment of insulin dose in people with diabetes mellitus type 1 and correlation with markers of metabolic control. Diabetes Research and Clinical Practice. 2016;116:299-305
59. 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):789-794
60. Rodbard D, Jovanovic L, Garg SK. Responses to continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections. Diabetes Technol Ther. 2009;11(12):757-765
61. Garg SK, Voelmle MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ, Hazenfield RM. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a prospective 6-month study. Diabetes Care. 2011;34(3):574-579
62. Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, Buscema M, Frittitta L, Squatrito S, Vigneri R, Tomaselli L. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. Diabetes Metab Res Rev. 2015;31(1):61-68
63. Vloemans AF, van Beers, C. A. J., de Wit M, Cleijne W, Rondags SM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, Serné EH, Snoek FJ. Keeping safe. Continuous glucose monitoring (CGM) in persons with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a qualitative study. Diabet Med. 2017;34(10):1470-1476
64. Pickup JC, Ford Holloway M, Samsi K. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a qualitative framework analysis of patient narratives. Diabetes Care. 2015;38(4):544-550
65. Mit optionalen Alarmen in Echtzeit - „FreeStyle Libre 2“ erhält CE-Kennzeichen. Verfügbar unter: http://www.diabetes-online.de/a/mit-optionalen-alarmen-in-echtzeit-ce-kennzeichen-fuer-freestyle-libre-1927820 [Zugriff am 17.08.2020]
66. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med. 2004;350(22):2272-2279
67. van Beers C, DeVries JH. Continuous Glucose Monitoring: Impact on Hypoglycemia. J Diabetes Sci Technol. 2016;10(6):1251-1258
68. Rickels MR, Peleckis AJ, Dalton-Bakes C, Naji JR, Ran NA, Nguyen H, O'Brien S, Chen S, Lee I, Schutta MH. Continuous Glucose Monitoring for Hypoglycemia Avoidance and Glucose Counterregulation in Long-Standing Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(1):105-114
69. Pettus J, Price DA, Edelman SV. How patients with type 1 diabetes translate continuous glucose monitoring data into diabetes management decisions. Endocr Pract. 2015;21(6):613-620
70. Joubert M, Reznik Y. Personal continuous glucose monitoring (CGM) in diabetes management: review of the literature and implementation for practical use. Diabetes Res Clin Pract. 2012;96(3):294-305

71. Wolpert H. Establishing a continuous glucose monitoring program. J Diabetes Sci Technol. 2008;2(2):307-310
72. Pettus J, Edelman SV. Recommendations for Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) Data for Insulin Adjustments in Type 1 Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(1):138-147
73. Ziegler R, von Sengbusch S, Kröger J, Schubert O, Werkmeister P, Deiss D, Siegmund T. Therapy Adjustments Based on Trend Arrows Using Continuous Glucose Monitoring Systems. J Diabetes Sci Technol. 2019;13(4):763-773
74. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, Hirsch IB, Kruger DF, Peters A, Weinstock RS, Harris DR. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes. J Endocr Soc. 2017;1(12):1445-1460
75. Nimri R, Dassau E, Segall T, Muller I, Bratina N, Kordonouri O, Bello R, Biester T, Dovc K, Tenenbaum A, Brener A, Šimunović M, Sakka SD, Nevo Shenker M, Passone CG, Rutigliano I, Tinti D, Bonura C, Caiulo S, Ruszala A, Piccini B, Giri D, Stein R, Rabbone I, Bruzzi P, Omladič JŠ, Steele C, Beccuti G, Yackobovitch-Gavan M, Battelino T, Danne T, Atlas E, Phillip M. Adjusting insulin doses in patients with type 1 diabetes who use insulin pump and continuous glucose monitoring: Variations among countries and physicians. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2018;20(10):2458-2466
76. Lawton J, Blackburn M, Allen J, Campbell F, Elleri D, Leelarathna L, Rankin D, Tauschmann M, Thabit H, Hovorka R. Patients' and caregivers' experiences of using continuous glucose monitoring to support diabetes self-management: qualitative study. BMC Endocr Disord. 2018;18(1):12

Anhang

Vorlage Tagebuch

An die Studienteilnehmer in Papierform ausgehändigte Vorlage zur Tagebuchführung für je 7 Tage in der Baseline- und in der Outcome-Phase

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen aus, bevor Sie mit dem Führen des Tagebuchs in der **Baseline-Phase** beginnen.

1. Wie ist Ihr BZ **Zielbereich/-wert**? _____ - _____ mg/dl / mmol/l
   (bitte entsprechende Einheit markieren)
2. Welches Insulin verwenden Sie?

   Basal (Langzeit): _____

   Normal (Mahlzeiten): _____

3. Welche(n) **BZ-Korrekturfaktor(en)** haben Sie?

   ☐ Ich habe **keinen** Korrekturfaktor

   ☐ **1 Einheit** Insulin **senkt** meinen Blutzucker
   morgens um _____ mg/dl / mmol/l (bitte entsprechende Einheit markieren)
   mittags um _____ mg/dl / mmol/l
   abends um _____ mg/dl / mmol/l
   nachts um _____ mg/dl / mmol/l

4. Wie **berechnen** Sie den Kohlenhydratgehalt einer Mahlzeit?

   ☐ Ich berechne den Kohlenhydratgehalt meiner Mahlzeiten **nicht**

   Ich rechne mit

   ☐ **KE** (Kohlenhydrateinheit: 10g) ☐ **BE** (Broteinheit: 12g) ☐ **g**

5. Mit welchen **Faktoren** berechnen Sie Ihre Insulinboli zu den Mahlzeiten?

   ☐ Ich habe **keine** Mahlzeitenfaktoren

   Frühstück ____ Einheit(en) pro KE/BE/g (bitte entsprechende Einheit markieren)
   Mittagessen ____ Einheit(en) pro KE/BE/g
   Abendessen ____ Einheit(en) pro KE/BE/g

6. Welchen **Spritz** - **Ess** - **Abstand** halten Sie ein?
   Frühstück _____ min
   Mittagessen _____ min
   Abendessen _____ min

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	Basal-Insulin	BZ	KH	Bolus (IE)			Mahlzeit	Ereignisse, Bemerkungen
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	Uhrzeit und Beschreibung	

Bitte hier die Uhrzeit der BZ-Messung, Insulinabgabe oder Mahlzeit eintragen

Abgegebenes Basalinsulin zur entsprechenden Uhrzeit

Gemessener BZ-Wert

Bitte einmalig am ersten Tag ankreuzen

Geschätzte/ gewogene Menge der aufgenommenen Kohlenhydrate

Für die Mahlzeit berechnete Insulinmenge

Tatsächlich abgegebene Insulinmenge

Korrekturbolus, bitte mit einem Minus- oder Pluszeichen versehen

Bitte jeden Tag das Datum eintragen

Uhrzeit und Beschreibung der verzehrten Mahlzeit, bitte auch Zwischenmahlzeiten, kohlenhydrathaltige Getränke und Hypointerventionen angeben

z. B. Hypoglykämien, Krankheit, Stress, Bewegung/Sport etc.

Bitte führen Sie das Tagebuch für **eine Woche** während der **Baseline-Phase**. Welche Woche der 4-wöchigen Phase Sie auswählen, bleibt Ihnen überlassen, Sie sollten jedoch **an 7 aufeinander folgenden Tagen <u>alle</u>** gemessenen Blutzuckerwerte, Insulinabgaben, Mahlzeiten und Ereignisse eintragen.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt.

BEISPIEL

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	Basal-Insulin	BZ	KH	Bolus (IE)			Mahlzeit	Ereignisse, Bemerkungen
	IE	☒ mg/dl ☐ mmol/l	☒ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	Uhrzeit und Beschreibung	
								Baseline-Phase Tag 1
02:00		*40*	*1,5*				*02:00 1 O-Saft*	*Hypo: mit Unruhe aufgewacht*
05:45		*75*						*05:45 Uhr aufgewacht*
07:00	*20*	*60*	*6*	*6*	*-1*	*5*	***07:10 Uhr Frühstück**: 2,5 Vollkornbrötchen, Marmelade, 1 Glas O-Saft*	*Spritz-Ess-Abstand 10 Min.*
08:40		*126*						
10:10		*216*			*+1*	*1*		
12:15								*12:15 Uhr 1 Schmerztablette wegen Kopfschmerzen*
12:45		*94*	*5*	*5*		*5*	***12:45 Uhr Mittagessen**: Maultaschen mit Kartoffelsalat und Soße*	
14:15		*102*						*14:00 Uhr 45 min. Gartenarbeit*
15:00		*60*	*1,5*				*15:00 1 O-Saft*	*Hypo*
15:45		*176*						
18:00		*103*	*6*	*6*		*6*	***18:10 Uhr Abendessen**: 1 Brezel, 1 Vollkornbrötchen, 2 Scheiben Käse*	
19:00	*32*							
19:40		*215*			*+1*	*1*		
21:00		*127*	*1*	*1*		*1*	*21:15 Uhr 1 Schokoriegel*	
22:00		*105*						*Ca. 22:30 Uhr schlafen*

BEISPIEL

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit** Uhrzeit und Beschreibung	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe		
								Baseline-Phase Tag 1

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit** Uhrzeit und Beschreibung	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe		
								Baseline-Phase Tag 2

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit** Uhrzeit und Beschreibung	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe		
								Baseline-Phase Tag 3

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit**	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	Uhrzeit und Beschreibung	
								Baseline-Phase Tag 4

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit** Uhrzeit und Beschreibung	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe		
								Baseline-Phase Tag 5

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	Basal-Insulin	BZ	KH	Bolus (IE)			Mahlzeit	Ereignisse, Bemerkungen
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	Uhrzeit und Beschreibung	
								Baseline-Phase Tag 6

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit** Uhrzeit und Beschreibung	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe		
								Baseline-Phase Tag 7

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc

Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen aus, bevor Sie mit dem Führen des Tagebuchs in der **Outcome-Phase** beginnen.

1. Wie ist Ihr BZ **Zielbereich/-wert**? _____ - _____ mg/dl / mmol/l
   (bitte entsprechende Einheit markieren)

2. Welches Insulin verwenden Sie?

   Basal (Langzeit): _____

   Normal (Mahlzeiten): _____

3. Welche(n) **BZ-Korrekturfaktor(en)** haben Sie?

   ☐ Ich habe **keinen** Korrekturfaktor

   ☐ 1 Einheit Insulin senkt meinen Blutzucker
   morgens um _____ mg/dl / mmol/l (bitte entsprechende Einheit markieren)
   mittags um _____ mg/dl / mmol/l
   abends um _____ mg/dl / mmol/l
   nachts um _____ mg/dl / mmol/l

4. Wie **berechnen** Sie den Kohlenhydratgehalt einer Mahlzeit?

   ☐ Ich berechne den Kohlenhydratgehalt meiner Mahlzeiten **nicht**

   Ich rechne mit

   ☐ **KE** (Kohlenhydrateinheit: 10g) ☐ **BE** (Broteinheit: 12g) ☐ **g**

5. Mit welchen **Faktoren** berechnen Sie Ihre Insulinboli zu den Mahlzeiten?

   ☐ Ich habe **keine** Mahlzeitenfaktoren

   Frühstück ____ Einheit(en) pro KE/BE/g (bitte entsprechende Einheit markieren)
   Mittagessen ____ Einheit(en) pro KE/BE/g
   Abendessen ____ Einheit(en) pro KE/BE/g

6. Welchen **Spritz** - **Ess** - **Abstand** halten Sie ein?

   Frühstück _____ min
   Mittagessen _____ min
   Abendessen _____ min

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin** IE	**BZ** ☐ mg/dl ☐ mmol/l	**KH** ☐ BE ☐ KE	**Bolus (IE)** Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	**Mahlzeit** Uhrzeit und Beschreibung	**Ereignisse, Bemerkungen**

Bitte hier die Uhrzeit der BZ-Messung, Insulinabgabe oder Mahlzeit eintragen

Abgegebenes Basalinsulin zur entsprechenden Uhrzeit

Gemessener BZ-Wert

Bitte einmalig am ersten Tag ankreuzen

Geschätzte/ gewogene Menge der aufgenommenen Kohlenhydrate

Für die Mahlzeit berechnete Insulinmenge

Korrekturbolus, bitte mit einem Minus- oder Pluszeichen versehen

Tatsächlich abgegebene Insulinmenge

Bitte jeden Tag das Datum eintragen

Uhrzeit und Beschreibung der verzehrten Mahlzeit, bitte auch Zwischenmahlzeiten, kohlenhydrathaltige Getränke und Hypointerventionen angeben

z. B. Hypoglykämien, Krankheit, Stress, Bewegung/Sport etc.

Bitte führen Sie das Tagebuch für **eine Woche** während der **Baseline-Phase**. Welche Woche der 4-wöchigen Phase Sie auswählen, bleibt Ihnen überlassen, Sie sollten jedoch **an 7 aufeinander folgenden Tagen alle** gemessenen Blutzuckerwerte, Insulinabgaben, Mahlzeiten und Ereignisse eintragen.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt.

BEISPIEL

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	Basal-Insulin	BZ	KH	Bolus (IE)			Mahlzeit	Ereignisse, Bemerkungen
	IE	☒ mg/dl ☐ mmol/l	☒ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	Uhrzeit und Beschreibung	
								Outcome-Phase Tag 1
02:00		*40*	*1,5*				*02:00 1 O-Saft*	*Hypo: mit Unruhe aufgewacht*
05:45		*75*						*05:45 Uhr aufgewacht*
07:00	*20*	*60*	*6*	*6*	*-1*	*5*	***07:10 Uhr Frühstück**: 2,5 Vollkornbrötchen, Marmelade, 1 Glas O-Saft*	*Spritz-Ess-Abstand 10 Min.*
08:40		*126*						
10:10		*216*			*+1*	*1*		
12:15								*1 Schmerztablette wegen Kopfschmerzen*
12:45		*94*	*5*	*5*		*5*	***12:45 Uhr Mittagessen**: Maultaschen mit Kartoffelsalat und Soße*	
14:15		*102*						*14:00 Uhr 45 min. Gartenarbeit*
15:00		*60*	*1,5*				*15:00 1 O-Saft*	*Hypo*
15:45		*176*						
18:00		*103*	*6*	*6*		*6*	***18:10 Uhr Abendessen**: 1 Brezel, 1 Vollkornbrötchen, 2 Scheiben Käse*	
19:00	*32*							
19:40		*215*			*+1*	*1*		
21:00		*127*	*1*	*1*		*1*	*21:15 Uhr 1 Schokoriegel*	
22:00		*105*						*Ca. 22:30 Uhr schlafen*

BEISPIEL

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit**	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	Uhrzeit und Beschreibung	
								Outcome-Phase Tag 1

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit** Uhrzeit und Beschreibung	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe		
								Outcome-Phase Tag 2

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit**	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	Uhrzeit und Beschreibung	
								Outcome-Phase Tag 3

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit**	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	Uhrzeit und Beschreibung	
								Outcome-Phase Tag 4

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit** Uhrzeit und Beschreibung	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe		
								Outcome-Phase Tag 5

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	Basal-Insulin	BZ	KH	Bolus (IE)			Mahlzeit	Ereignisse, Bemerkungen
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	Uhrzeit und Beschreibung	
								Outcome-Phase Tag 6

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Tagebuch

Dokument 1510_HypoDE-Tagebuch+FB_V_151124.doc
Ersetzt 1510_HypoDE_Tagebuch+FB_V_150908.doc

Datum: ___ . ___ . _____ (tt.mm.jjjj) **Patient-Nr.:**

Zeit	**Basal-Insulin**	**BZ**	**KH**	**Bolus (IE)**			**Mahlzeit**	**Ereignisse, Bemerkungen**
	IE	☐ mg/dl ☐ mmol/l	☐ BE ☐ KE	Mahlzeiten-Insulin	Korrektur-Insulin	Insulin-Abgabe	Uhrzeit und Beschreibung	
								Outcome-Phase Tag 7

© Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Publikationen

1. Buck S, Krauss C, Waldenmaier D, Liebing C, Jendrike N, Högel J, Pfeiffer BM, Haug C, Freckmann G. Evaluation of Meal Carbohydrate Counting Errors in Patients with Type 1 Diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021;doi: 10.1055/a-2324
2. Waldenmaier D, Freckmann G, Pleus S, Hermanns N, Ehrmann D, Heinemann L, Haug C. Therapy adjustments in people with type 1 diabetes with impaired hypoglycemia awareness on multiple daily injections using real-time continuous glucose monitoring: a mechanistic analysis of the HypoDE study. BMJ Open Diabetes Research & Care. 2021;9(1):e001848
3. Freckmann G, Mende J, Pleus S, Waldenmaier D, Baumstark A, Jendrike N, Haug C. Mean Absolute Relative Difference of Blood Glucose Monitoring Systems and Relationship to ISO 15197. J Diabetes Sci Technol. 2021;doi: 10.1177/19322968211001402
4. Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D, Zschornack E, Link M, Jendrike N, Obstfelder I, Vetrugno S, Kamann S, Haug C. Skin Reaction Report Form: Development and Design of a Standardized Report Form for Skin Reactions Due to Medical Devices for Diabetes Management. J Diabetes Sci Technol. 2021;15(4):801-806

5. Petersen B, Vesper I, Pachwald B, Dagenbach N, Buck S, Waldenmaier D, Heinemann L. Diabetes management intervention studies: lessons learned from two studies. Trials. 2021;22(1):61

6. Ziegler R, Oliver N, Waldenmaier D, Mende J, Haug C, Freckmann G. Evaluation of the Accuracy of Current Tubeless Pumps for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. Diabetes Technol Ther. 2021;23(5):35-357

7. Pleus S, Kamecke U, Waldenmaier D, Link M, Zschornack E, Jendrike N, Haug C, Freckmann G. Time in Specific Glucose Ranges, Glucose Management Indicator, and Glycemic Variability: Impact of Continuous Glucose Monitoring (CGM) System Model and Sensor on CGM Metrics. J Diabetes Sci Technol. 2021;15(5):1104-1110

8. Link M, Kamecke U, Waldenmaier D, Pleus S, Garcia A, Haug C, Freckmann G. Comparative Accuracy Analysis of a Real-time and an Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring System. J Diabetes Sci Technol. 2021;15(2):287-293

9. Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D, Kulzer B, Schnell O, Gelchsheimer U, Ziegler R, Heinemann L. Insulin Pump Therapy for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence, Current Barriers, and New Technologies. J Diabetes Sci Technol. 2021;15(4):901-915

10. Freckmann G, Pleus S, Schauer S, Link M, Jendrike N, Waldenmaier D, Haug C, Stuhr A. Choice of Continuous Glucose Monitoring Systems May Affect Metrics: Clinically Relevant Differences in Times in Ranges. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021;:doi: 10.1055/a-2550

11. Waldenmaier D, Lorentz A. Allergies and Cancers. 2020. In: Razaei N (Hrsg) Cancer Immunology: A Translational Medicine Context, 2, Springer Nature, S. 585-598

12. Buck S, Waldenmaier D, Haug C, Freckmann G, Rendschmidt T, Kuensting T. Entwicklung einer neuen Patch-Pumpe für die Insulintherapie. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2020;29:159-163

13. Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D, Zschornack E, Link M, Jendrike N, Obstfelder I, Vetrugno S, Kamann S, Haug C. Befundbogen zum Erfassen von Hautreaktionen im Diabetesmanagement. Diabetes Stoffwechsel und Herz. 2020;29:217-222

14. Ziegler R, Waldenmaier D, Kamecke U, Mende J, Haug C, Freckmann G. Accuracy assessment of bolus and basal rate delivery of different insulin pump systems used in insulin pump therapy of children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2020;21(4):649-656

15. Ulbrich S, Waldenmaier D, Haug C, Freckmann G, Rendschmidt T, Künsting T. Concept and Implementation of a Novel Patch Pump for Insulin Delivery. J Diabetes Sci Technol. 2020;14(2):324-327

16. Waldenmaier D, Zschornack E, Buhr A, Pleus S, Haug C, Freckmann G. A Prospective Study of Insulin Infusion Set Use for up to 7 Days: Early Replacement Reasons and Impact on Glycemic Control. Diabetes Technol Ther. 2020;22(10):734-741

17. Heinemann L, Waldenmaier D, Kulzer B, Ziegler R, Freckmann G. Patch-Pumpen: Sind alle gleich. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2019;28:131-137

18. Heinemann L, Waldenmaier D, Kulzer B, Ziegler R, Ginsberg B, Freckmann G. Patch Pumps: Are They All the Same? J Diabetes Sci Technol. 2019;13(1):34-40

19. Kamecke U, Waldenmaier D, Haug C, Ziegler R, Freckmann G. Establishing Methods to Determine Clinically Relevant Bolus and Basal Rate Delivery Accuracy of Insulin Pumps. J Diabetes Sci Technol. 2019;13(1):60-67

20. Pleus S, Kamecke U, Waldenmaier D, Freckmann G. Reporting Insulin Pump Accuracy: Trumpet Curves According to IEC 60601-2-24 and Beyond. J Diabetes Sci Technol. 2019;13(3):592-596

21. Ehrmann D, Heinemann L, Freckmann G, Waldenmaier D, Faber-Heinemann G, Hermanns N. The Effects and Effect Sizes of Real-Time Continuous Glucose Monitoring on Patient-Reported Outcomes: A Secondary Analysis of the HypoDE Study. Diabetes Technol Ther. 2019;21(2):86-93

22. Hermanns N, Heinemann L, Freckmann G, Waldenmaier D, Ehrmann D. Impact of CGM on the Management of Hypoglycemia Problems: Overview and Secondary Analysis of the HypoDE Study. J Diabetes Sci Technol. 2019;13(4):636-644

23. Freckmann G, Kamecke U, Waldenmaier D, Haug C, Ziegler R. Accuracy of Bolus and Basal Rate Delivery of Different Insulin Pump Systems. Diabetes Technol Ther. 2019;21(4):201-208

24. Waldenmaier D, Zschornack E, Kalt L, Buhr A, Pleus S, Haug C, Freckmann G. First User Experiences With a Novel Touchscreen-Based Insulin Pump System in Daily Life of Patients With Type 1 Diabetes Experienced in Insulin Pump Therapy. J Diabetes Sci Technol. 2019;13(1):96-102

25. Baumstark A, Jendrike N, Pleus S, Waldenmaier D, Zschornack E, Link M, Kamecke U, Mende J, Freckmann G. Untersuchung der Messgenauigkeit verschiedener Blutglukosemesssysteme, erworben in Discountern und Drogeriemärkten im Rahmen der Versorgungsforschung in Anlehnung an ISO 15197. Diabetologie. 2019;14:456-461

26. Freckmann G, Kamecke U, Waldenmaier D, Haug C, Ziegler R. Occlusion Detection Time in Insulin Pumps at Two Different Basal Rates. J Diabetes Sci Technol. 2018;12(3):608-613

27. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10128):1367-1377

28. Waldenmaier D, Schöllkopf K, Westhoff A, Heinemann L, Freckmann G. Comparative Handling Analysis of Different Insulin Pump Systems. J Diabetes Sci Technol. 2018;12(2):401-406

29. Jendrike N, Baumstark A, Chen C, Rittmeyer D, Haug C, Freckmann G. Introduction of a Novel Smartphone-Coupled Blood Glucose Monitoring System. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(6):1231-1233

30. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Rittmeyer D, Pleus S, Haug C. Accuracy Evaluation of Four Blood Glucose Monitoring Systems in the Hands of Intended Users and Trained Personnel Based on ISO 15197 Requirements. Diabetes Technol Ther. 2017;19(4):246-254

31. Pleus S, Baumstark A, Rittmeyer D, Jendrike N, Haug C, Freckmann G. Performance of two updated blood glucose monitoring systems: an evaluation following ISO 15197:2013. Curr Med Res Opin. 2016;32(5):847-855

32. Link M, Schmid C, Pleus S, Baumstark A, Rittmeyer D, Haug C, Freckmann G. System Accuracy Evaluation of Four Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose Following ISO 15197 Using a Glucose Oxidase and a Hexokinase-Based Comparison Method. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(5):1041-1050

33. Jendrike N, Rittmeyer D, Pleus S, Baumstark A, Haug C, Freckmann G. ISO 15197:2013 Accuracy Evaluation of Two CE-Marked Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(4):934-935

34. Baumstark A, Schmid C, Pleus S, Rittmeyer D, Haug C, Freckmann G. Accuracy assessment of an advanced blood glucose monitoring system for self-testing with three reagent system lots following ISO 15197:2013. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(6):1241-1242

35. Rittmeyer D, Lorentz A. Allergies and Cancers. 2014. In: Rezaei N (Hrsg) Cancer Immunology: A Translational Medicine Context, 1, Springer Berlin Heidelberg, S. 407-417

36. Rittmeyer D, Lorentz A. Relationship between allergy and cancer: an overview. Int Arch Allergy Immunol. 2012;159(3):216-225