

Aus der Abteilung für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
des Kinderkrankenhauses auf der Bult, Hannover

**Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie unter Alltagsbedingungen
bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.
Prospektive Analyse der aktuellen Therapie, Ermittlung von möglichen
Defiziten bei der Anwendung und Entwicklung von Konzepten zur besseren
Implementierung der Daten in die Therapie.**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

in der Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von
Christiana A. Tsioli
aus Korfu, Griechenland

Hannover 2015

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover

am 06.05.2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Prof. Dr. med. Christopher Baum

Betreuer: Prof. Dr. med. Thomas Danne

Referent: Prof. Dr. med. Ursula Seidler

Korreferent: Prof. Dr. med. Kinan Rifai

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2016

Prüfungsausschussmitglieder: Prof. Dr. med. Michael Manns

Prof. Dr. med. Arnold Ganser

Prof. Dr. med. Anibh Das

Inhaltsverzeichnis

Liste der Abkürzungen	4
1. Einleitung.....	5
1.2 Diabetes mellitus Typ 1	6
1.3 Therapieziele bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1	6
1.4 Therapieüberwachung bei Diabetes mellitus	7
1.4.1 HbA1c.....	7
1.4.2 Stoffwechselselbstkontrolle	8
1.5 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1	10
1.5.1 Konventionelle Insulintherapie (KT)	10
1.5.2 Intensivierte Insulintherapie (ICT)	11
1.5.3 Insulinpumpentherapie (CSII).....	11
1.6 Insulinpumpentherapie (CSII): Charakteristik und Funktionalität von modernen Insulinpumpen	12
1.6.1 Die Basalratenprogrammierung	12
1.6.2 Verschiedene Bolusoptionen.....	13
1.6.3 Bolusrechner	14
1.7 Kontinuierliche Glukosemessung	15
1.7.1 Indikationen für die kontinuierliche Glukosemessung	15
1.7.2 Anwendung in der alltäglichen Therapiesteuerung	16
1.7.3 CGM Systeme und ihre Eigenschaften	17
1.7.4 Unterschiede von CGM in Bezug auf die Blutzuckerselbstkontrolle	20
1.7.5 Kalibrierung von CGM	21
1.7.6 Einstellung der Alarme und Warnsignale	22
1.8 Verbindung von Insulinpumpentherapie (CSII) und kontinuierliche Glukosemessung (CGM) zur SuP	23
1.8.1 Sensorunterstützte Pumpentherapie mit Hypoglykämieabschaltung (HA).....	23
1.8.3 Einstellung der LGS Schwelle	26
1.8.4 Klinische Evidenz zur Sensorunterstützten Therapie (SuP).....	27
2. Patienten und Methode	28
2.1 Hintergrund.....	28
2.2 Zielsetzung.....	30
2.3 Patientenkollektiv.....	31
2.4 Methode.....	33
2.4.1 Design der Studie.....	33
2.4.2 Kontinuierliche subkutane Glukosemessung	34
2.4.3 Messung des HbA1c-Wertes.....	35
2.4.4 Kapillare Blutglukosemessungen	35
2.4.5 Auswertung von GGM-Profilen (SuP Daten) mit Hilfe eines Flusschemas	35
2.4.6 Beratung anhand der Auswertung.....	40
3. Ergebnisse.....	40
3.1 Statistik	40
3.2 Allgemeine Definitionen	41
3.3 Analyse verschiedener Stoffwechselfparameter in der 1.Phase	41
3.4 Analyse verschiedener Stoffwechselfparameter in der 2.Phase	45
3.5 Nutzung standardmäßiger Funktionen der CSII.....	49
3.5.1 Die Basalratenprogrammierung	49
3.5.2 Nutzung von Bolusrechner	51
3.5.3 Nutzung von verschiedenen Bolusoptionen	52
3.6 Sensoranwendung unter Alltagsbedingungen.....	53
3.6.1 Kalibrierungsfehler	53
3.6.2 Einstellung der Alarme und Warnsignale	54
3.6.3 Anwendung der automatischen Hypoglykämie-Abschaltung	55

3.7 Befragung der Patienten über den Einfluss der Besprechung der CGM-Profile	58
3.8 Statistische Auswertung	58
3.8.1 Verlauf im Gesamtkollektiv	58
3.8.2. Beurteilung des Verlaufs in Subpopulationen	64
3.8.3 Korrelation von Hypoglykämien mit Stabilitätsindex (MW SG/SD)	76
3.8.4 Einfluss der SuP- Erfahrung auf den Gesamtverlauf	77
4. Diskussion	82
4.1 Therapeutisches Nutzen der sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP) zur Vermeidung von Hypoglykämien unter Alltagsbedingungen	82
4.2 CGM-Einsatz im Alltag aus Sicht des Patienten	84
4.2.1 Ausgangs HbA1c Wert als prognostischer Faktor	85
4.2.2 Alter als prognostischer Faktor	86
4.2.3 Stabilitätsindex (MW/SD)	87
4.2.4 Einfluss der SuP Erfahrung auf den Patientenverlauf	87
4.2.5 Einfluss eines standardisierten Feedbacks auf die Stoffwechseleinstellung	88
4.2.6 Subjektive Auswirkung der Datenbesprechung auf das Diabetesmanagement	90
4.2.7 Nutzung der standardmäßigen Funktionen moderner Insulinpumpen	90
4.3 CGM-Einsatz aus Sicht des Diabetesteams	97
4.4 Ausblick	99
4.4.1 Neuer Algorithmus zur Hypoglykämieabschaltung	100
4.4.2 Zusammenschalten von Glukosesensor und Insulinpumpe zum Closed-Loop-System	102
5. Zusammenfassung	104
6. Literaturverzeichnis	107

Liste der Abkürzungen

AUChyper	Fläche oberhalb des Glukose Zielbereiches (3,9-7,7 mmol/l, 70- 140 mg/dl)
AUChypo	Fläche unterhalb des Glukose Zielbereiches (3,9-7,7 mmol/l, 70-140 mg/dl)
BG	Blutglukose Konzentration
BMI	Body Mass Index
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
IE	Internationale Einheiten
KH	Kohlenhydrate
KHE	Kohlenhydrateinheiten
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LGS	Low glucose suspend
MBG	Mittlere Blut Glukose Konzentration
p	Level of statistical significance
SG	Sensorglukose
SD	Standard Deviation
SuP	Sensorunterstützte Pumpentherapie
SI	Stabilitätsindex

1. Einleitung

Durch Kombination einer kontinuierlichen subkutanen Glukosemessung mit einer kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion bietet die sensorunterstützte Pumpentherapie einen neuartigen Behandlungsansatz zur Therapie des insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Die folgende Arbeit analysiert typische Alltagsprobleme dieser Therapie im Rahmen einer Registerstudie.

1.1 Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder auch beides ¹.

Nach der gegenwärtig gültigen Einteilung des Diabetes mellitus wird zwischen folgenden Formen unterschieden ².

- A) Diabetes mellitus Typ 1 (immunologisch bedingt, idiopathisch)
- B) Diabetes mellitus Typ 2 (bedingt durch Insulinresistenz mit oder ohne Insulinmangel)
- C) Andere spezifische Diabetes-Typen (d.h. sekundär zu Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, genetischen Defekten der β -Zell-Funktion, genetischen Defekten der Insulinwirkung, Medikamente oder Chemikalien, Infektionen und anderen Ursachen)
- D) Gestationsdiabetes

Die Diagnose wird gestellt, wenn eins der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- a) $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/l)
- b) gelegentlichs-Glukosewert von ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) bei Vorhandensein diabetes-spezifischer Symptome wie Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust
- c) nüchtern Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder
- d) 2 Stunden Plasma-Glukosekonzentration ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) im oralen Glukose-Toleranztest ¹.

1.2 Diabetes mellitus Typ 1

Der Diabetes mellitus Typ 1 wurde früher auch als Jugenddiabetes bezeichnet. Er tritt bevorzugt im Kindes- und Jugendalter auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. Ursache ist eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden B-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es besteht ein Insulinmangel mit einem Insulinmangelsyndrom, das gekennzeichnet ist durch die klassischen Zeichen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust.

Innerhalb der Kategorie Typ 1 werden zwei Subtypen unterschieden:

- die immunologisch vermittelte Form (Typ 1a)
- die idiopathische Form (Typ 1b)

Die folgenden serologischen Marker sind geeignet, den Typ 1a nachzuweisen ³⁻⁸

- Inselzellantikörper (ICA),
- Insulinautoantikörper (IAA),
- Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A)
- Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2a),
- Autoantikörper gegen den Zink Transporter 8 der B-Zelle (ZnT8)

Die Definition des Typ-1-Diabetes schließt auch Patienten mit der seltenen Form des LADA-Diabetes ein (LADA = Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Bei Patienten mit LADA-Diabetes bleibt eine Restfunktion der B-Zellen über Jahre erhalten, diese verhindert eine ketoazidotische Stoffwechsellage ⁹. Die Manifestation bei dem LADA-Diabetes ist wie ein Typ 2 Diabetes, obwohl die für den Typ-1-Diabetes typischen Autoantikörper nachgewiesen werden können ¹⁰.

1.3 Therapieziele bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Die Therapie bei Diabetes mellitus Typ 1 zielt prinzipiell darauf ab, durch Substitution der fehlenden Insulinsekretion des Körpers und Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie, diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden ¹¹.

Die Therapie ist unmittelbar darauf ausgerichtet, zum einen das Risiko für schwere Stoffwechsellagen (schwere Hypoglykämien und/oder Ketoazidose) zu reduzieren und zum anderen das Risiko für mikroangiopathische (Retinopathie, Nephropathie) und andere diabetesassoziierte Folgeschäden (Neuropathie,

Makroangiopathie) zu reduzieren. Dies setzt eine weitgehend normnahe Blutglukoseeinstellung sowie die frühzeitige Diagnose und Therapie von zusätzlichen Risikofaktoren (Hypertension, Hyperlipidämie, Adipositas, Rauchen) voraus.

Zur Beurteilung und Kontrolle der Lebensqualität als übergeordnetes Therapieziel bei Patienten mit Typ-1-Diabetes steht gegenwärtig eine Vielzahl von Messinstrumenten zur Verfügung.

Die Festlegung von bestimmten Zielwerten der Lebensqualität und Messinstrumenten zur Therapiesteuerung ist in Deutschland nicht etabliert.

Die Definition und Kontrolle der unmittelbaren Therapieziele ist dagegen über den HbA1c-Wert möglich, der sich in einer großen randomisierten Studie als zuverlässiger Surrogatparameter eines geringeren Risikos für diabetesbedingte mikroangiopathische und neuropathische Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes erwiesen hat ¹¹.

1.4 Therapieüberwachung bei Diabetes mellitus

Die Grundlage der Therapieüberwachung bei Diabetes mellitus bilden Blutglukosemessungen und HbA1c-Werte. Sämtliche bedeutsamen epidemiologischen Studien und Interventionsstudien nutzen diese Parameter zur Beurteilung der Stoffwechselqualität und zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien ¹²⁻¹⁴ (Gaede et al. 2003, Khaw et al. 2004, Nathan et al. 2005, The DCCT Research Group 1993, The UKPD Study Group 1998a, The UKPD Study Group 1998b). Entsprechend gründen alle gültigen Therapie-Leitlinien diabetologischer Fachgesellschaften auf Zielwerten für Blutglukoseeinzelmessungen und HbA1c-Werten ^{1,15}.

1.4.1 HbA1c

Der HbA1c-Wert wird in den regelmäßigen ärztlichen Routinekontrollen circa alle 3 Monate aus einer kapillären oder venösen Blutabnahme bestimmt. Das glykierte Hämoglobin HbA1c ist das Produkt einer Reaktion von Hämoglobin A₂ mit β -D-Glukose.

Die Konzentration des stabilen HbA_{1c} wird durch kurzfristige Hyperglykämien nicht oder nur wenig verändert, d.h. kurzfristige Blutglukosespitzen werden nicht erfasst. Wegen der mittleren Erythrozytenlebensdauer von 100-120 Tagen kennzeichnet der HbA_{1c} Wert die Qualität der Stoffwechseleinstellung während eines Zeitraums von etwa 6-8 Wochen. Bei verkürzter Erythrozytenlebensdauer sind die HbA_{1c} Werte erniedrigt. Fehlbestimmungen treten bei Hämoglobinopathien auf. Auch bei ausgeprägter Niereninsuffizienz, hämolytische Anämien, chronischem Alkoholismus oder Medikamenten (z.B. Salizylate) bzw. Drogenmissbrauch kann das Hämoglobin chemisch modifiziert werden und falsche Ergebnisse verursachen.

Als Referenzmethode für die Messung des HbA_{1c} Wertes hat sich die HPLC-Kationenaustauschchromatographie bewährt.

Der Referenzbereich des NGSP (National Glycohemoglobin Standardisation Programm), der auch als „clinical golden standard“ für den HbA_{1c}-Wert bezeichnet wird, wurde für Stoffwechselgesunde zwischen 4 und 6% festgelegt. Als Behandlungsziel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, das als „therapeutisches Fenster“ bezeichnet wird, werden HbA_{1c} Werte zwischen 7,0 und 7,5% angenommen, da sowohl das Risiko für das Auftreten diabetischer Folgeerkrankungen als auch das Risiko für die Inzidenz schwerer Hypoglykämien innerhalb dieser therapeutischen Grenzen minimiert werden kann ¹⁵.

1.4.2 Stoffwechselfelbstkontrolle

Die Stoffwechselfelbstkontrolle ist für das tägliche Management des Diabetes unerlässlich zur Insulindosisanpassung, Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien sowie zur Bewältigung speziellen Situationen wie Krankheit, Sport oder Reisen.

1.4.2.1 Blutglukose-Einzelwertmessung

Bei der Stoffwechselfelbstkontrolle wird die Glukosekonzentration im Kapillarblut gemessen, die einer nicht bestimmaren Mischung aus arteriellen und venösen Blut entspricht. Die von den Patienten gemessenen Kapillarblutwerte für Glukose liegen 10-15% niedriger als die entsprechenden Plasmawerte ¹⁶.

Die IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory medicine) empfiehlt einen konstanten Faktor von 1,1 für die Umrechnung der Glukosekonzentration im Vollblut in die äquivalente Plasmakonzentration (bei normaler Hämatokrit und Wasserkonzentration) und nur diesen Wert mitzuteilen um Fehlbeurteilungen zu vermeiden ¹⁶.

Die durchschnittliche Frequenz der Blutzuckerkontrolle sollte zwischen 5-8 mal täglich betragen, kann aber im Einzelfall deutlich höher liegen.

Blutzuckermessungen sollen in folgenden Situationen durchgeführt werden: immer präprandial, bei Therapieanpassung postprandial, vor, eventuell während, und nach intensiver körperlicher Bewegung zur Vermeidung von Hypoglykämien, nach einer Hypoglykämie, während einer Krankheit oder einer ungewohnten Situation, vor Führen eines Kraftfahrzeugs.

Häufige tägliche Blutzuckerkontrollen können zu einer Verbesserung der Glykämie führen, wenn der Patient bzw. die betreuende Personen adäquat reagieren.

Die Blutglukosekonzentration wird heute mit Testgeräten bestimmt, in die ein Teststreifen eingeschoben wird. Nach Auftragen oder Ansaugen von Blut kann der Blutglukosewert nach kurzer Zeit auf einer Digitalanzeige abgelesen werden.

Trotz ständiger technischer Verbesserungen der Blutglukosemessgeräte bleiben eine Reihe von Einfluss- und Störfaktoren: Hämatokrit, Temperatur, Feuchtigkeit, Sauerstoffgehalt, vor allem aber Folgen des unzureichenden Trainings der Patienten. Auch die Impräzision der Geräte ist nach wie vor hoch, da eine Standardisierung der inzwischen mehr als 60 Gerätetypen fehlt. Die erlaubten Abweichungen der Glukometer zu parallel durchgeführten Labormessungen wurden von der American Diabetes Association (ADA) von 15% auf 5 % gesenkt ¹⁵.

1.4.2.2 Ketonkörpernachweis

Eine Urinuntersuchung auf Ketonkörper sollte bei bestimmten Situationen (z.B. Infektionen, lang anhaltende Hyperglykämie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) erfolgen. Bei mangelhaftem Glukoseangebot an die Zellen bei unzureichender Insulinsubstitution oder wegen eines nicht ausreichenden Nahrungsangebots, werden vermehrt Triglyceride gespalten. Dabei entstehen freie Fettsäuren, die teils oxidieren, teils in die Leber zu Ketonkörper umgewandelt werden. Die

Serumkonzentration der Ketonkörper β -Hydroxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton steigt an. Die Ketonkörper werden im Urin in großer Menge ausgeschieden, sodass sie mit Hilfe einfacher Tests nachweisbar werden. Ketonkörper im Urin sind daher ein wichtiger Hinweis für eine schlechte Stoffwechseleinstellung¹⁵. Besonders bei Pumpenträgern stellt die β -Hydroxybuttersäure Bestimmung im Blut ein wichtiger Parameter zur Vorbeugung einer Ketoazidose dar.

1.5 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Die Indikation für Insulintherapie ist bei Diabetes mellitus Typ 1 immer und lebenslang gegeben. Voraussetzung für die Substitution des fehlenden Insulins sind Kenntnisse über den physiologischen Insulinbedarf sowie die pharmakokinetischen und –dynamischen Eigenschaften der therapeutisch verwendeten Insuline.

Grundsätzlich richtet sich der individuelle Insulinbedarf bei Menschen mit Typ-1-Diabetes aufgrund des absoluten Insulinmangels nach der physiologischen Insulinsekretion. Die Insulinsekretion erfolgt sowohl ohne Nahrungszufuhr (basaler Insulinbedarf) als auch nach Nahrungszufuhr (prandialer Insulinbedarf) diskontinuierlich, d. h. pulsatil. Bei der Insulindosierung ist zu berücksichtigen, dass der absolute Insulinbedarf auch von der individuellen Insulinempfindlichkeit des jeweiligen Patienten abhängt.

Bei der Insulintherapie wird die konventionelle Insulintherapie von den so genannten intensivierten Therapieformen unterschieden.

1.5.1 Konventionelle Insulintherapie (KT)

Bei der konventionellen Insulintherapie wird täglich ein- oder zweimal Insulin injiziert. Es liegt eine eindeutige Dominanz der Verzögerungsinsulinwirkung vor. Die Nahrungszufuhr muss an die vorgegebene Verzögerungsinsulinwirkung angepasst werden. Die Patienten sind in ein genau berechnetes, streng festgelegtes Insulin-Diät Regime eingebunden. Die zirkadianen Veränderungen der Insulinwirkung und des Insulinbedarfes sind unter konventionellen Insulintherapie schwierig auszubalancieren¹⁷. Aus diesem Grund wird diese Behandlung in der Pädiatrische Diabetologie praktisch nicht mehr eingesetzt.

1.5.2 Intensivierte Insulintherapie (ICT)

Die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) imitiert das physiologische Insulinsekretionsmuster bei Stoffwechselgesunden. Die differenzierte Prandial- und Basalinsulinsekretion der β -Zellen dient als Vorbild für die intensivierte Insulintherapie. Die Kunst dieser Therapie besteht einerseits in der aktuellen Anpassung der Prandialinsulindosis an die geplante Nahrungszufuhr, andererseits in der subtilen Regulation der hepatischen Glukoseproduktion durch eine ausreichende Basalinsulinsubstitution. Mit der intensivierten Insulintherapie gelingt es den zirkadianen Wechsel der Insulinwirkung durch die subtile Anpassung der Prandial- und Basalinsulindosis an den notwendigen Insulinbedarf auszugleichen ¹⁷.

1.5.3 Insulinpumpentherapie (CSII)

Die Durchführung einer intensivierten Insulintherapie mittels kontinuierlicher subkutaner Insulininfusionstherapie (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII) kann in allen Altersstufen vorteilhaft gegenüber einer Therapie mit multiplen Injektionen (ICT) sein.

Die Insulinpumpen, die sich derzeit auf dem deutschen Markt befinden, besitzen standartmäßig die für die Insulinpumpentherapie (CSII) charakteristischen Funktionen, welche sind:

- der Bolus zur Abgabe des Prandialinsulins bzw. auch zur Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte
- die Basalrate zur Kompensation der hepatischen Glukoneogenese.

Wesentlich ist, dass aus einer Insulinpumpe ausschließlich kurzwirksames Insulin appliziert wird, was eine bessere Steuerung der Insulinversorgung ermöglicht ¹⁸.

Durch die stündlich programmierbare kontinuierliche Basalrate und die einfache zusätzliche Gabe von Bolusinsulin auf Knopfdruck kann der nahrungsabhängige Prandialinsulinbedarf und der nahrungsunabhängige Basalinsulinbedarf zeitgerecht substituiert werden.

Ohne Zweifel können bei der Insulinpumpentherapie gleichmäßigere Insulinspiegel erreicht werden als mit der ICT.

Die Insulinpumpentherapie kann daher mit Recht als die Therapieform bezeichnet werden, die physiologische Insulinsekretion am nächsten kommt ¹⁷ .

1.6 Insulinpumpentherapie (CSII): Charakteristik und Funktionalität von modernen Insulinpumpen

1.6.1 Die Basalratenprogrammierung

Die Basalrate reguliert den nahrungsunabhängigen Insulinbedarf, dies entspricht 30-40% der Insulintagesdosis. Das von der Insulinpumpe verwendete kurzwirksame Insulin, lässt sich an den individuellen physiologischen Insulinbedarf eines Patienten anpassen.

Die richtige Wahl der Basalratendosis erkennt man daran, dass jede Nahrungszufuhr eine Bolusabgabe erfordert. Die gesamte Basalrate wird entsprechend dem physiologischen zirkadianen Insulinbedarf in stündliche Basalraten aufgeteilt.

Die zirkadiane Verteilung der Basalrate über den Tag ist sehr stark vom Alter abhängig.

Die maximale Basalrate liegt bei präpubertären Kindern in den späten Abendstunden (zwischen 21 und 24 Uhr). Dagegen ist sie bei den pubertären Kindern in der Zeit von 3-9 Uhr und von 21-24 Uhr am höchsten ¹⁹ .

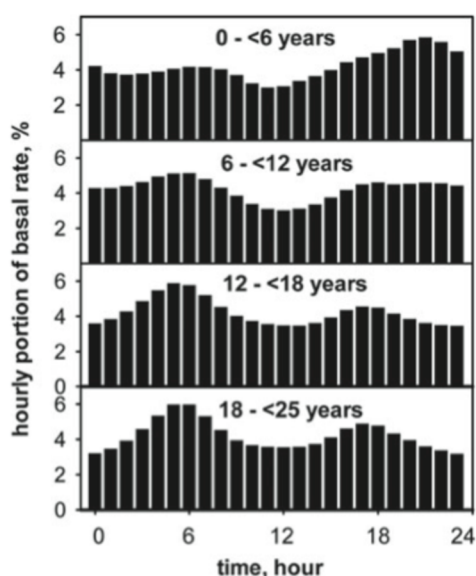


Abb. 1: Zirkadiane Verteilung des Basalinsulins in verschiedene Altersgruppen (% des Tagesinsulinbedarfs).¹⁹

Der Insulinbedarf kann sich vorübergehend ändern. Das macht eine temporäre Änderung der Basalrate erforderlich.

Ein erhöhter Insulinbedarf tritt z.B. bei Fieber, Infekten, verminderter körperlicher Aktivität, einigen Medikamenten oder im Rahmen des Menstruationszyklus auf. Ein verminderter Insulinbedarf tritt bei erhöhter körperlicher Aktivität und beim Sport auf. Bei verschiedenen Pumpenmodellen kann die Basalrate für einige Stunden erhöht oder gesenkt werden, ohne dass die Basalrate umprogrammiert werden muss. Eine Erweiterung der Basalratenprogrammierung ergibt sich durch die Verfügbarkeit von verschiedenen Basalratenprofilen, welche die Anpassung der Basalrate z.B. bei Schichtarbeit, Fernreisen mit Zeitverschiebung, Ferien und auch in der Schwangerschaft erleichtern^{17,18}.

1.6.2 Verschiedene Bolusoptionen

Ein wesentlicher Vorteil der Insulinpumpentherapie ist die Verfügbarkeit von verschiedenen Bolusoptionen. Unter der ICT erfolgt die Abgabe eines Bolus zu einer Mahlzeit ausschließlich schnell (normaler Bolus). Das wird überwiegend auch bei einer Insulinpumpe so gehandhabt, nur dass dies per Knopfdruck über das Gerät oder dessen Fernbedienung erfolgt. Allerdings zeigt sich, dass insbesondere bei Mahlzeiten mit unterschiedlichem glykämischen Index die Anpassung des Insulins an die Glukoseresorption nicht optimal ist²⁰⁻²². Weitere Faktoren sind neben den Ballaststoffen insbesondere das Fett und der Eiweißgehalt der Mahlzeit²³.

Aus diesem Grund verfügen alle Insulinpumpen neben der normalen Bolus über einen verlängerten Bolus und einen Kombinationsbolus (Kombination von normalem und verlängertem Bolus) (Abb.2). Die Zeitdauer der Insulingabe und das Verhältnis der Insulinmenge von normalem und verlängertem Bolus sind einstellbar¹⁸. Der Normalbolus ist üblich für Mahlzeiten mit schnell resorbierbaren Kohlenhydraten, der verlängerte Bolus für Mahlzeiten mit wenig bis gar keinen Kohlenhydraten und hohem Eiweißanteil, bei Gastroparese oder bei präprandial erniedrigten Blutzuckerwerte (Abb. 3).

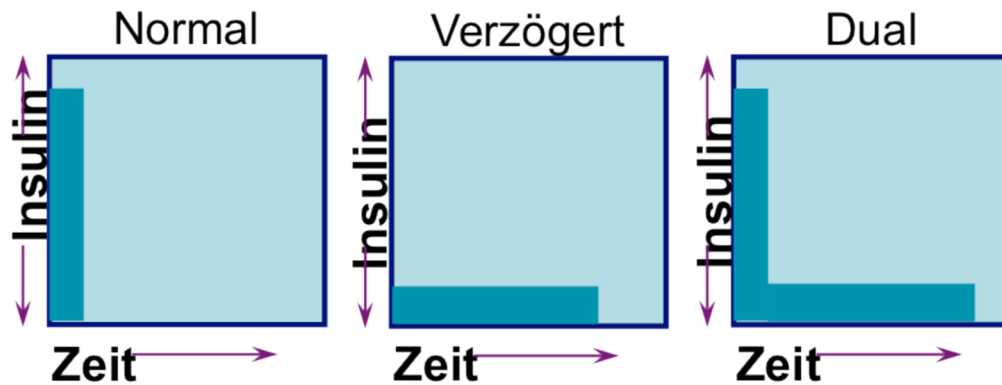


Abb.2 : Verschiedene Bolusoptionen ²⁴

Der Dualbolus wird bei Mahlzeiten mit niedrigem glykämischen Index eingesetzt. Diese Bolusoption ermöglicht jedoch zudem eine effiziente Abdeckung von fett- und eiweißhaltigen Mahlzeiten insbesondere am Abend ²⁴⁻²⁶.

ein kurzer Bolus **zwei Boli** **verzögerter Bolus** **Kombinationsbolus**

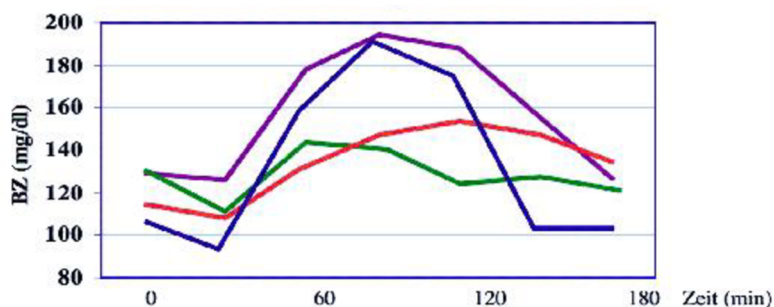


Abb. 3: Auswirkung der verschiedenen Bolusformen bei einer fettreichen Mahlzeit ²⁴

1.6.3 Bolusrechner

In den modernen Insulinpumpen ist ein Bolusrechner integriert, dieser berechnet die Insulindosis auf Basis des aktuellen Glukosewertes, des Glukosezielwertes, der tageszeitabhängigen Insulinempfindlichkeit und der noch wirksamen Menge an Insulin. Die individuellen Therapieparameter müssen einprogrammiert werden.

Zur Berechnung des Insulindosisvorschlages wird Kohlenhydratgehalt, Kohlenhydratfaktor, aktueller Blutzuckerwert und Blutzuckerzielwert berücksichtigt. Bei Benutzung nach den Mahlzeiten oder nach vorausgegangenen Insulingaben zur Korrektur wird zusätzlich das noch wirksame Insulin bei der Berechnung eines Korrektur-Bolus berücksichtigt. Hierzu wird das noch wirksame Insulin mit Hilfe der

Insulinwirkungskurve und der eingestellten Wirkdauer errechnet und vom ermittelten Korrekturinsulin abgezogen^{18,27,28}.

1.7 Kontinuierliche Glukosemessung

Minimal invasive Methoden bestimmen die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit der Haut oder der Subkutis. Da 45% des Volumens der Haut aus interstitieller Flüssigkeit besteht und weniger als 5% des Volumens aus Blutgefäßen besteht, bewirken Änderungen der Blutglukose nur geringe Änderungen der Glukosekonzentration in der Haut oder dem Unterhautfettgewebe. Unter physiologischen Bedingungen gibt es einen raschen Austausch der Glukosemoleküle zwischen Blutplasma und interstitielle Flüssigkeit. Daher besteht eine enge Korrelation zwischen den beiden Glukosekonzentrationen. Die kontinuierliche Glukosemessung bietet daher eine wichtige neue Möglichkeit der Stoffwechselüberprüfung¹⁵.

1.7.1 Indikationen für die kontinuierliche Glukosemessung

Folgende Indikationen betrachtet die Arbeitsgruppe CGM der Arbeitsgemeinschaft, Diabetologische Technologie' (AGDT) innerhalb der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) für die Nutzung von CGM-Systemen im Rahmen der Therapie von Diabetes Typ 1 in Deutschland als relevant²⁹.

- Hypoglykämien
 - häufige schwere Hypoglykämien (mit Notwendigkeit für Fremdhilfe)
 - schwere nächtliche Hypoglykämien
 - nachgewiesene Hypoglykämiewahrnehmungsstörung
- unbefriedigende Stoffwechselkontrolle, wenn trotz Nutzung aller zur Verfügung stehenden Therapieformen (auch CSII), guter Compliance und Ausschlusses schwerer psychologisch- psychiatrischer Störungen der angestrebte HbA1c-Wert nicht erreicht wird
- vor/während Schwangerschaft mit unbefriedigender Stoffwechselkontrolle unter Einsatz konventioneller Therapieformen
- Notwendigkeit von mehr als 10 Blutzuckermessungen täglich zur Erreichung

des angestrebten Stoffwechselkontrollziels.

Als Kontraindikation für den Einsatz von CGM-Systemen werden dagegen betrachtet:

- keine Bereitschaft zur Intensivierung des Therapieaufwands, d. h. bei mangelnder Motivation und Compliance
- Angst vor technischen Systemen und/oder mangelndem Vertrauen dazu
- Alkohol- und/oder Drogenabusus
- schwerwiegende psychologische/ psychiatrische Probleme, die nicht in gescheiterten Bemühungen um eine verbesserte Stoffwechselkontrolle begründet sind (z.B. Bulimie, Anorexie, Psychosen).

In dem Statement der AGDT wurde ein zeitweiser oder dauerhafter CGM-Einsatz in Kalkül gezogen. Ersteres bezog sich insbesondere auf die Kontrolle über die erfolgreiche Anwendung des Systems, das heißt nach vorgegebenen Zeitabständen muss die Erreichung der Einstellungsziele nachgewiesen werden, bevor eine weitere Verordnung stattfindet.

Weiterhin wurden Voraussetzungen für die CGM-Verordnung seitens des medizinischen Personals und der medizinischen Einrichtung definiert. Diese sind:

- Verordnung und Betreuung der Patienten durch ein Diabetesteam eines stationären Zentrums oder einer Diabetes-Schwerpunktpraxis, in welchem sich mindestens ein geschulter und CGM-erfahrener Diabetologe befindet
- Angebot einer strukturierten Schulung im Umgang mit dem CGM und der Nutzung der Parameter für die Anpassung der Therapie ³⁰.

1.7.2 Anwendung in der alltäglichen Therapiesteuerung

Die kontinuierliche subkutane Glukosemessung kann eine genaue Aussage über den 24-h-Tagesverlauf der Glukosewerte leisten. Hier können in Einzelmessungen nicht nachweisbare Blutglukoseschwankungen, wie zum Beispiel unbemerkte Hypoglykämien oder starke postprandiale Blutglukoseanstiege aufgedeckt werden. Dem Anwender eines Glukosemonitorings bietet sich nicht nur der vollständige Einblick in seine glykämische Regulation, sondern die Daten können auch als Hilfsmittel für die Diabetestherapie verwendet werden. Direkt sichtbar und damit zu beeinflussen ist, wenn beispielweise die Gefahr einer Hypoglykämie besteht, Glukoseanstiege postprandial auftreten, eine Korrektur des Glukosespiegels

notwendig ist oder wenn auf erhöhte körperliche Aktivität mit der Aufnahme zusätzlicher Kohlenhydrate reagiert werden muss. Neben dem aktuellen Wert, je nach System angezeigt im Abstand von 1-5 Minuten, sieht der Patient auf dem Monitor die Glukosekurve. Der Patient kann unmittelbar nachverfolgen wie sich der Glukosespiegel in der zurückliegenden Zeit entwickelt hat und in welche Richtung er sich bewegt- eine über die punktuelle Blutzuckermessung weit hinausgehende Information. Zusätzlich wird dieser Trend durch Pfeile auf dem Monitor unterstützt. Deren Richtung oder die Anzahl der Pfeile geben zusätzlich die Information über die Glukoseänderungsgeschwindigkeit. Gekoppelt sind diese Angaben mit wahlweise zuschaltbaren Alarmen, so dass der Anwender auf zu tiefe oder zu hohe Glukosewerten aufmerksam gemacht werden kann, zum Beispiel während des Schlafes.

Durch die Visualisierung des Glukoseverlaufs hat der Patient die Möglichkeit stark ausgeprägte Schwankungen in der Glukosekonzentration durch eine rechtzeitige therapeutische Intervention zu vermeiden³¹. Nachweislich ist die Zeit welche Patienten im normnahen Glukosebereich verbringen, bei Nutzung von CGM-Systemen wesentlich länger als ohne diese³¹⁻³⁴. Dieser Glättung der Glukoseprofile kommt möglicherweise auch eine prognostische Bedeutung in Bezug auf die Entwicklung von vaskulären Schäden zu.

1.7.3 CGM Systeme und ihre Eigenschaften

Von den verschiedenen, auf unterschiedlichen physikalischen oder (bio-)chemischen Prinzipien basierenden Techniken für das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM) haben sich bisher nur minimalinvasive Ansätze als alltagstauglich erwiesen³⁵. Diese beruhen alle auf der elektrochemischen Umwandlung von Glukose mit Hilfe von Biokatalysatoren^{36,37}. Dementsprechend muss der Glukosesensor derartiger CGM-Systeme einen direkten Zugang zu einem glukosehaltigen Kompartiment haben. Dies bedingt, dass der Sensor, in Form einer mit einer Membran umhüllten nadelförmigen Enzymelektrode, durch die Haut in das subkutane Fettgewebe eingestochen wird. Dort erhält er Zugang zur interstitiellen Flüssigkeit. Das Applizieren der Sensoren ist prinzipiell durch den Patienten selber möglich, vergleichbar mit der Applikation von Infusionssets bei der Insulinpumpentherapie. Der Sensor kann jederzeit wieder aus der Haut herausgezogen werden, liegt aber

meistens bis zu seiner maximal angegebenen Nutzungsdauer (je nach System zwischen 5 bis 7 Tagen).

Das erste im Jahr 1999 auf den Markt gekommene CGM-System (CGMS® Gold) registrierte die Messwerte, zeigte diese aber nicht direkt sichtbar an. Die Auswertung erfolgte retrospektiv. Die in der Folgezeit für den praktischen Einsatz durch die Patienten mit Diabetes entwickelten CGM-Systeme zeigen dagegen die Messwerte nach einer ersten Kalibration zeitnah auf einem Display an: Guardian®Real-Time, Paradigm®Veo (Insulinpumpe mit optional ankoppelbarem Glukosesensor; beide von Medtronic), FreeStyle®Navigator von Abbott, DexCom®STMTM sowie Animas Vibe (von Animas, mit einem CGM-System von DexCom).

Das komplette CGM-System besteht aus dem eigentlichen Glukosesensor, der durch die Haut gestochen wird, einer kleinen auf der Haut zu fixierenden Elektronik Einheit sowie einem separaten Anzeige- und Speichergerät. Die Datenübertragung von dem eigentlichen Messsystem zu dem Anzeigegerät, welches etwa die Größe eines Mobiltelefons hat, erfolgt per Radiowellen; dabei haben diese eine Reichweite von bis zu 3 m. Bei kombinierten Systemen, d. h. bei direkter Kombination des CGM-Systems mit einer Insulinpumpe (Paradigm®Veo und Animas Vibe), dient das Display der Insulinpumpe zur Anzeige der Glukosemessdaten und ersetzt damit das separate Anzeigegerät. Auf dem Display des Monitors werden Messwerte angezeigt, die allerdings nicht die Glukosewerte darstellen, sondern den bei der elektrochemischen Umwandlung von Glukose entstehenden Sensorstrom, ausgegeben als ISIG (input signal) Wert. Der ISIG Wert gibt den entstehenden Stromfluss an und korreliert damit mit der Glukosekonzentration.

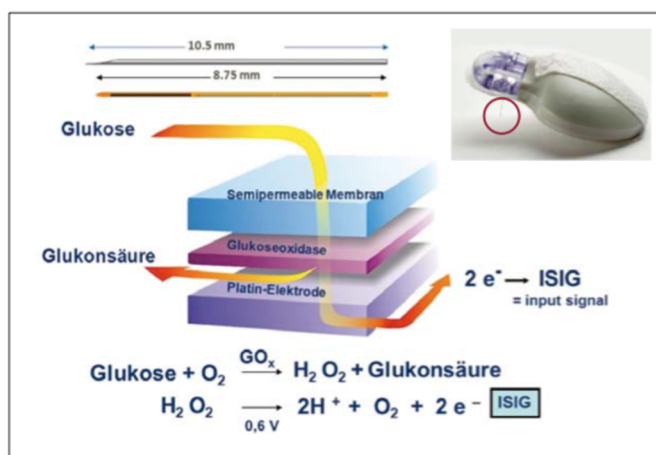


Abb. 4. Prinzip des kontinuierlichen Glukosemonitorings mithilfe von enzymatischen Glukoseelektroden (Nadelsensor). Bestimmt wird die Glukosekonzentration durch die enzymatische Umwandlung der Glukose und der elektrochemischen Zersetzung des dabei entstandenen Wasserstoffperoxides (H_2O_2). Der ISIG-Wert gibt den entstehenden Stromfluss an und korreliert damit mit der Glukosekonzentration³⁸

Für die Vergleichbarkeit der Messungen mit Blutzuckerwerten ist das System 3 bis 4 mal täglich zu kalibrieren³⁹. Dabei gilt es, den Zusammenhang zwischen dem von

dem CGM-System registrierten (elektrischen) Signal und der enzymatisch bestimmten Glukosekonzentration zu ermitteln. Diese Kalibrierung kann – aus naheliegenden biologischen Gründen – nicht im selben Kompartiment erfolgen. Die interstitielle Messung (CGM) muss daher am Ergebnis einer Messung im kapillären Raum (mittels Blutzuckerselbstkontrolle) kalibriert werden. Mit diesem Kompromiss wird die Blutglukosekonzentration unter Alltagsbedingungen mit einem handelsüblichen Blutzuckermessgerät im Kapillarraum bestimmt und danach zur Kalibrierung der interstitiellen Messungen eingesetzt.

Da die analytische Messgenauigkeit dieser Blutzuckermessgeräte bei 3 bis 5% liegt, bei der Nutzung durch Patienten im Alltag aber Abweichungen bis zu 20% auftreten, stellt die Kalibrierung der CGM-Systeme eine sehr wichtige Fehlerquelle dar⁴⁰. Die Kalibrationsprozedur muss deshalb von den Patienten mit Sorgfalt durchgeführt werden, wozu diese auch entsprechend gründlich zu schulen sind. Bedingt durch gewisse Unterschiede bei dynamischen Änderungen in der Glukosekonzentration im Blut vs. in der interstitiellen Flüssigkeit gilt es zu beachten, dass die Glukosewerte nur bei relativer Stabilität der Blutglukose in beiden Kompartimenten gleich sind. Das ist gegeben unter „steady state“-Bedingungen, das heißt zu Zeiten möglichst geringer Konzentrationsdifferenzen zwischen Blut- und Gewebsglukose. In Zeiträumen von sich rasch ändernden Glukosewerten kommt es hingegen zu physiologisch bedingten Unterschieden zwischen diesen⁴¹⁻⁴³, was eine adäquate Kalibrierung unzuverlässig macht. Das ist der Fall nach Mahlzeiten bzw. während und nach körperlicher Aktivität.

In diesem Zusammenhang sind die analytische Genauigkeit und Präzision der Messung von Glukose durch CGM-Systeme von Bedeutung. Für die Beurteilung der CGM-Messgenauigkeit existiert eine Richtlinie des Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI)⁴⁴. Diese CLSI-Richtlinie macht Vorgaben für die Untersuchung von CGM-Systemen in Studien. Ziel ist das Erreichen vergleichbarer Resultate und die Einführung von Untersuchungs- und Beurteilungsstandards. Hierbei werden unter anderem folgende zu untersuchende Aspekte unterschieden:

- Genauigkeit des Messpunkts
- Genauigkeit des Glukosetrends
- Sensitivität und Spezifität, Messstabilität, Kalibration und „lag time“ der CGM-Messung (physiologisch bedingter, zeitlicher Unterschied zwischen der

Blutglukose und der interstitiellen Glukose während eines Glukoseanstiegs und -abfalls)²⁹.

1.7.4 Unterschiede von CGM in Bezug auf die Blutzuckerselbstkontrolle

Ein wesentlicher Unterschied zwischen CGM und der herkömmlichen Blutzuckerselbstkontrolle ist die Anzahl der zur Verfügung stehenden Messwerte. Die Messfrequenz von 5 min bzw. sogar 2 min führt zu einem quasi-kontinuierlichen Glukoseverlauf. Dieser Abstand ist kürzer, als die Zeit, in der eine klinisch relevante Veränderung des Glukosespiegels auftritt. Mit der kontinuierlichen Kurve wird der dynamische Verlauf des Glukosespiegels sichtbar.

Die Messqualität der CGM-Systeme erfüllt die im Rahmen der Diabetesbehandlung notwendige Genauigkeit. Der Vergleich von CGM und Blutzuckermessung muss sich allerdings auf vergleichbare Bedingungen beziehen. Bedingt durch die Messung in zwei unterschiedlichen Kompartimenten ist die unmittelbare Vergleichbarkeit und Übereinstimmung der CGM-Werte mit Blutzuckermesswerten grundsätzlich nur im Zustand einer stabilen Glukosekonzentration gegeben^{41,45}. Im Falle einer raschen Änderung der Blutglukose erfolgt die Änderung der interstitiellen Glukose mit einer zeitlichen Verzögerung („time lag“)⁴⁶.

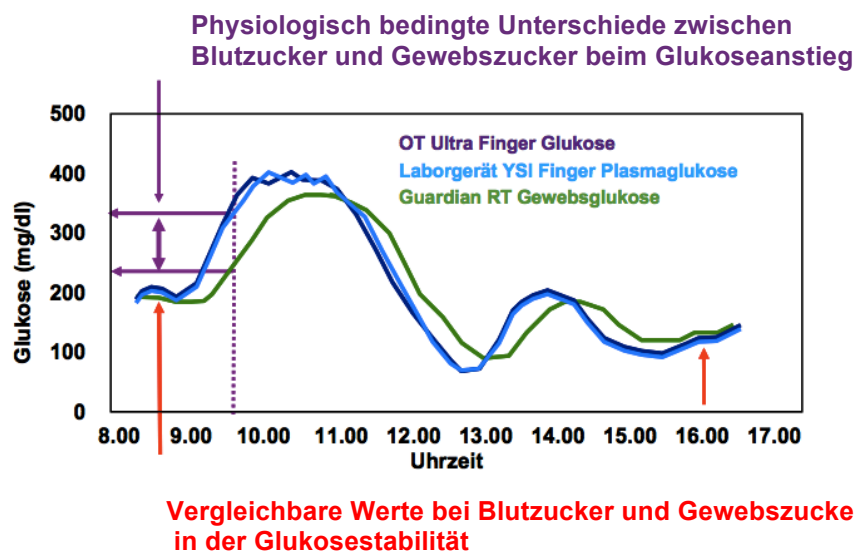


Abb.5: Differenzen zwischen den Glukosekonzentration die im Blut und in der interstitiellen Flüssigkeit gemessen wurden: in Phasen der Glukosehomöostase stimmen die Messwerte überein (rote Pfeile). Bei Phasen mit einem raschen Glukoseanstieg und - abfall kommt es dagegen zu einem physiologisch bedingten „time lag“, bei Patienten mit Diabetes liegt dieser zwischen 5 und 25 Minuten

^{46,47}

Der „time lag“ ist beim Absinken des Glukosespiegels etwas geringer als im Anstieg⁴³ (Abb. 5).

Generell hängt er vom metabolischen Zustand des Patienten ab (Glukoselast, Resorptionsgeschwindigkeit der Glukose aus der Nahrung, Glukosegradient zwischen Blut und Interstitium, Spritz-Ess-Abstand bei Insulinabgabe) und ist selbst bei stoffwechselgesunden Probanden individuell verschieden.

Diese Messwertabweichungen stellen keinen Messfehler dar, sondern sind physiologisch bedingt durch die Messung in unterschiedlichen Kompartimenten^{47,48}.

Zusätzlich zu dem physiologischen „time lag“ tritt noch ein messtechnisch bedingter hinzu. Dieser ergibt sich aus der Frequenz der Messwertanzeige. Im Vergleich zum physiologischen „time lag“ spielt er aber eher eine untergeordnete Rolle.

1.7.5 Kalibrierung von CGM

Die Kalibrierung ist ein entscheidender Punkt der Sensoranwendung, sie bestimmt entscheidend die Messqualität. Weil die CGM-Messung im Interstitium stattfindet, gibt es bei steigenden oder fallenden Glukosewerten einen physiologischen Unterschied zwischen der Glukosekonzentration im Blut und im Gewebe^{47,48}.

Die Kalibrierung soll im Zustand der Glukosestabilität erfolgen, in einem Zustand in welchem die interstitielle Glukose und die Blutglukose übereinstimmen. Dieser Zustand herrscht in der Regel nach dem Aufstehen oder präprandial. Meistens führen die Patienten zu diesen Zeitpunkten Blutzuckerkontrollen durch, so dass die Werte für die Kalibrierung genutzt werden können³⁰.

Wenn die Kalibrierung bei starken Änderungen des Glukosespiegels erfolgt, liegen entsprechend Unterschiede in der Glukosekonzentration in beiden Kompartimenten vor^{49,50}. Im Falle eines Glukoseanstiegs oder -abfalls kommt zu einer zeitlichen Verschiebung von 5 bis 25 Minuten zwischen den Messwerten im Blut und in der interstitiellen Flüssigkeit. Diese Unterschiede bewirken eine Fehlkalibrierung, bei welcher die Sensorkurve verschoben wird (Abb. 6). Nachfolgend werden wegen der falschen Kalibrierung von dem Sensor falsche Glukosewerte angezeigt. Wenn der Patient sich nach seinen Sensorwerten richtet, so wird er eine Hypoglykämiegefahr nicht erkennen können³⁰.

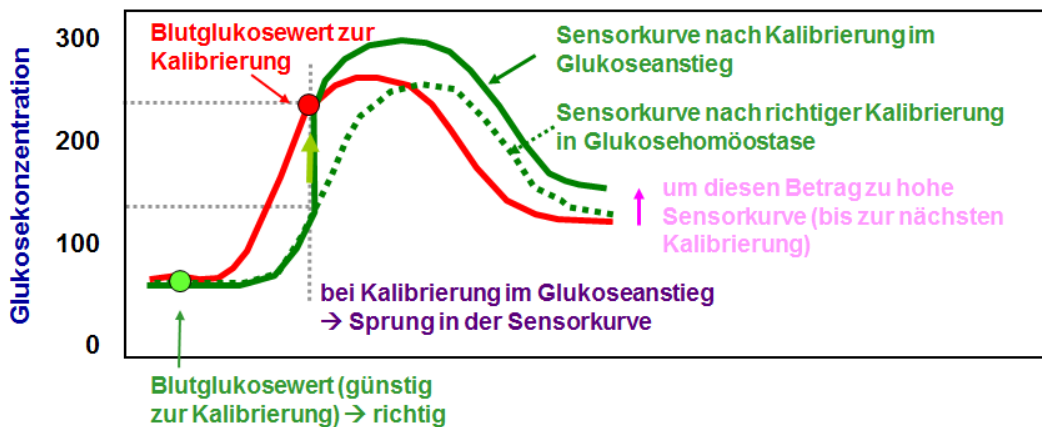


Abb. 6: Die Kalibrierung zum falschen Zeitpunkt im Glukoseanstieg führt zu einem „Sprung“ in der Sensorkurve³⁰

1.7.6 Einstellung der Alarme und Warnsignale

In kritischen Stoffwechselsituationen können akustische oder physikalische (Vibration) Alarmsignale des CMG-Systems den Patienten darauf aufmerksam machen. Mit den Alarmen wird die Schwelle einer Hypoglykämie (Alarm NIEDRIG) bzw. einer Hyperglykämie (Alarm HOCH) durch den Patienten und den Arzt festgelegt. Dabei ist zu beachten, dass die Sensoren eine Messtoleranz von etwa 15% aufweisen⁴³. Bei einem Schwellwert für die Hypoglykämie von 70 mg/dl bedeutet das, dass der Alarm durchaus auch schon bei tatsächlich ca. 80 mg/dl ausgelöst werden kann, was mit Sicherheit keine Hypoglykämie darstellt. Es treten im Rahmen der Messgenauigkeit falsch niedrige Werte auf.

Die Alarme sollen das Verlassen des normnahen Glukosebereichs anzeigen, andererseits darf der Patient dadurch nicht genervt oder übermäßig gestört werden. Die Alarme lassen sich auch tageszeitabhängig programmieren. Zusätzlich stehen auch Voralarme zur Verfügung, welche vor dem Erreichen der Alarmgrenze für hohe oder niedrige Glukosewerte warnen. Dazu wird ein Zeitraum festgelegt, in welchem das Messsystem vor Erreichen dieser Werte warnt. Damit bietet sich die Möglichkeit pro-aktiv eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie zu verhindern^{30,51}.

1.8 Verbindung von Insulinpumpentherapie (CSII) und kontinuierliche Glukosemessung (CGM) zur SuP

Die modernen Insulinpumpen bieten die Möglichkeit einer unmittelbaren Verbindung mit dem kontinuierlichen Glukosemonitoring (CGM). Die Messwerte vom kontinuierlichen Glukosemonitoring werden in der Insulinpumpe als Glukosedaten ausgewertet. Auf deren Display wird der interstitielle Glukosewert, durch Trendpfeile der Glukoseverlauf und das Glukoseprofil wahlweise über 3,6,12 oder 24 Stunden angezeigt. Diese Daten können nach Bestätigung der Werte durch die herkömmliche Blutzuckermessung in die manuell gesteuerte Insulinabgabe einbezogen werden¹⁸.

1.8.1 Sensorunterstützte Pumpentherapie mit Hypoglykämieabschaltung (HA)

Durch das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM) lassen sich vor allem auch unbemerkte Hypoglykämien aufdecken, die von den Patienten nicht bemerkt wurden aufgrund einer Wahrnehmungsstörung bzw. in Zeiten, in denen sie abgelenkt wurden oder in der Nacht⁵²⁻⁵⁵. Darüber hinaus bietet CGM die Möglichkeit der aktiven Vermeidung von Hypoglykämien durch einstellbare Alarmgrenzen^{31,56}. Trotzdem reagieren die Patienten nicht immer auf solche Alarme.

Als ein spezieller Entwicklungsschritt ist die Verbindung von Insulinpumpe und CGM anzusehen, woraus die sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP) als neue therapeutische Option entstanden ist. Das System Paradigm® VEO (PRVEO) (Medtronic Mini Med, Inc. Northridge, CA) verfügt mit der Hypoglykämieabschaltung (HA) über den Algorithmus „Low Glucose Suspend“ (LGS), der bei Unterschreiten eines einstellbaren Hypoglykämiegrenzwerts und bei Nichtreaktion durch den Patienten zur Unterbrechung der Insulinabgabe über maximal 120 Minuten führt. Nach dieser Zeit erfolgt automatisch wieder das Zuschalten der Insulinzufuhr. Für die folgenden vier Stunden wird die Insulininfusion beibehalten, auch wenn wiederum Werte unterhalb der eingestellten HA-Schwelle auftreten sollten. Erst danach ist die Abschaltung der Insulinzufuhr nach einem HA-Alarm wieder möglich. Dieser Algorithmus soll verhindern, dass nach der Vermeidung einer Hypoglykämie reaktiv zu hohe Glukosewerte, im Extremfall eine schwere Hyperglykämie oder eine diabetische Ketoazidose auftreten können^{57,58}.

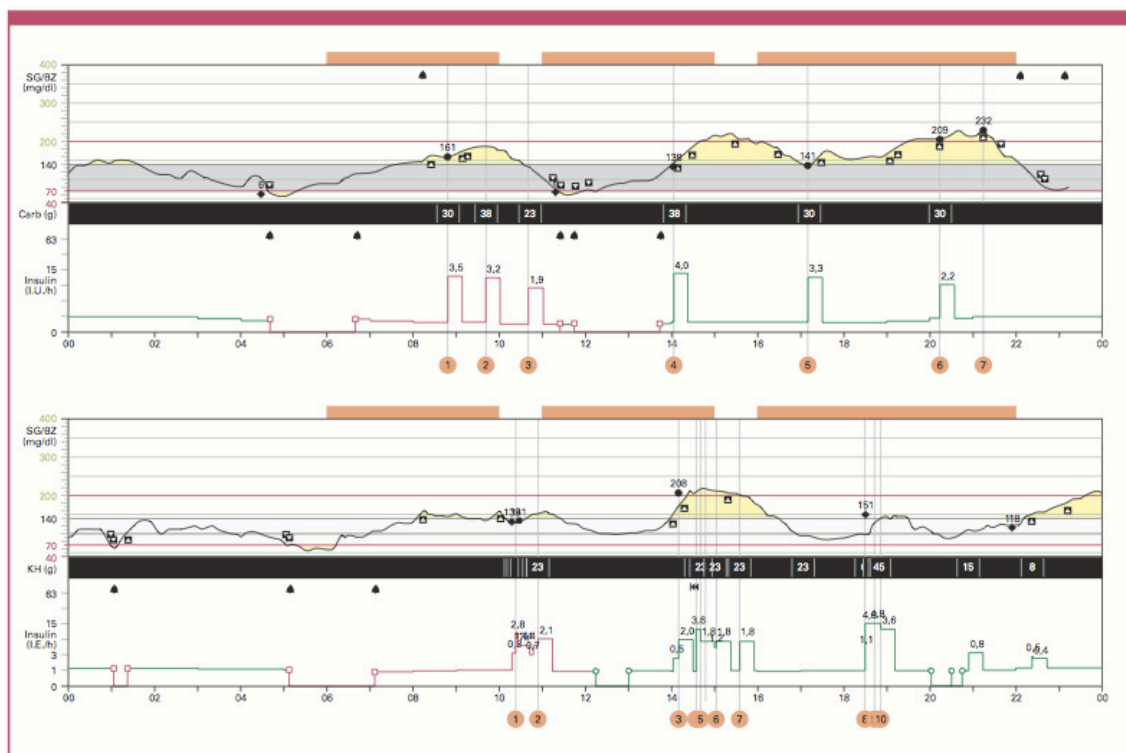


Abb. 7: Beispiele für die Verhinderung einer schweren Hypoglykämie durch Abschaltung der Insulinversorgung nach einem Hypoglykämieabschaltungsalarm, bei Nichtreaktion des Patienten. Oben: In beiden Fällen gegen 4.40 Uhr (während des Schlafes) und 11.45 Uhr (während des Spielens) erfolgte eine jeweils zweistündige Unterbrechung. Unten: gegen 1.00 Uhr kommt es bei dem schlafenden Kind zur Hypoglykämieabschaltung (HA), weil der Alarm überhört wird. Nach Kohlenhydratezufuhr wird die Insulininfusion wieder gestartet (Abbruch des LGS). Gegen 5.00 Uhr kommt es zur Hypoglykämieabschaltung über 2 Stunden und zum automatischen Wiedereinschalten der Insulinzufuhr gegen 7.00 Uhr. Der Patient verschläft diese Hypoglykämieabschaltung und wacht gegen 8.00 Uhr mit Werten um 140 mg/dl auf⁵⁸.

Im Rahmen einer nichtrandomisierten, prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie zeigte Danne et. al, dass durch Nutzung der Hypoglykämieabschaltfunktion des Systems Paradigm®VEO schwere Hypoglykämien bei Kindern verhindert werden können. Ein Hypoglykämieabschaltung-Schwellenwert ≤ 70 mg/ dl ($\leq 3,9$ mmol/l) zeigte sich wirkungsvoll bei der Hypoglykämievorbeugung. Hypoglykämieabschaltungen über die gesamten 120 Minuten mit nachfolgender automatischer Wiederaufnahme der Insulinabgabe traten, unbemerkt von Patient und Familie, häufiger während des Schlafes auf und verhinderten während der Untersuchung größtenteils schwere Hypoglykämien (Abb.7). Dagegen reagierten die Patienten während der Tageszeit häufig selbständig auf die Unterbrechung und schalteten die Insulinzufuhr der

Insulinpumpe manuell wieder zu. Es zeigte sich, dass der Algorithmus deutlich das Risiko für Hypoglykämien verringert und ein hohes Maß an Sicherheit für die Anwender bietet ⁵⁸. Bei dieser Studie verhinderte der HA-Algorithmus die Hypoglykämien bzw. verminderte ihre Ausprägung und führte nicht zu einer reaktiven schweren Hyperglykämie. Während der zweistündigen automatischen Unterbrechung der Insulinzufuhr ergab sich aus dem normalen oder nahehypoglykämischen Glukosebereich eine Erhöhung der Glukosekonzentration um $68,4 \pm 13,1$ mg/dl ($3,8 \pm 0,73$ mmol/l), d.h. in diesem Zustand ist mit einem Glukoseanstieg von ca. 35 mg/dl/Stunde zu rechnen ⁵⁸.

Bergestal et al. zeigte im Rahmen einer offenen, prospektiven, multizentrischen, randomisierten In-Home Studie (ASPIRE: Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response), dass die Nutzung der Hypoglykämieabschaltung bei der SuP die Rate nächtlicher Hypoglykämien deutlich senkt. Das Ausmaß nächtlicher Hypoglykämien als Fläche unter der Kurve (AUC) für hypoglykämischen Ereignisse zwischen 22 Uhr und 8 Uhr aufgetragen gegen die Zeit wurde beurteilt. Die Anzahl der Hypoglykämien und die Veränderung der HbA1c Konzentration gegenüber dem Ausgangswert wurden ebenso beurteilt. Über die 3 Studienmonate zeigte sich eine 37,5% Verminderung der nächtlichen Hypoglykämien und eine 57,1% Reduktion der Sensorglukosewerte <50 mg/dl in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Das führte andererseits nicht gehäuft zu Hyperglykämien, insbesondere gab es keine Hinweise dafür dass die Hypoglykämieabschaltung das Risiko einer Ketoazidose erhöht. Die Stoffwechseleinstellung war bei den beiden Gruppen vergleichbar und es zeigte sich keine Veränderung der HbA1c Konzentration gegenüber dem Ausgangswert ⁵⁹.

In einer ähnlich gelagerten randomisierten, kontrollierten Studie über 6 Monate zeigte Ly et al., dass die SuP mit Hypoglykämieabschaltung die Hypoglykämien bei Patienten mit DM Typ 1 und Hypoglykämiewahrnehmungsstörung deutlich reduziert. Als Kriterium für die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung galt eine erhöhte Inzidenz schwerer Hypoglykämien, gekennzeichnet durch Fremdhilfe oder Bewusstlosigkeit. Primär untersucht wurde die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien. Sekundär erfolgte die Analyse der Häufigkeit moderater/milder Hypoglykämien, der $AUC < 70$ mg/dl ($3,9$ mmol/l), des HbA1c-Werts. Nach 6 Monaten ergab sich in der Kontrollgruppe näherungsweise die gleiche Inzidenz an schweren Hypoglykämien wie zu Beginn der Untersuchung. In der Interventionsgruppe mit LGS trat dagegen gar keine schwere

Hypoglykämie mehr auf. Signifikante Reduktion zeigten auch die moderate/milde Hypoglykämien und der Anteil der verbrachten Zeit im Glukosebereich unter 70 mg/dl (3,9 mmol/l) ⁶⁰.

Der Algorithmus mit einer maximal zweistündigen Unterbrechung der Insulinzufuhr und der dann über einen Zeitraum von vier Stunden nicht mehr zu unterbrechenden Insulinlieferung erscheint optimal. LGS verhindert also bei Patienten mit gestörter Hypoglykämiewahrnehmung vollständig das Auftreten schwerer Hypoglykämien und reduziert signifikant die Rate an milden Hypoglykämien. Trotzdem berichten Bergenstal et. al. in NEJM 2013 über einen Fall mit prolongierter Unterbrechung der Insulinzufuhr durch Gerätproblem, diese Unterbrechung hat jedoch nicht zu schwerer Hyperglykämie geführt ⁵⁹.

1.8.3 Einstellung der LGS Schwelle

Bei der SuP mit Hypoglykämieabschaltung bei drohender Hypoglykämie (Low Glucose Suspend, LGS) ist die Grenze für die Hypoglykämieabschaltung frei wählbar. Es muss dazu ein Kompromiss geschlossen werden zwischen einer zu hohen (z.B. bei 80 mg/dl) oder zu tiefen Abschaltschwelle (z.B. bei 40 mg/dl). Im ersteren Fall vermeidet die rechtzeitige Abschaltung mit ziemlich hoher Wahrscheinlichkeit eine schwere Hypoglykämie^{61,62}. Die angesichts der Messtoleranz des Glukosesensors nicht auszuschließende Möglichkeit einer Fehlabschaltung (z.B. bei 90 mg/dl) ist unproblematisch, weil die Abschaltung für nur maximal zwei Stunden erfolgt. Während einer zweistündigen Unterbrechung der Insulinzufuhr durch den HA-Algorithmus ist mit einem Glukoseanstieg von ca. 35-40 mg/dl/Stunde zu rechnen ^{58,63-66}.

Bei dem durch die PRVEO derzeit zur Verfügung gestellten Algorithmus erscheint die Festlegung des Hypoglykämie-Alarms (HA) auf 70 mg/dl (3,9 mmol/l) bei gleichzeitig eingestelltem Hypoglykämiealarm auf 75mg/dl (4,2 mmol/l) als günstig zur Vermeidung oder Abschwächung von Hypoglykämien. Durch Titrierung des HA-Alarms bis maximal 90 mg/dl (5,0 mmol/l) sollten sich Hypoglykämien sogar ganz vermeiden lassen. Allerdings würden die HA-Alarme dann häufiger auftreten, was die Patienten in ihrer Befindlichkeit stören und damit zur Abschaltung dieses Algorithmus führen könnte. Im Gegensatz dazu erscheint eine Festlegung des HA-Alarms im

Bereich von 50mg/dl (2,8mmol/l) nicht günstig zu sein. Zwar treten dann die HA-Alarme deutlich seltener auf und jeder HA- Alarm zeigt mit hoher Wahrscheinlichkeit wirklich eine Hypoglykämie an, jedoch kann es in diesem Bereich durch eine nachfolgende Gegenregulation zu deutlichen und steilen Glukoseanstiegen kommen^{58,67}.

1.8.4 Klinische Evidenz zur Sensorunterstützten Therapie (SuP)

Die Nutzung einer sensorunterstützten Pumpentherapie im Alltag bietet eine bessere glykämische Kontrolle über die Nacht. Durch die einstellbaren Alarme und die Hypoglykämieabschaltung wird die Vermeidung von schweren Hypoglykämien ermöglicht. Ebenso ist eine bessere glykämische Kontrolle durch Visualisierung des Glukoseverlaufs und ständige Anpassung der Insulinbehandlung möglich. Die Patienten haben ein besseres Verständnis für das Diabetes-Management und sind in der Lage den Einfluss von Mahlzeiten, körperliche Aktivität, Stress usw. besser zu verstehen. Außerdem lässt sich die glykämische Lage bei akuten Erkrankungen besser steuern⁶⁸. Allerdings führt die Nutzung einer kontinuierlichen Glukosemessung bei Insulinpumpentherapie im Alltag nicht automatisch zur optimalen Insulintherapie, denn die Brücke zwischen CGM-Messung und Therapieanpassung muss durch den Patient im Alltag selbst gebaut werden. Für die adäquate Interpretation der Informationen stellen die CGM-Systeme sowohl graphische Darstellungen, als auch Trendinformationen zur Verfügung. Die Motivation, das Wissen und die Fähigkeit des Patienten die Messdaten richtig zu interpretieren und in die Therapie umzusetzen ist aber entscheidend⁵⁷.

Eine strukturierte Schulung ist essentielle Voraussetzung dafür, dass die Patienten von dieser wichtigen Behandlungsoption profitieren. In verschiedenen Studien zeigte sich eine eindeutige Korrelation der Glykämieverbesserung mit der Tragedauer des Sensors^{34,69,70}. Der Anzeige aktueller Glukosewerte hat einen positiven Einfluss in Richtung einer normoglykämischen Einstellung, weil eine ständige Selbstanpassung des Diabetes Managements ermöglicht wird. Eine deutliche Verbesserung der glykämischen Kontrolle wird durch signifikante Reduktion des HbA1c Wertes und durch geringere Schwankungen des Glukosespiegels gewonnen. Die Limitierung einer besseren Glukose-Einstellung durch schwere Hypoglykämien wird

durchbrochen. Die Rate und Zeitdauer von Hyperglykämien wird reduziert ohne Erhöhung von Rate und Zeitdauer der Hypoglykämien^{31,71}.

Die Anwendung eines kombinierten Systems aus CGM und Insulinpumpe mit automatischer Unterbrechung der Insulinabgabe bei niedrigen Glukosewerten („low-glucose insulin suspend“-Funktion bei der Paradigm®VeoTM- Insulinpumpe) verringerte in einer prospektiven Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen die Exkursionen, die Verweildauer und die Fläche unter dem Glukoseprofil im Bereich < 70 mg/dl (< 3,9 mmol/l) und auch < 40 mg/d (< 2,2 mmol/l) signifikant⁵⁸.

Bei allen RCTs war die Absenkung der HbA1c-Werte besonders dann ausgeprägt, wenn die Patienten einerseits erhöhte HbA1c-Ausgangswerte aufwiesen und wenn sie andererseits die CGM-Systeme regelmäßig nutzten. Es zeigte sich eine eindeutige Korrelation der Glykämieverbesserung mit der Tragedauer des Sensors^{34,69,70,72}.

Dies bestätigt auch eine aktuelle Metaanalyse aus sechs Studien, in welcher individuelle Patientendaten, also nicht nur die Endergebnisse der Studien, analysiert wurden⁷³. Im Vergleich dazu besteht bei Patienten mit einem niedrigen HbA1c-Ausgangswert der wesentliche Effekt nicht in einer weiteren Absenkung der HbA1c Werte, sondern in einer Reduktion der Hypoglykämiefrequenz bzw. in der Verringerung der Zeit und der AUC im Glukosebereich < 70 mg/dl (< 3,9 mmol/l)^{31,69,74}.

2. Patienten und Methode

2.1 Hintergrund

Das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM) mit Anzeige der aktuellen Glukosewerte stellt eine wichtige therapiebegleitende Maßnahme dar. Die klinische Evidenz dafür ist mit mehreren randomisierten kontrollierten Studien sichergestellt worden^{31,34,69}. Diese belegen, dass die Patienten mit CGM erheblich profitieren,

sowohl hinsichtlich der Verbesserung der Stoffwechselkontrolle als auch bei der Lebensqualität. Besondere Vorteile bietet CGM bei Anwendung der Insulinpumpentherapie. Ursache ist, dass unter der CSII aufgrund der Zufuhr von ausschließlich kurzwirksamen Insulins die meisten Beeinflussungsmöglichkeiten bestehen. Die durch die CGM gegebene Messung des gesamten Glukoseverlaufs stellt ein ideales Werkzeug dar, um die Optionen moderner Insulinpumpen optimal nutzen zu können. Diese sensorunterstützte Therapie hat in zahlreichen Studien ihre Überlegenheit bewiesen⁷⁴⁻⁷⁶. Die Anwendung einer kontinuierlichen Glukosemessung im Rahmen der sensorunterstützten Therapie hat gezeigt, dass sich die Rate an Hypoglykämien verringern lässt^{74,76}.

Bei der Entwicklung des Insulinpumpensystems Paradigm®VEO wurde die Option einer automatischen Unterbrechung der Insulinzufuhr in den Algorithmus eingebaut, für den Fall, dass der Alarm vom Patient nicht wahrgenommen wird. Die Hypoglykämieabschaltung (LGS-low glucose suspend) dauert 2 Stunden, falls der Patient nicht selbständig die Insulinzufuhr wieder zuschaltet. Danach erfolgt die Wiederaufnahme der Insulinzufuhr. Damit ist es möglich, die Rate an Hypoglykämien deutlich zu senken und auch in der Schwere ihrer Ausprägung zu vermindern. Diese Vorteile liegen besonders in der Nacht, da der Patient auf den Hypoglykämie Alarm häufig nicht reagiert⁵⁸.

Die bisher publizierten randomisierten, kontrollierten Studien wurden allesamt mit ausgewählten Patienten unter definierten Bedingungen durchgeführt. Trotz den in der Studie festgelegten Bedingungen war die konsequente Nutzung der CGM-Komponente des SuP Systems nicht durchweg gegeben⁷⁵. So ergaben weiterführende Analysen der JDRF Studie, in welcher 80% der Patienten die SuP durchführten, dass die fehlende Verbesserung des HbA1c-Wertes in den Altersgruppen 8-14 Jahren und 15-24 Jahren kein altersgruppenspezifischer Effekt war, sondern von der im Vergleich zur Erwachsenenengruppe mit nachweisbarem positivem HbA1c-Effekt deutlich geringeren Nutzungsdauer der CGM-Systeme abhing. Im Gegensatz dazu gab es in der JDRF Studie keine Unterschiede der jeweiligen Nutzungsintensitäten zwischen den Altersgruppen³¹.

Eine andere Situation stellt die Anwendung von SuP unter Alltagsbedingungen dar. Über die Nutzung der CGM-Komponente des Systems PVEO und den therapeutischen Erfolg im Sinne der Stoffwechseleinstellung ist außerhalb von Studienergebnissen wenig über Patienten in Deutschland bekannt. Die Interpret-

Studie, die bisher einzige Erhebung von CGM Daten unter Alltagsbedingungen, erfasste primär nur die Auswirkung der Sensortragedauer auf den HbA_{1c} Wert und hatte keine Patienten aus Deutschland eingeschlossen⁷⁷.

Einige Daten aus der Datensammlung DPV-Wiss, welche epidemiologisch-statistische Auswertungen von anonymisierten Diabetesverlaufsdaten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland und Österreich erhebt, zeigen, dass über den Zeitraum von 2,75 Jahren nur 19,3% der pädiatrischen Patienten den Glukosesensor länger als 60 Tage, vermutlich also dauerhaft anwenden⁷⁸. Über die Ursachen ist nur wenig bekannt, weil dazu keine Befragung der Patienten hinterlegt ist.

2.2 Zielsetzung

Ziel der durchgeführten Anwendungsbeobachtung war, durch die Etablierung eines multizentrischen Registers das therapeutische Nutzen der Sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP) zu beurteilen und Erfahrungen bei der Anwendung unter Alltagsbedingungen zu sammeln. Auf Grundlage des Registers sollten Defizite bei der Anwendung der SuP aufgezeigt und Konzepte zu deren Beseitigung entwickelt und umgesetzt werden.

Als primärer Endpunkt wurde die Reduktion der Anzahl an signifikanten Hypoglykämien (Glukosewerte ≤ 70 mg/dl) unter Anwendung von SuP definiert.

Weitere sekundäre Endpunkte waren:

Indikationen welche zur Verordnung der SuP führen

- Durchschnittliche Tragedauer des Glukosesensors pro Woche
- Parameter zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}- Werte, Mittelwert und Standardabweichung der Glukosekonzentration, ‚Area under the curve‘ (AUC) im hypoglykämischen Bereich)
- Eingestellte Schwellwerte für die Alarmierung bei Hypoglykämien und Hyperglykämien
- Daten zur Anwendung des Hypoglykämieabschaltalgorithmus (LGS) (Anwendung, eingestellte LGS-Schwellwerte, Anzahl der LGS-Aktivierungen, Dauer der LGS-Abschaltungen)

2.3 Patientenkollektiv

An dieser Studie konnten Probanden teilnehmen, die folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Diabetes mellitus Typ 1 unter Insulinpumpentherapie mit der Paradigm VEO Pumpe seit mindestens 6 Monate
- Nutzung der CGM-Komponente des Systems Paradigm durchschnittlich 3 Tage pro Woche seit mindestens 1 Monat
- Bereitschaft des Patienten/der Eltern, die Glukosedaten zur Verfügung zu stellen und die Fragen in den Fragebögen zu beantworten

Ausgeschlossen von einer Teilnahme waren Personen, für die eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Anwendung der CGM-Komponente des SuP Systems <3 Tage/Woche
- Vorliegender Alkohol- oder Drogenabusus mit Ausnahme von Nikotinkonsum
- Vorliegende Essstörung, Anorexie, Bulimie oder andere psychische Störungen
- Typ 2 Diabetes oder andere Diabetesformen

Insgesamt konnten 75 Patienten, sowohl Kinder als auch Erwachsene, mit Typ 1 Diabetes eingeschlossen werden, von denen 67 Patienten (18 Kinder/Jugendliche, 49 Erwachsene), die Studie beendeten und in die Studienanalyse einbezogen wurden. Darunter befanden sich 34 männliche Probanden und 33 weibliche Probanden. Die anderen acht Patienten brachen die Untersuchung mangels Bereitschaft zur Durchführung des kontinuierlichen Glukosemonitorings mindestens 3 Tage/Woche ab. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $33,88 \pm 16,56$ Jahre (Abb. 8), die mittlere Diabetesdauer war $19,75 \pm 12,44$ Jahre. Das mittlere Alter sowie die Diabetesdauer der Patienten betragen bei Kindern und Jugendlichen (N=18) $11,78 \pm 3,59 / 6,26 \pm 2,62$ Jahre und bei den Erwachsenen (N=49) $42,0 \pm 11,06 / 24,71 \pm 10,83$ Jahre. Die Erfahrung mit CSII sowie die Erfahrung mit SuP betragen $7,11 \pm 4,87 / 0,81 \pm 1,12$ Jahre (Kinder $4,33 \pm 1,95 / 0,51 \pm 0,89$ und Erwachsene $8,13 \pm 5,23 / 0,93 \pm 1,18$ Jahre) (Abb. 8). Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich um Mittelwerte \pm SD.

In unserem Patientenkollektiv waren die Indikationen zur SuP Therapie entsprechend der Indikationsliste aus Konsensus-Statement der Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie (AGDT) der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)²⁹

(Abb.9). Bei 70% der Patienten waren die Hypoglykämien die Hauptindikation zur SuP.

	Alle	Kinder/ Jugendliche	Erwachsene
Anzahl (n)	67	18	49
Alter (J)	33,88 ±16,56	11,78 ± 3,59	42,0 ± 11,06
Hypo als SuP Indikation (n)	47/67 (70%)	12/18 (67%)	35/49 (71%)
BMI (kg/m ²)	23,87 ± 4,36	20,17 ± 3,88	25,23 ± 3,72
DM Dauer (J)	19,75 ±12,44	6,26 ± 2,62	24,71 ± 10,83
Erfahrung CSII (J)	7,11 ± 4,87	4,33 ± 1,95	8,13 ± 5,23
Erfahrung SuP (J)	0,81 ± 1,12	0,51 ± 0,89	0,93 ± 1,18

Abb.8 Demographische Daten

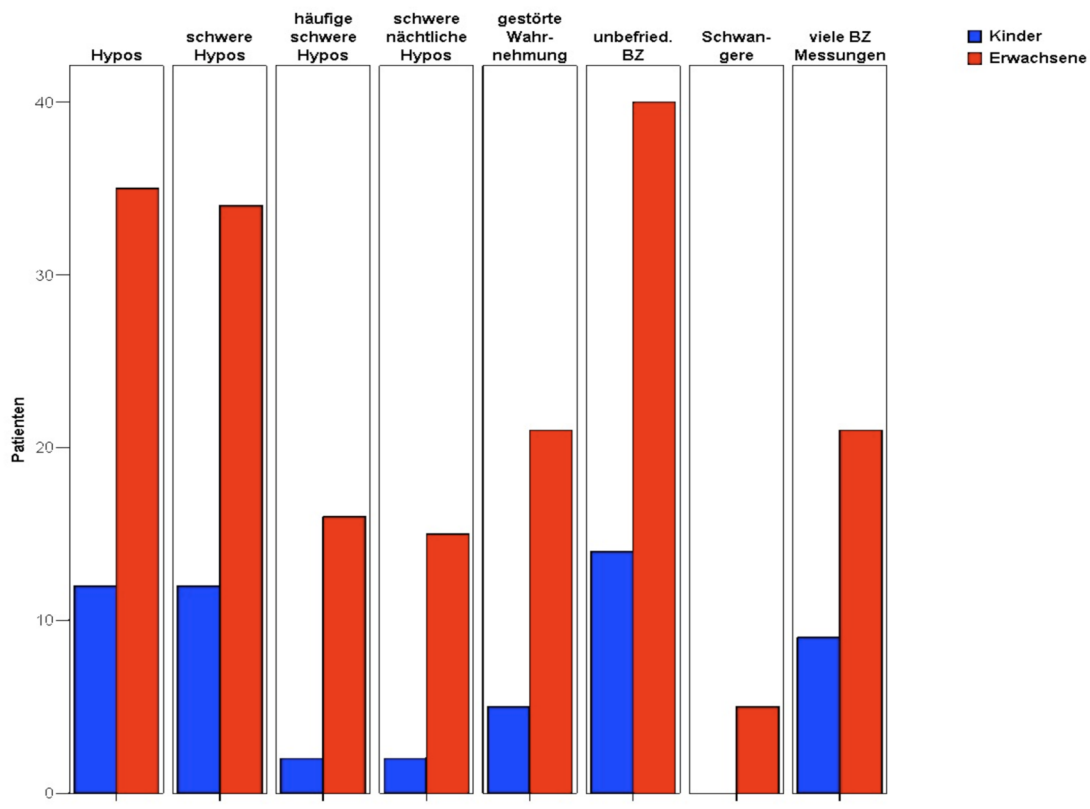


Abb. 9: Indikationen für Sensorunterstützte Pumpentherapie entsprechend der Indikationsliste aus Konsensus-Statement der AGDT

2.4 Methode

2.4.1 Design der Studie

Zur Durchführung der prospektiven Anwendungsbeobachtung wurden 15 Zentren mit umfassenden Erfahrungen in der Insulinpumpentherapie (CSII), der kontinuierlichen Glukosemessung (CGM), der Sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP) und im Umgang mit der Software „CareLink“ rekrutiert. Jedes Zentrum konnte 5 konsekutive Patienten in die Studie einschließen, die im Rahmen des normalen Behandlungszyklus rekrutiert wurden.

Wie in allen Projekten war das Einverständnis der Patienten bzw. der Sorgeberechtigten (im Falle von pädiatrischen Patienten) die Voraussetzung für die Einbeziehung der Patienten. Die Daten wurden verschlüsselt erhoben und deren Auswertung anonymisiert unter Beachtung aller einschlägigen Vorschriften des Datenschutzes vorgenommen. Sämtliche medizinischen und therapeutischen Aspekte der Diabetestherapie, insbesondere der Insulinpumpenanwendung und der Nutzung der CGM zur Therapieoptimierung, blieben in der alleinigen Verantwortung der (die beteiligten Patienten) behandelnden Ärzte.

Die Studie wurde gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki der World Medical Association durchgeführt und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover geprüft und zugelassen. (Anhang)
Insgesamt waren drei Visiten vorgesehen (Abb. 10).

Bei der ersten Visite wurden die Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Daten zu Indikationen, Nutzung und Festlegung der Alarmschwellen wurden erhoben. Die CGM-Daten wurden in das Programm Care Link Professional heruntergeladen/eingetragen. Zusätzlich erfolgte eine routinemäßige Blutabnahme zur Bestimmung des HbA1c-Wertes. In der 1.Phase der Anwendungsbeobachtung wurden die unter Alltagsbedingungen mit der SuP erzielten Behandlungsdaten zentral mit Hilfe eines dafür entwickelten Flusschemas ausgewertet und das Verbesserungspotential bei der Anwendung der SuP abgeleitet. Daraus wurden individuelle Gesprächsunterlagen zur Unterstützung bei der Implementierung der CGM-Daten entwickelt. Diese nutzten die Behandler im Gespräch mit den Patienten bei der zweiten Visite. Eine Therapieänderung im Sinne einer Intervention erfolgte nicht, weil die Patienten die über die kontinuierliche Messung vorliegenden

Glukosedata sowie zur Therapieunterstützung nutzen. Durch die Schulung erhielten sie allerdings Informationen zur besseren Implementierung der Glukosewerte in die SuP.

Bei der dritten Visite wurde der erreichte Status unter der Behandlung mit SuP erhoben. Die CGM-Daten wurden in das Programm CareLink Professional heruntergeladen/eingetragen und eine routinemäßige Blutabnahme zur Bestimmung des HbA1c Wertes wurde erneut durchgeführt.

In einer 2.Phase wurde der Erfolg der Implementierung der standardisierten Analyse und Beratung der SuP -Daten evaluiert. Ein wesentlicher Punkt war, dass die CGM-Profile nicht nur in Bezug auf die erreichte Stoffwechseleinstellung analysiert wurden, sondern auch Defizite bei der Anwendung des Glukosesensors durch den Patienten unter Alltagsbedingungen ermittelt wurden (Abb. 10).

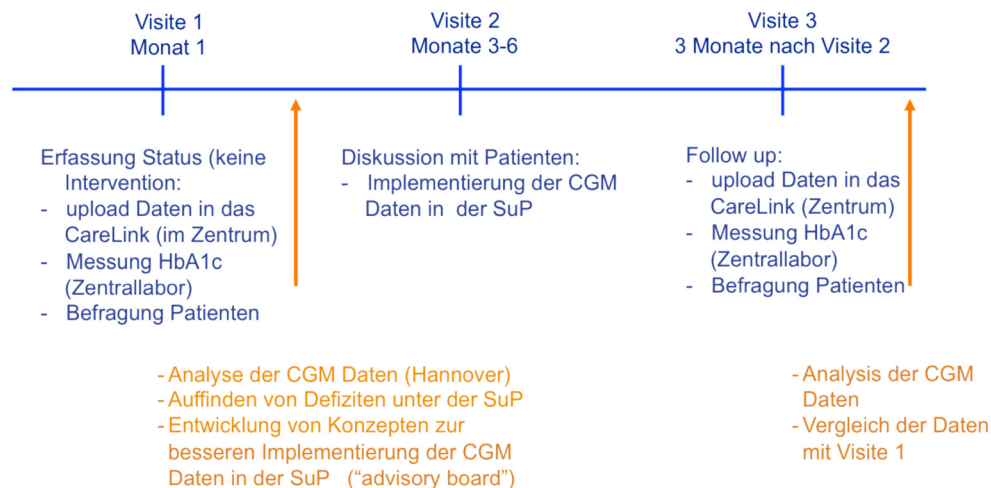


Abb.10: Studiendesign

2.4.2 Kontinuierliche subkutane Glukosemessung

Die Patienten wenden das System Paradigm®VEO™(PVEO) der Firma Medtronic, bestehend aus der Insulinpumpe und dem über die Funkschnittstelle per MiniLink™-Transmitters ankoppelbaren Glukosesensors Enlite® (PVEO), im Alltag an.



Abb.11: <http://www.medtronic-diabetes.de>

Das komplette System Paradigm® VEO™ (Insulinpumpe und optionale Komponente zum kontinuierlichen Glukosemonitoring) ist seit dem 20.07.2010 CE-zertifiziert (EC Certificate No. 1285 B2P3/5 und EC Certificate No. 1285/13485/2 und EC Certificate No. 1285/13485/3) und befindet sich seit 2010 in Deutschland auf dem Markt.

2.4.3 Messung des HbA1c-Wertes

Die Messung des HbA1c-Wertes erfolgte im Zentrallabor Kiel. Die Messmethode wurde auf der Basis der DCCT-Referenzmethode vom Hersteller kalibriert. Der Normbereich bei gesunden Probanden (Mittelwert \pm 2SD) ist mit 4,5-5,7% angegeben. Für die Messung wurde 1 μ l Kapillarblut des Probanden benötigt.

2.4.4 Kapillare Blutglukosemessungen

Die kapillaren Blutglukosemessungen wurden während der Studie von den Patienten mit den eigenen herkömmlichen Blutglukosemessgeräten vorgenommen. Die Messzeitpunkten und die Messhäufigkeit waren nicht vorgegeben.

2.4.5 Auswertung von GGM-Profilen (SuP Daten) mit Hilfe eines Flusschemas

Im Rahmen der Studie wurde eine Vorgehensweise für die Beurteilung von CGM Profilen entwickelt und im Verlauf auch publiziert ⁷⁹. Mit Hilfe eines Flusschemas erfolgte die strukturierte Analyse von CGM-Profilen. Dabei handelt es sich zunächst um eine power-point-Präsentation, in welcher alle beschriebenen Punkte eingebaut wurden. Abb.12 zeigt die Überblicksfolie. Wird das Programm im power-point-Präsentationsmode genutzt, so wird durch „anklicken“ eines entsprechenden Kästchens der gewünschte Punkt zur Analyse des CGM-Profiles erreicht. Dort wird gezeigt welche Darstellung des CareLink®-Programms sinnvoll auszuwählen ist und wo man die zu analysierenden Details findet. Dazu werden alternative Fragen zur Stoffwechseleinstellung gestellt, deren Beantwortung mit „Ja“ oder „Nein“ zu dem möglichen Stoffwechselproblem führt. Der beschriebene Algorithmus verschafft mit wenigen „Klicken“ einen Überblick und dauert nur wenige Minuten. Durch die Analyse der CGM-Daten ist das Flusschema gleichzeitig ein Hilfsmittel zur

schnellen Beurteilung der Therapie⁸⁰. In der RANSuP-Registerstudie wurde dieses Flussschema für die Analyse der Patientendaten getestet und optimiert.

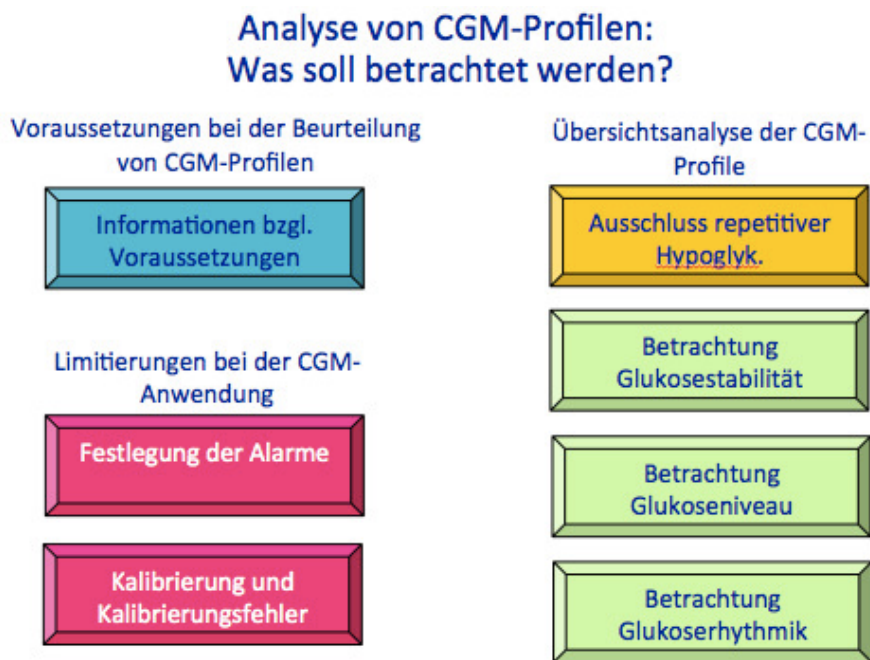


Abb. 12: Flusschart Beurteilung CGM-Profile

2.4.5.1 Feinanalyse von CGM-Profilen

Die Feinanalyse von CGM-Profilen und die Detailauswertung unter der Sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP), wo neben den CGM- und Blutzuckerwerten auch die Daten der Insulinpumpe (Basalrate, temporäre Basalratenänderungen, Kohlenhydratmenge (muss Patient eingegeben haben), Boli und Bolusformen, Anwendung des BolusExpert) dargestellt werden, war von besonderer Bedeutung. Sinnvolle Detailanalysen ergaben sich bezüglich:

- Hypoglykämien, besonders dem Auffinden deren Ursachen
- Hyperglykämien
- der postprandialen Glukoseauslenkungen, besonders des Bolus Managements
- körperlicher Aktivität/Sport
- Überprüfung der Basalrate
- Überprüfung der Wechselfrequenz des Infusionssets

- weiterer Stoffwechseleffekte, wie Gastroparese

Nach der Detailanalyse haben sich wichtige Schlussfolgerungen für das Gespräch mit den Patienten bzw. zu dessen Schulung ergeben.

2.4.5.2 Ausschluss repetitiver Hypoglykämien

Voraussetzung zur Beurteilung der CGM-Profile war der Ausschluss von Tagen mit repetitiven Hypoglykämien (d.h. > 2 Hypos/ < 2 Tagen). Repetitive Hypoglykämien sind meist mit einem endogenen Substratfluss verbunden (Gegenregulation einerseits, Restauration der Glykogenspeicher andererseits). Die Ausschüttung gegenregulatorischer Hormone und die Behandlung mit Kohlenhydratgabe können zur Hyperglykämie führen. Bei einer Hypoglykämie wird durch die Glukoneogenese und Glukosefreisetzung von der Leber die Glukosekonzentration erhöht. In den CGM-Profilen wird es sichtbar durch einen steilen Anstieg der Glukosekonzentration aus dem hypoglykämischen Glukosebereich. Dieser ist steiler als bei Aufnahme von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten, weil die Glukose direkt von der Leber in das Blut abgegeben wird. Nach ausreichender Nahrungsaufnahme erfolgt in der Regel die vollständige Restauration der Glykogenspeicher.

Das besondere Problem bei repetitiven Hypoglykämien besteht in dem fortlaufenden Wechselspiel von Glukoneogenese während der Hypoglykämie und der späteren Restauration der Glykogenspeicher. Die Glykogenspeicher werden einerseits ständig beansprucht, andererseits nicht mehr vollständig restauriert. Die Glukosekurve bewegt sich im tiefen normoglykämischen Bereich (70-110 mg/dl) ohne Auslenkungen. Eine Analyse der CGM-Profile im Sinne der detaillierten Beurteilung der Stoffwechselsituation ist bei solchen instabilen Glukoseverläufen nicht möglich. Bei repetitiven Hypoglykämien sollte zunächst deren Vermeidung durch Entwicklung von Vermeidungsstrategien und Behandlung der Hypoglykämien im Vordergrund stehen.

Das CGM System bietet die Möglichkeit, Hypoglykämien in ihrer Ausprägung zu beurteilen. Durch die lückenlose Aufzeichnung werden nicht nur die Anzahl der Ereignisse dokumentiert, sondern wird die Intensität der Hypoglykämie über die AUC und die verbrachte Zeit im Glukosebereich ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) charakterisiert⁸⁰.

2.4.5.3 Wichtige Kenngrößen zur Charakterisierung der Stoffwechselsituation in CGM-Profilen

Die CGM-Profile wurden anhand dreier Beurteilungsebenen analysiert:

- die Glukosestabilität
- das Niveau der Glukosekonzentration
- reproduzierbare Glukosemuster

Glukosestabilität

Die Glukosestabilität sagt aus, wie gleichmäßig der Glukoseverlauf ist. Ausgeprägte Glukoseexkursionen beschreiben einen instabilen Verlauf, charakterisiert durch eine große Standardabweichung (SD).

Ein sinnvolles Maß für Glukosestabilität ist der Stabilitätsindex (SI) als das Verhältnis vom Mittelwert der Glukosekonzentration (MW) zu deren Standardabweichung (SD).

Bei einem Verhältnis $SI = MW/SD > 3$ kann der Glukoseverlauf als stabil angesehen werden. Der Glukoseverlauf ist instabil wenn das Verhältnis von $SI = MW/SD < 2$ ^{79,81}. Werte für den SI zwischen 2 und 3 sind weder stabil noch instabil.

Für die Beurteilung des Verlaufs in unserem Patientenkollektiv für diese Arbeit wurde der Glukoseverlauf als stabil angesehen bei einem Stabilitätsindex (MW / SD) $\geq 2,5$. Bei einem Stabilitätsindex von $< 2,5$ wurde der Glukoseverlauf als instabil charakterisiert⁸²⁻⁸⁶.

Die Feststellung der Glukosestabilität war der erste Teil der Analyse. Bei instabiler Stoffwechselsituation wurde jedoch nach den Ursachen für die Instabilität gesucht. Dazu wurden die Zeitintervalle mit der höchsten glykämischen Variation herausgesucht.

Niveau der Glukosekonzentration

Das Glukoseniveau bezeichnet das mittlere Niveau der Glukosekonzentration über mehrere Tage (charakterisiert durch den Mittelwert der Glukosekonzentration (MW)).

Nach den Leitlinien der DDG gilt als obere Grenze für die Einstellung des Typ-1-Diabetes ein HbA1c-Wert von 7,5%¹⁰.

Bei niedrigem Glukoseniveau wurde überprüft, ob häufig Hypoglykämien aufgetreten sind und es wurde nach deren Ursache gesucht:

- Basalinsulinanteil zu hoch

- Prandialinsulin zu viel (tageszeitabhängige IE/KHE-Faktoren wurden überprüft)
- Wirkung körperliche Aktivität/Sport⁸⁷

Die gleiche Herangehensweise und Fragestellung ergab sich, wenn sich das Glukoseniveau im Glukosebereich 120 -175 mg/dl (6,7-9,7 mmol/l) befand. Auch hier wurde besonders auf Hypoglykämien geachtet.

Bei einem Glukoseniveau ≥ 175 mg/dl (= 9,7 mmol/l) wurde überprüft ob sich die Glukosekonzentration stabil auf hohem Niveau befand. Als Ursachen kamen infrage:

- Basalinsulinanteil zu niedrig
- zu lange Tragedauer des Infusionssets
- Prandialinsulin zu wenig (tageszeitabhängige IE/KHE-Faktoren wurden überprüft)
- Dauer wirksames Insulin (im Bolus Expert) zu lang gewählt

Glukosemuster

Glukosemuster bezeichnen immer wiederkehrende charakteristische Details des Glukoseverlaufs wie das Auftreten von Hypoglykämien, Hyperglykämien oder postprandialen Auslenkungen in einem vergleichbaren Zeitfenster. Wichtig war zunächst die Frage, ob diese reproduzierbar waren.

Generell ist die Reproduzierbarkeit abhängig von der Stoffwechseleinstellung und vor allem von der Tagesrhythmik (z.B. gleiche Zeiten beim Aufstehen, bei Einnahme von Mahlzeiten, körperlicher Aktivität usw.).

Lagen reproduzierbare Glukosemuster vor, wurden einzelne Tagesabschnitte getrennt betrachtet. Diese waren:

1. Betrachtung der Nacht
2. Betrachtung der Nüchternglukose
3. Betrachtung des Glukoseniveaus präprandial
4. Betrachtung des Glukoseniveaus postprandial

Wenn keine reproduzierbare Glukosemuster vorlagen, wurde untersucht, ob sich bestimmte Wochentage oder Tagesabschnitte separieren lassen, an denen eindeutige Glukosemuster auftraten z.B.

- Wochentage und Wochenende,
- Sporttage
- Woche mit Schichtarbeit

- Mahlzeiten, die täglich zur gleichen Zeit eingenommen werden (z.B. das Frühstück).

2.4.6 Beratung anhand der Auswertung

Nach Analyse der Daten mit Hilfe des Flusschemas wurden individuell Gesprächsunterlagen zur Unterstützung der Patienten bei der Implementierung der CGM Daten entwickelt. Das abgeleitete Verbesserungspotential bei der Anwendung der SuP besprach der Behandler mit den Patienten individuell. Eine Therapieänderung nach ärztlicher Anordnung im Sinne einer Intervention erfolgte nicht, weil die Patienten die über die kontinuierliche Messung der Glukose vorliegenden Daten zur selbständigen zur Therapieunterstützung nutzen sollten. Sie erhielten aber mittels Schulung Informationen zur besseren Implementierung der Glukosewerte in die SuP.

3. Ergebnisse

3.1 Statistik

Die statistische Auswertung und Ergebnisbewertung erfolgten mittels des Statistical Package for the Social Sciences (Version 13.0; SPSS, IBM Corporation).

Ein Unterschied in den Ergebnisparametern wurde als signifikant angesehen, wenn der Signifikanzlevel p einen Wert von $<0,05$ erreichte. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich um Mittelwerte \pm SD. Zum Vergleich der zeitlichen

Verläufe innerhalb der Gruppen wurden die signifikante Relevanz der Testergebnisse mittels Wilcoxon Signed Ranks Test oder Student's t-test ermittelt.

Für Vergleiche zwischen Gruppen wurde der one way ANOVA Test und der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt.

3.2 Allgemeine Definitionen

Als Sensortag wurde eine 24h Tragedauer des Sensors definiert. Als Wachzeit wurde die Zeit vom 06:00 bis 22:00 und als Nachtzeit die Zeit von 22:00 bis 06:00 definiert. Als Maß für die Glukosestabilität der Sensorprofile wurde das Verhältnis von Mittelwert der Sensorglukose (MW) / Standardabweichung (SD) genutzt. Der Glukoseverlauf wurde als stabil charakterisiert, wenn der Mittelwert der Glukosekonzentration mehr als 2,5-fach höher als dessen Standardabweichung war ($MW / SD \geq 2,5$). Der Glukoseverlauf wurde als instabil charakterisiert, wenn $MW / SD < 2,5$ (der Mittelwert der Glukosekonzentration ist weniger als 2,5-fach höher als dessen Standardabweichung). Als hyperglykämischer Bereich wurde der Bereich über 140 mg/dl und als hypoglykämischer Bereich wurde der Bereich unter 70 mg/dl definiert.

3.3 Analyse verschiedener Stoffwechselfparameter in der 1.Phase

Die Tragedauer des Sensors betrug in der ersten Phase im Durchschnitt $5,6 \pm 1,0$ Sensortage pro Kalenderwoche (Kinder $5,2 \pm 1$, Erwachsene $5,8 \pm 1$). Der Mittelwert des HbA1c lag bei $7,96 \pm 0,93\%$ und der Mittelwert der Sensorglukosekonzentration lag bei $154,80 \pm 24,21$ mg/dl.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich ($SG > 140$ mg/dl ($7,8$ mmol/l)) betrug im Durchschnitt $1,32 \pm 0,87$ mg/dl x Tag pro Sensortag und im hypoglykämischen Bereich (< 70 mg/dl ($3,9$ mmol/l)) betrug $0,07 \pm 0,32$ mg/dl x Tag pro Sensortag. In der ersten Phase der Studie befanden sich die Patienten im Durchschnitt $737,62 \pm 232,56$ min pro Sensortag oder 51,22% der Zeit im hyperglykämischen Bereich ($SG > 140$ mg/dl ($7,8$ mmol/l)) und nur $81,81 \pm 63,21$ min pro Sensortag oder 5,68% der Zeit im hypoglykämischen Bereich (Sensorglukose < 70 mg/dl ($3,9$ mmol/l)). (Abb.13)

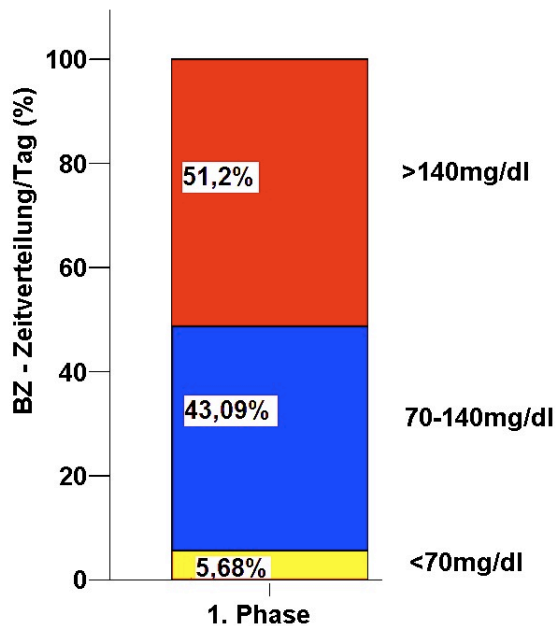


Abb.13: Zeitverteilung pro Patient/Sensortag im Hyperglykämie- (Sensorglukose >140 mg/dl (7,8 mmol/l)), Normoglykämie- (SG 70-140 mg/dl) und Hypoglykämie-Bereich (Sensorglukose <70 mg/dl (3,9 mmol/l))

Hypoglykämien (Exkursionen der Sensorglukosekonzentration < 70 mg/dl) traten im Durchschnitt $1,26 \pm 0,69$ /Patient/Sensortag auf. Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) traten im Durchschnitt $0,19 \pm 0,22$ /Patient/Sensortag bzw. es traten 2x Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) alle 10 Sensortage auf.

Im Durchschnitt traten $0,85 \pm 0,96$ Hypoglykämieabschaltungen/Patient/Sensortag auf, also zunächst nicht beachtete HA – Alarme, bei denen nachfolgend (2 min später) die Insulinversorgung automatisch unterbrochen wurde. (Abb.14)

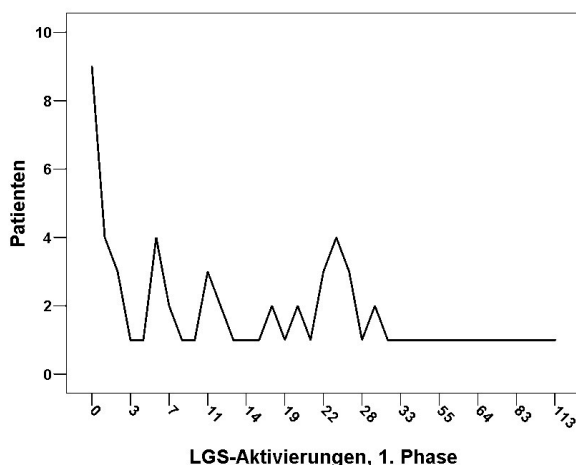


Abb.14: Anzahl der Hypoglykämieabschaltungen in der 1.Phase. Bei 9 Patienten wurde die automatische Hypoglykämieabschaltung gar nicht aktiviert und bei 4 Patienten wurde der LGS

Algorithmus einmalig aktiviert. Besonders bemerkenswert waren die 118 LGS Aktivierungen bei einem Patient.

Unterteilt auf die Tages- und die Nachtzeit ergaben sich $0,22 \pm 0,29$ /Pat./Tag in der Zeit zwischen 22.00 – 06.00 Uhr (31,12 % der Abschaltungen) und $0,62 \pm 0,71$ in der Zeit zwischen 06.00 – 22.00 Uhr (68,88 % der Abschaltungen, Abb. 15).

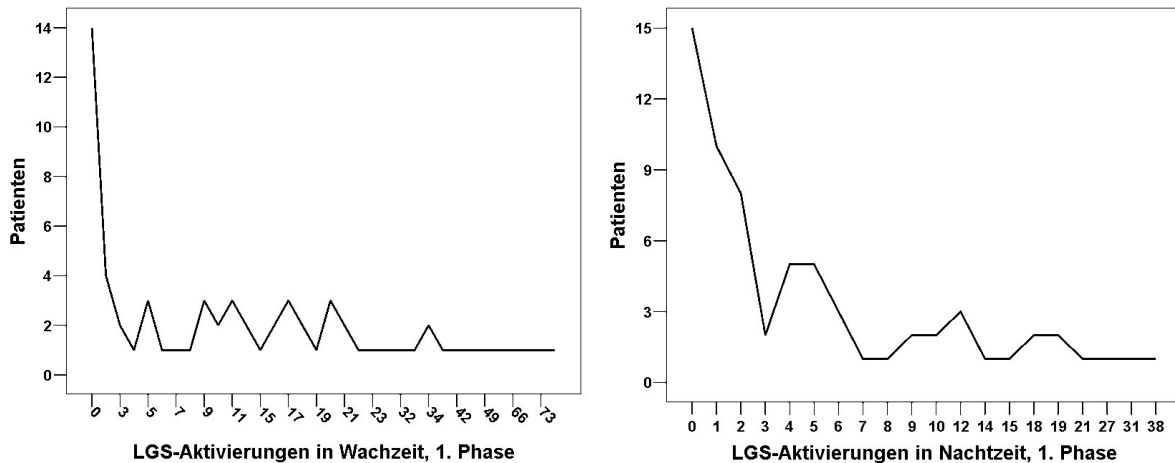


Abb. 15: LGS-Aktivierungen in der Wachzeit und in der Nacht während der 1.Phase.

Bei 14 Patienten wurde in der Wachzeit die Hypoglykämieabschaltung gar nicht aktiviert während bei 4 Patienten diese einmalig aktiviert wurde. Bei einem Patient traten tagsüber 75 LGS-Aktivierungen auf. Bei 15 Patienten wurde in der Nachtzeit die automatische Hypoglykämieabschaltung nicht aktiviert, bei 10 Patienten wurde diese einmalig aktiviert. Besonders bemerkenswert ist dass bei einem Patient insgesamt 38 LGS-Aktivierungen in der Nachtzeit auftraten.

Wesentlich war die Frage nach dem Anteil an Unterbrechungen der Insulinzufuhr über die volle Zeit von 120 min, weil diese Unterbrechungen wahrscheinlich von schwerer Hypoglykämie geschützt haben. Der Anteil betrug 10,84 %. Diese automatische Abschaltung und Zuschaltung der Insulinversorgung ohne aktives Eingreifen der Patienten entsprach einer Rate von $0,09 \pm 0,15$ /Patient/Sensortag.

Im Gegensatz zur Zahl der LGS - Aktivierungen trat der vollständige, unbeeinflusste Algorithmus überwiegend während der Nachtzeit auf ($0,06 \pm 0,1$, entspricht 76,74 % der 120 min Unterbrechungen). Während der Wachzeit trat der vollständige Algorithmus $0,03 \pm 0,81$ auf, entspricht 23,26% der 120 min Unterbrechungen (Abb. 16,17). Insgesamt wurde während der 1.Phase 173 mal (54 mal in der Wachzeit und 119 mal in der Nachtzeit) die Insulinzufuhr über die volle Zeit von 120 min automatisch unterbrochen.

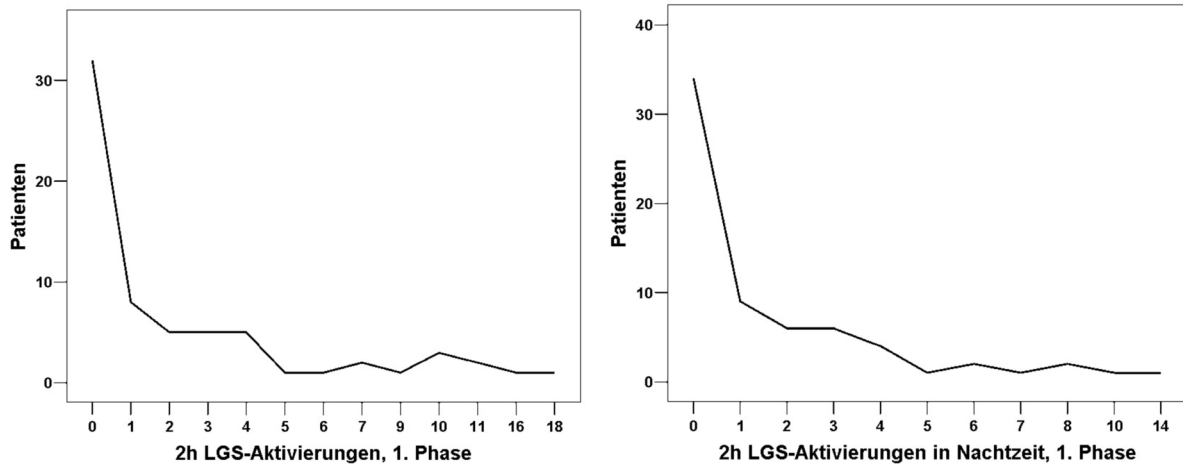


Abb.16: 2h-LGS Aktivierungen in der Wachzeit und in der Nacht während der 1.Phase.

Bei 32 Patienten wurde der unbeeinflusste Algorithmus nicht aktiviert. Besonders bemerkenswert waren die 14 LGS-Aktivierungen über die volle Zeit in der Wachzeit und die 14 in der Nachtzeit bei einem anderen Patient.

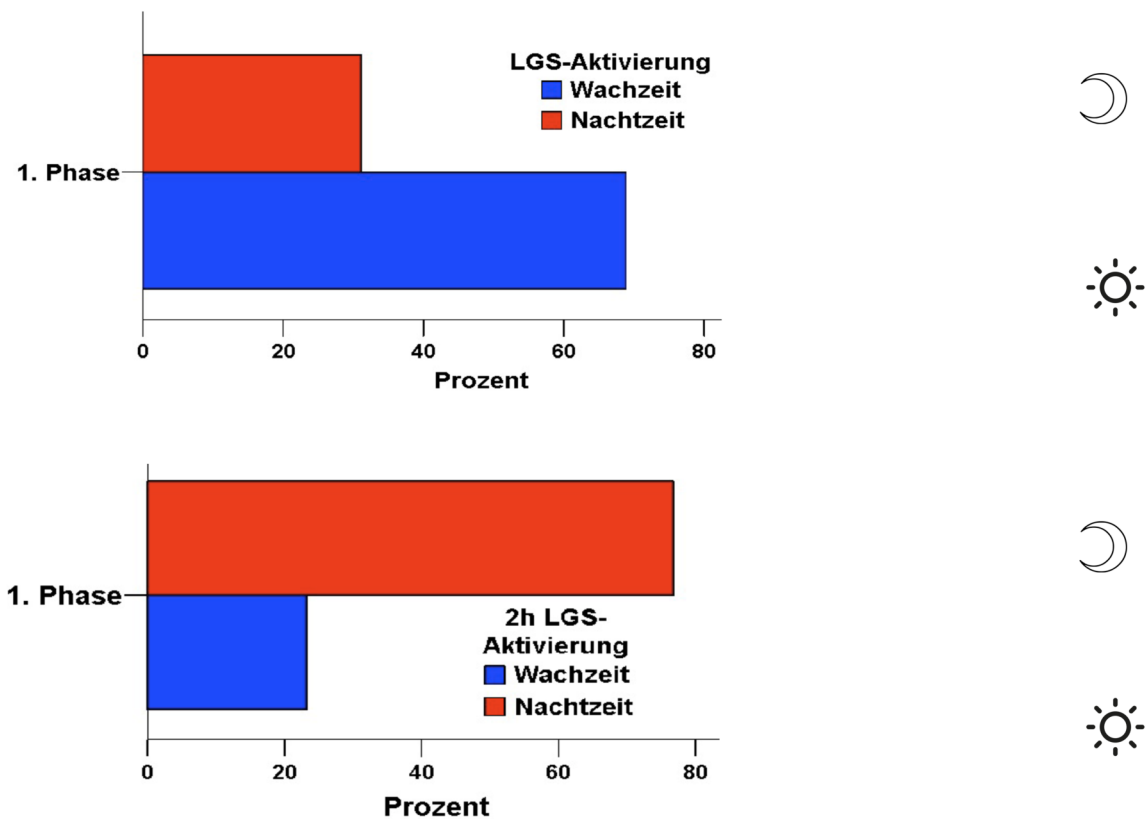


Abb.17: Häufigkeit an Hypoglykämieabschaltungen pro Patient und Tag, aufgeteilt nach der Tageszeit. 68,88% der Alarme traten während der Wachzeit und 31,12% während der Nachtzeit (22-06 Uhr) auf. Anzahl der Hypoglykämieabschaltungen über 120 min pro Patient und Tag, aufgeteilt nach der Tageszeit. 23,26% der Abschaltungen traten während der Wachzeit und 76,74% während der Nachtzeit auf.

Werden alle HA - Alarme betrachtet, so traten neben denen, die zur Abschaltung der Insulinversorgung führten, weitere Alarmierungen auf, die vom Patienten unmittelbar bemerkt und bestätigt wurden, so dass keine nachfolgende Unterbrechung der Insulinzufuhr erfolgte. Diese Alarme traten im Durchschnitt $0,42 \pm 0,6/\text{Pat.}/\text{Tag}$ (<5 min) auf. Die Verteilung aller bei den Patienten aufgetretenen LGS-Aktivierungen zeigte eine deutliche Häufung im Zeitraum bis zu 40 min (Abb.18).

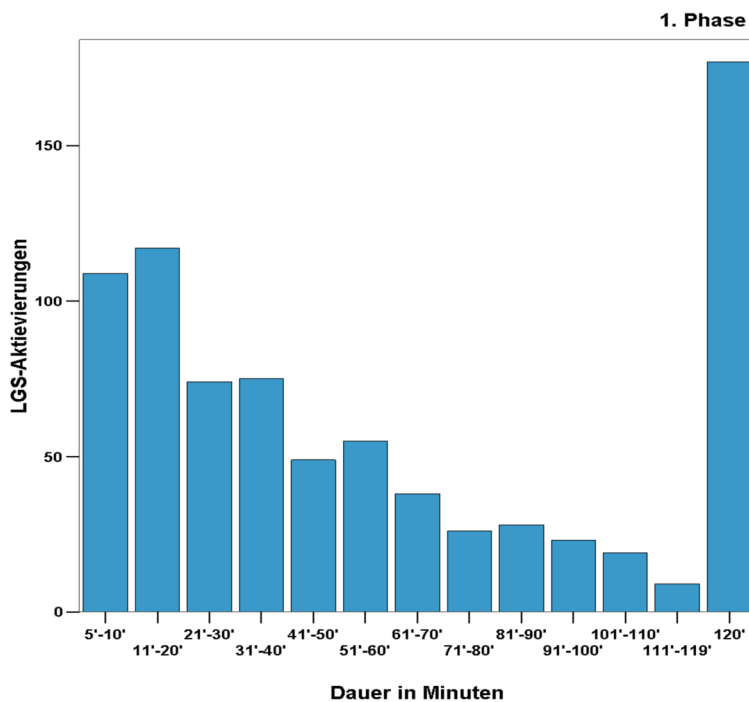


Abb.18: Häufigkeitsverteilung aller bei den 21 Patienten aufgetretenen LGS-Aktivierungen in 10-minütigen Intervallen. Bei 120 Minütiger Unterbrechung wurde die Insulinzufuhr automatisch wieder zugeschaltet, ohne dass der Patient aktiv war. Das Intervall von 0-5 min (732 Alarme) ist nicht eingezeichnet. Es war dadurch gekennzeichnet, dass es nicht zur Hypoglykämieabschaltung führte, weil die Patienten rechtzeitig reagierten, bevor der Algorithmus automatisch einsetzte.

3.4 Analyse verschiedener Stoffwechselfparameter in der 2.Phase

In der 2.Phase betrug die Tragedauer des Sensors im Durchschnitt $5,04 \pm 1,4$ Sensortage pro Kalenderwoche. Der Mittelwert des HbA1c lag bei $7,90 \pm 0,97\%$. Die Sensorglukosekonzentration lag bei $159,06 \pm 25,78$ mg/dl. Die Fläche unter der

Kurve (AUC) für Sensorglukose >140 mg/dl (7,8 mmol/l) betrug im Durchschnitt $1,79 \pm 1,44$ mg/dl x Tag pro Sensortag und für Sensorglukose <70 mg/dl (3,9 mmol/l) betrug $0,028 \pm 0,026$ mg/dl x Tag pro Sensortag. In der zweiten Phase der Studie befanden sich die Patienten im Durchschnitt $771 \pm 426,52$ min pro Sensortag oder 50,99 % der Zeit im hyperglykämischen Bereich (Sensorglukose >140 mg/dl (7,8 mmol/l)) und nur $72,47 \pm 56,48$ min pro Sensortag oder 4,99 % der Zeit im hypoglykämischen Bereich (Sensorglukose <70 mg/dl (3,9 mmol/l)). (Abb.19)

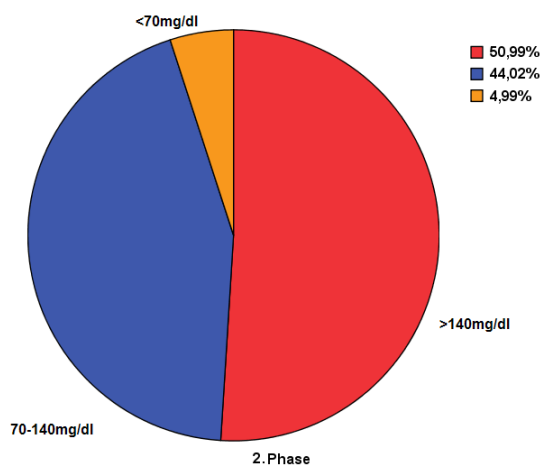


Abb.19: Zeitverteilung pro Patient/Sensortag im Hyperglykämie (SG >140 mg/dl (7,8 mmol/l)), Normoglykämie (SG 70-140 mg/dl) und Hypoglykämie-Bereich (SG <70 mg/dl (3,9 mmol/l))

Hypoglykämien (Exkursionen der Sensorglukosekonzentration < 70 mg/dl) traten im Durchschnitt $0,98 \pm 0,59$ /Patient/Sensortag auf. Exkursionen der Sensorglukosekonzentrationen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) traten $0,16 \pm 0,21$ /Patient/Sensortag bzw. es traten 2x Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) alle 10 Sensortage auf.

Insgesamt traten im Durchschnitt $0,99 \pm 1,03$ Hypoglykämieabschaltungen/Patient/Sensortag auf, also zunächst nicht beachtete HA – Alarme, bei denen nachfolgend (2 min später) die Insulinversorgung automatisch unterbrochen wurde. Unterteilt auf die Tages- und die Nachtzeit ergaben sich $0,25 \pm 0,29$ /Pat./Tag in der Zeit zwischen 22.00 – 06.00 Uhr (27,35 % der Abschaltungen) und $0,73 \pm 0,83$ in der Zeit zwischen 06.00 – 22.00 Uhr (72,65 % der Abschaltungen, Abb. 20).

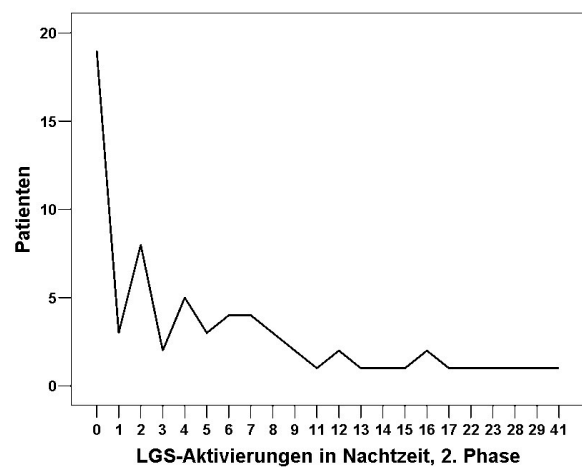
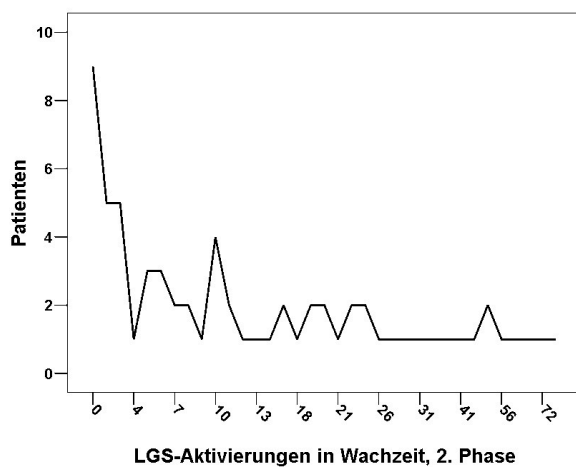
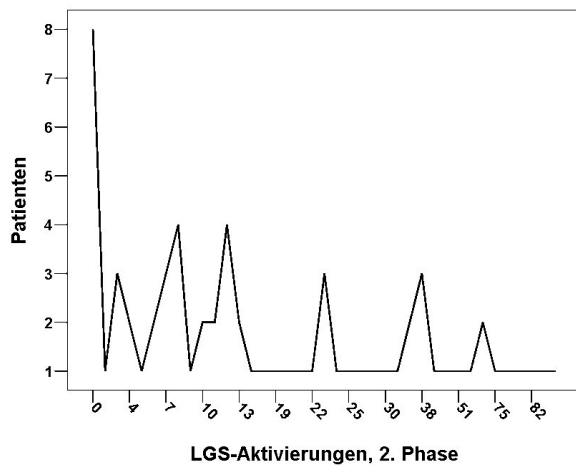


Abb. 20: LGS-Aktivierungen in der Wachzeit und in der Nacht während der 2.Phase. Bei 8 Patienten wurde die Hypoglykämieabschaltung nicht aktiviert. Bei einem Patient traten tagsüber 121 LGS-Aktivierungen auf. Besonders bemerkenswert ist dass bei einem Patient insgesamt 41 LGS-Aktivierungen in der Nachtzeit auftraten.

Wesentlich war auch hier die Frage nach dem Anteil an Unterbrechungen der Insulinzufuhr über die volle Zeit von 120 min. Der Anteil betrug 11,45 %. Diese automatische Abschaltung und Zuschaltung der Insulinversorgung ohne aktives Eingreifen der Patienten entsprach einer Rate von $0,13 \pm 0,19$ /Patient/Sensortag. Genau wie in der ersten Phase trat der vollständige, unbeeinflusste Algorithmus im Gegensatz zur Zahl der HA - Aktivierungen überwiegend während der Nachtzeit auf ($0,08 \pm 0,13$ /Patient/Sensortag 69,12 % der 120 min Unterbrechungen). Während der Wachzeit trat der vollständige Algorithmus $0,04 \pm 0,08$ /Patient /Sensortag oder 30,88 % auf. (Abb. 21,22). Insgesamt wurde während der 2.Phase 202 mal (66 mal in der Wachzeit und 136 mal in der Nachtzeit) die Insulinzufuhr über die volle Zeit von 120 min automatisch unterbrochen.

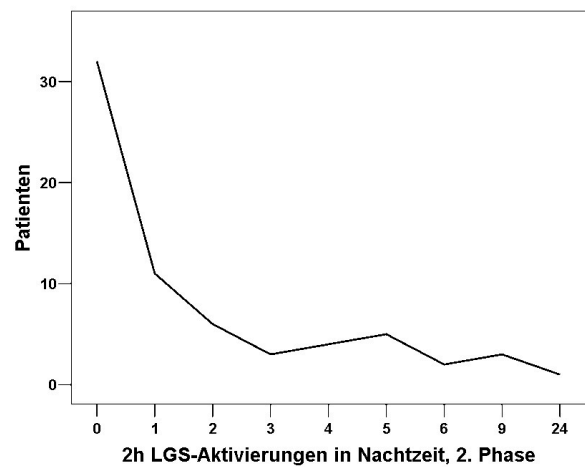
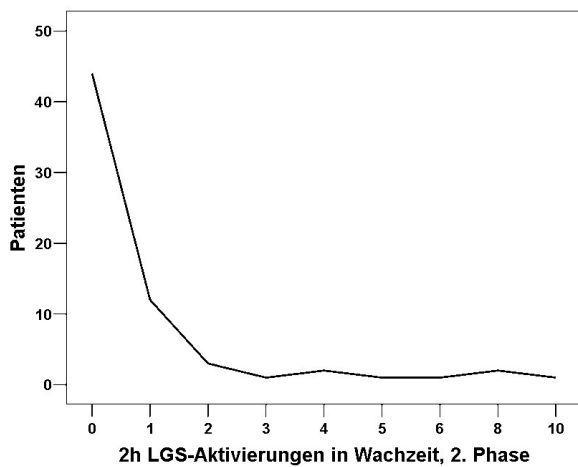
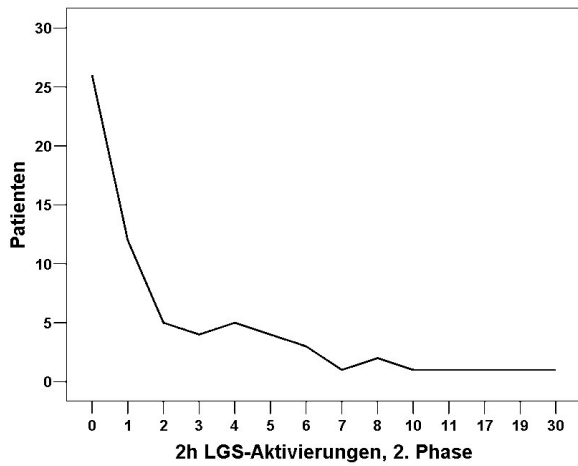


Abb.21: 2h-LGS Aktivierungen in der Wachzeit und in der Nacht während der 2.Phase. Bei 26 Patienten wurde der Algorithmus nicht aktiviert. Bei 12 Patienten wurde die Insulinzufuhr einmalig in der Wachzeit und bei 11 Patienten einmalig in der Nachtzeit über die volle 2h unterbrochen. Besonders erwähnenswert ist dass bei einem Patient insgesamt 30mal die 2h LGS-Aktivierungen in der 2.Phase auftraten.

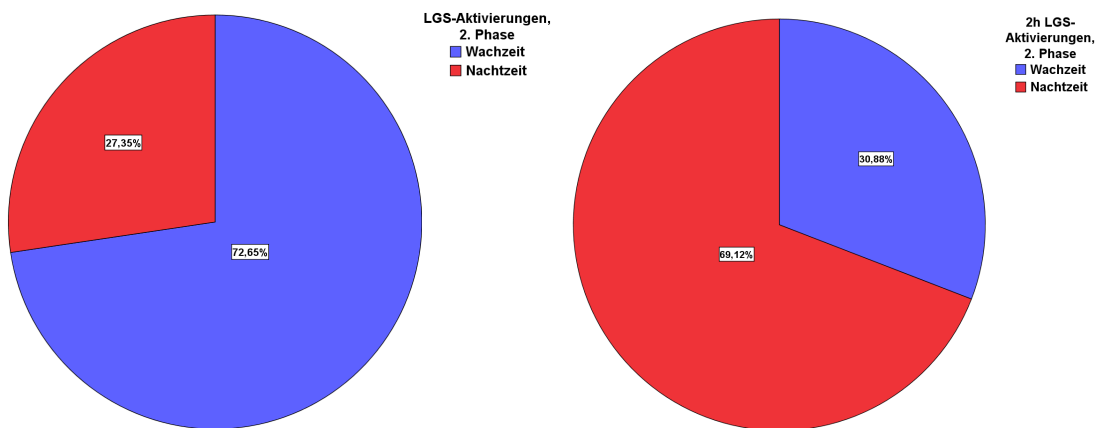


Abb.22: Häufigkeit an Hypoglykämieabschaltungen pro Patient und Tag, aufgeteilt nach der Tageszeit. 72,65 % der Alarme während der Wachzeit und 27,35 % während der Nachtzeit. Anzahl der 2h LGS

pro Patient und Tag, aufgeteilt nach der Tageszeit. 30,88 % der Alarme während der Wachzeit und 69,12 % während der Nachtzeit.

Werden alle HA - Alarme betrachtet, so traten neben denen, die zur Abschaltung der Insulinversorgung führten, weitere Alarmierungen auf, die vom Patienten unmittelbar bemerkt und bestätigt wurden, so dass keine nachfolgende Unterbrechung der Insulinzufuhr erfolgte. Diese Alarme traten im Durchschnitt $0,36 \pm 0,44/\text{Pat.}/\text{Tag}$ auf. (Abb.23).

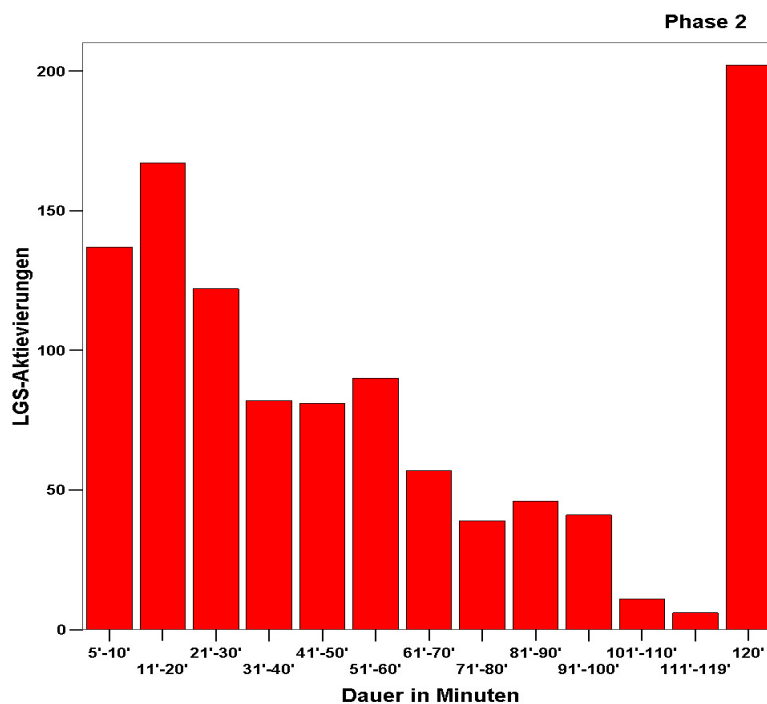


Abb. 23: Häufigkeitsverteilung aller bei den Patienten aufgetretenen LGS-Aktivierungen in 10-minütigen Intervallen. Das Intervall von 0-5 min (551 Alarme) ist nicht eingezeichnet.

3.5 Nutzung standardmäßiger Funktionen der CSII

3.5.1 Die Basalratenprogrammierung

Im Rahmen der Studie konnte festgestellt werden, dass die Basalratenprogrammierung häufig nicht dem physiologischen zirkadianen Insulinbedarf entsprach. Ein zu hoher Basalinsulinanteil mit Abdeckung von Mahlzeiten führte dann zu repetitiven Hypoglykämien. (Abb. 24).

Die Anpassung der Basalrate durch Nutzung temporärer Basalraten während z.B. körperlicher Aktivität wurde nur von wenigen Patienten durchgeführt. Der Hauptanteil der Patienten reagierte nicht pro-aktiv um einen stabilen Glukoseverlauf zu ermöglichen sondern nur reaktiv mit Korrekturinsulin beim Glukoseanstieg oder KH-Einnahme beim Glukoseabfall. Bei einigen Patienten führte die temporäre Anpassung der Basalrate zur Glukosestabilität und guter glykämischen Kontrolle. (Abb.25)

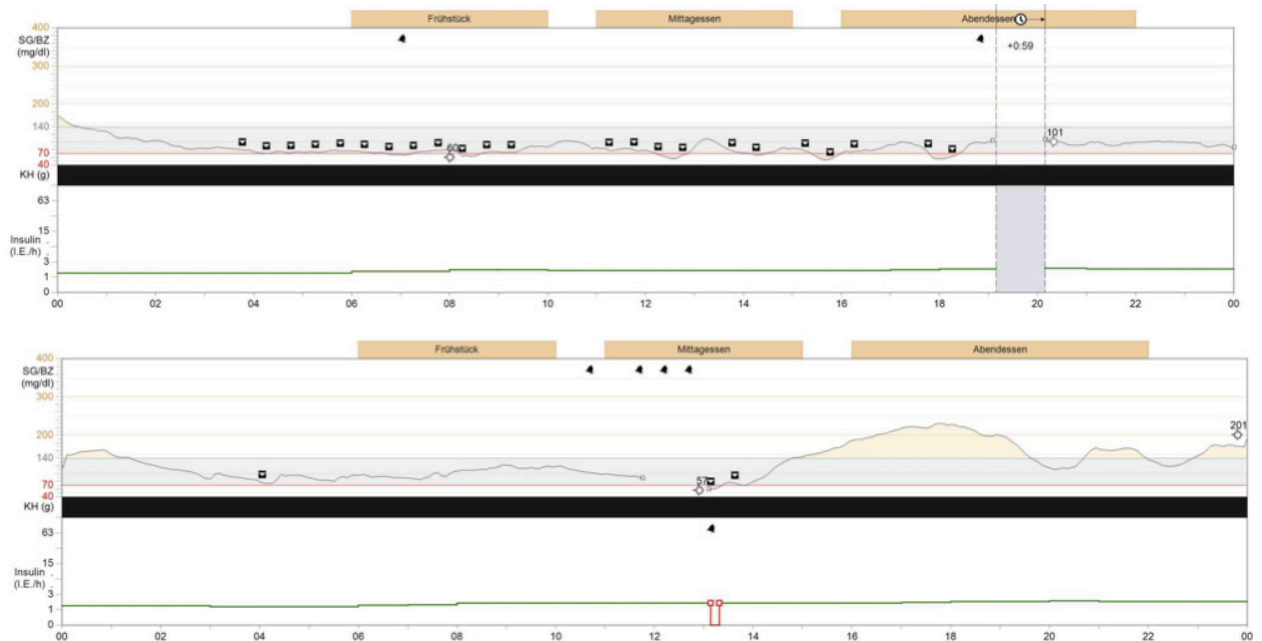


Abb. 24: Patient 45 Jahre alt, DM seit 15 Jahren, CSII seit 5 Jahren. SG 127 +/- 44 mg/dl, Basalratenprofil mit mehr Basalinsulin tagsüber als nachts, wahrscheinlich zusätzliche Abdeckung von Mahlzeiten. Basal/Bolus Anteil 91/9. Repetitive und anhaltende Hypoglykämien auch ohne Prandialinsulin

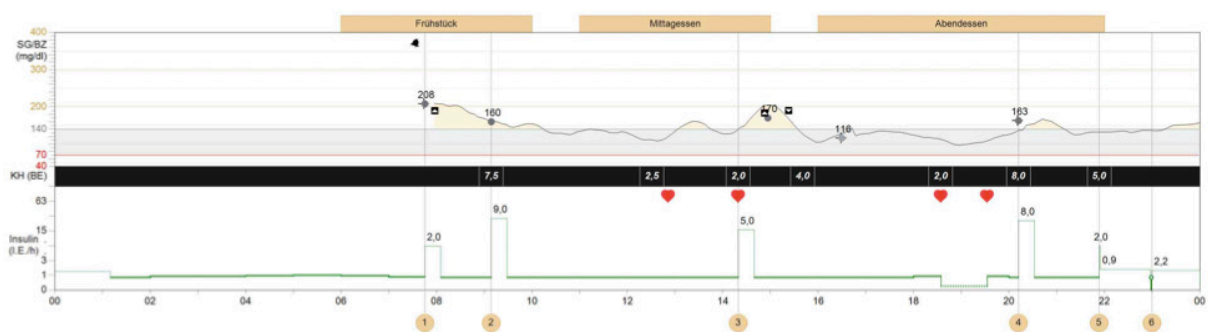




Abb.25: Beispiel für Nutzung temporärer Basalrate zur Reduktion des Basalinsulins während der körperlichen Aktivität (zwischen 18:30 und 19:30) und zur Steigerung des Basalinsulins nachts beim Glukoseanstieg. Daraufhin gute glykämische Kontrolle

3.5.2 Nutzung von Bolusrechner

Der Bolusrechner wird von den Patienten unter Alltagsbedingungen nicht häufig benutzt. Im Gegensatz zu den Erwachsene, die den Bolusrechner nur selten benutzen, machen hauptsächlich pädiatrische Patienten von dieser Funktion Gebrauch. Die Folge ist, dass die Berechnung der Insulindosis nicht immer auf der Basis des aktuellen Blutzuckerwertes und der tageszeitabhängigen Insulinempfindlichkeit erfolgt. Das noch wirksame Insulin von vergangenen Insulininjektionen wird in der Regel nicht berücksichtigt. Dies führt zu Überdosierung des Insulins mit Gefahr einer Hypoglykämie¹⁸. (Abb. 26)

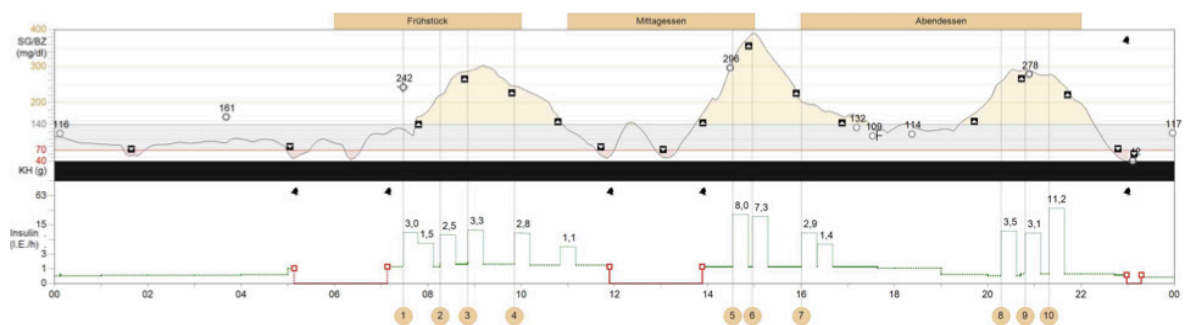


Abb. 26: chaotisches Bolusmanagement ohne Nutzung von Bolusexpert, sehr häufige Korrektur- und Mahlzeitenboli, Überlappung der Insulinwirkung. Die Folgen sind große Glukoseschwankungen und Hypoglykämien

Die Einstellung der Bolus-Expert Funktion stellt eine weitere Herausforderung dar. Die Kohlenhydratfaktoren waren nur bedingt unter Berücksichtigung der tageszeitabhängigen Insulinempfindlichkeit einprogrammiert. Außerdem war die eingestellte Insulinwirkdauer nicht nur zwischen den Zentren, sondern auch innerhalb der Zentren unterschiedlich. Die Einstellung der Insulinwirkdauer ist für das

Diabetesmanagement wichtig, weil das noch wirksame Insulin bei der Berechnung eines Bolus nach vorausgegangenem Insulingaben berücksichtigt werden muss. Das aus einer Insulinpumpe ausschließlich kurzwirksame Insulin hat eine kurze Wirkdauer und dadurch wird eine bessere Steuerung der Insulinversorgung ermöglicht⁸⁸. Die Einstellung der Insulinwirkdauer variierte zwischen 2 bis zu maximal 6 Stunden. Obwohl die Wirkdauer des Insulins von der Insulinmenge abhängig ist, erscheint eine Wirkdauer von 6 Stunden als sehr lang⁸⁹ (Abb.27)

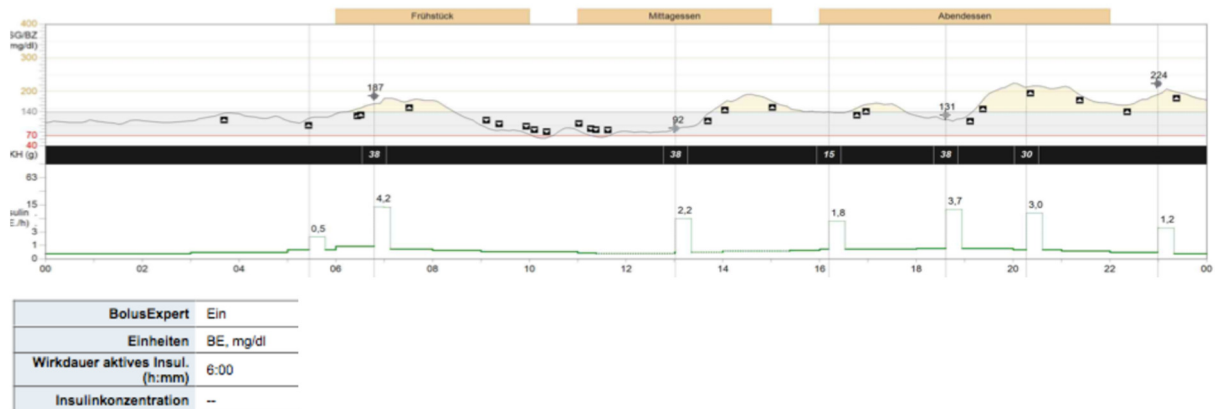
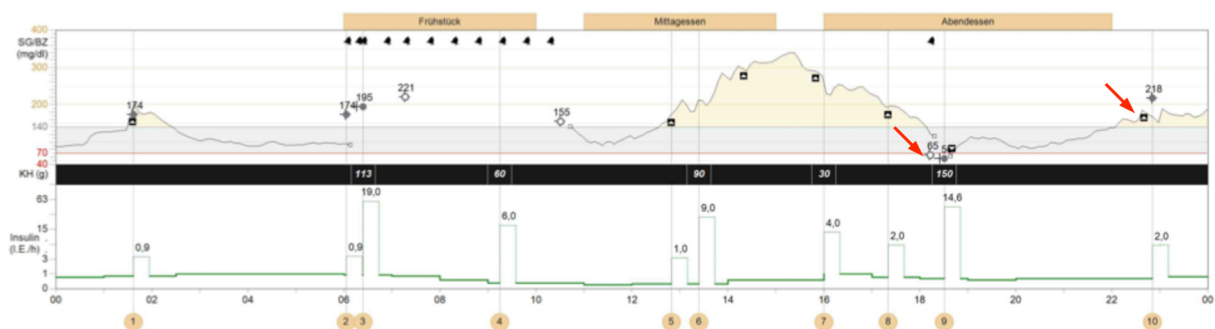


Abb. 27: Eingestellte Insulinwirkdauer zu lang. Die Berechnung des Bolusvorschlages berücksichtigt das noch wirksame Insulin und das wird vom ermittelten Insulin abgezogen. Dies führt zur Unterdosierung des Insulins und darauffolgender Hyperglykämie

3.5.3 Nutzung von verschiedenen Bolusoptionen

Die verschiedenen Bolusoptionen, ein wesentlicher Vorteil der Insulinpumpentherapie, werden von den Patienten unter Alltagsbedingungen nur selten benutzt. Die Folge ist, dass Fett- und Eiweißhaltige Mahlzeiten, insbesondere am Abend, nicht effizient abgedeckt werden und postprandiale Glukoseauslenkungen auftreten (Abb.28)



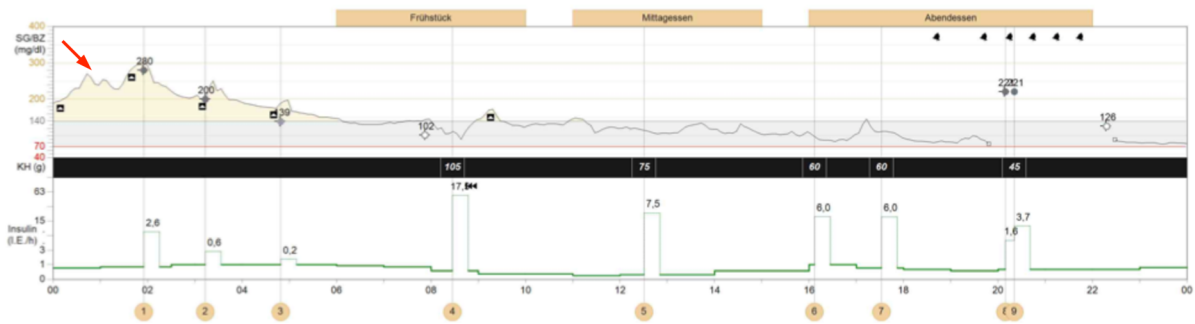


Abb. 28: Große abendliche Mahlzeit wird mit Normalbolus abgedeckt mit nachfolgend nächtlichem Glukoseanstieg

Die Patienten, die große abendliche Mahlzeiten mit Dualbolus abdeckten, konnten eine bessere glykämische Kontrolle vor allem über die Nacht erreichen. (Abb.29)

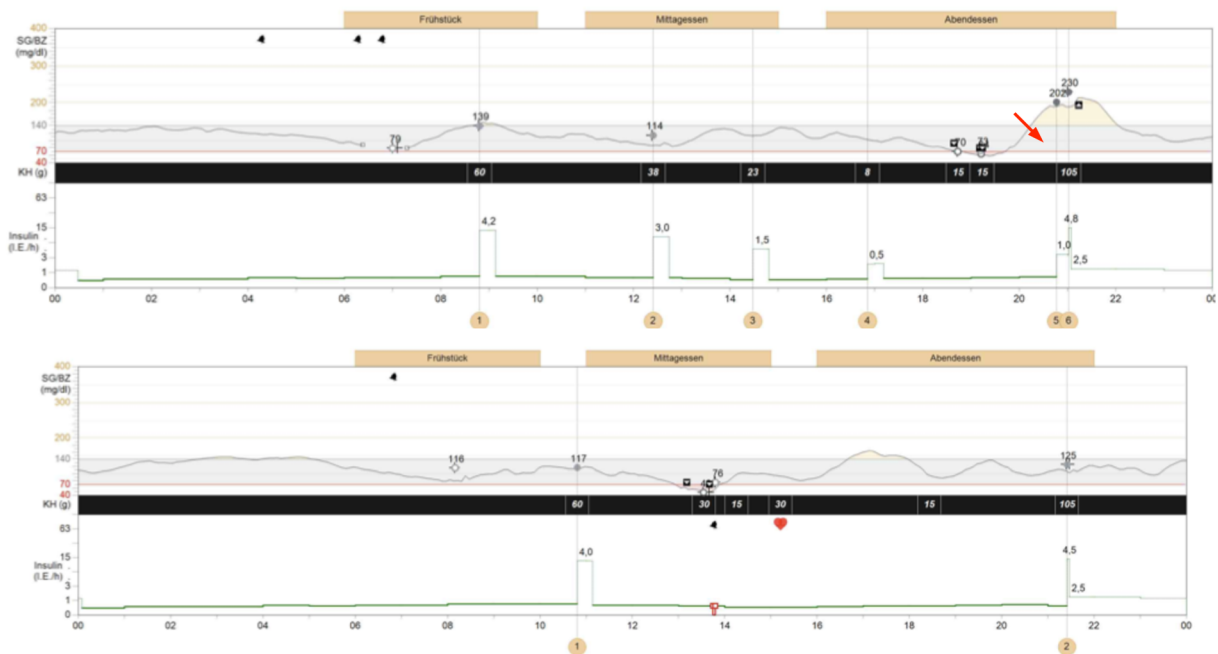


Abb.29: Beispiel für Nutzung von Dualbolus (70% Normalbolus und 30% verzögerter Bolus über 3h) für große abendliche Mahlzeit, effiziente Abdeckung von Fett und Eiweiß und gute glykämische Kontrolle postprandial und über die Nacht

3.6 Sensoranwendung unter Alltagsbedingungen

3.6.1 Kalibrierungsfehler

Bei der Auswertung von CGM-Profilen war die Analyse der getätigten Kalibrierung und der Kalibrierungsfehler von entscheidender Bedeutung (Abb. 30).

Bei der Betrachtung der CGM-Profile wurde deutlich, dass die Fehlkalibrierung ein großes Problem in der SuP Therapie darstellt. Die Kalibrierung wurde häufig bei

rascher Glukoseveränderung vorgenommen, dadurch entstanden „Sprünge“ in den CGM-Kurven“ (gekennzeichnet durch steile An- bzw. Abstiege in der Kurve). Die CGM-Kurven waren dann in ihrer absoluten Höhe verfälscht.

Nachfolgend wurden wegen der falschen Kalibrierung von dem Sensor falsche Glukosewerte angezeigt. Wenn der Patient sich nun nach seinen Sensorwerten richtet, wird eine Hypoglykämiegefahr nicht erkannt. (Abb.30)

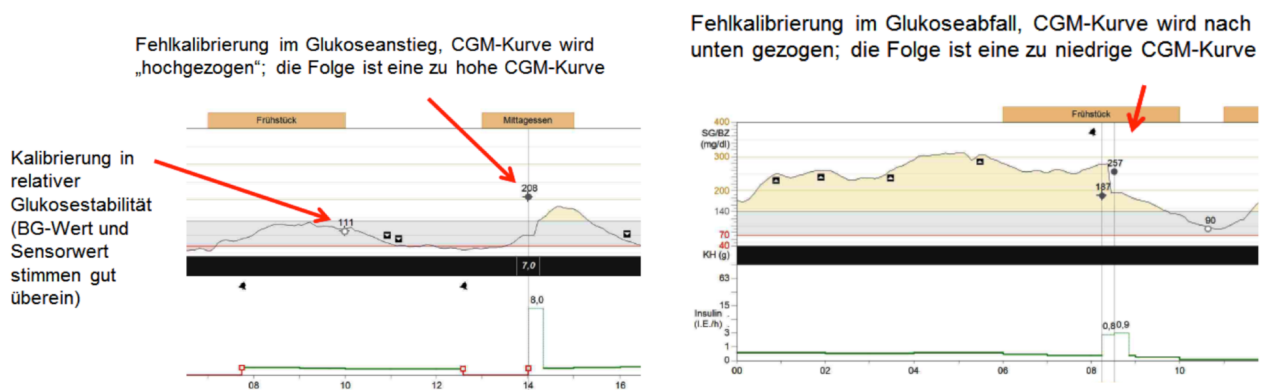


Abb. 30: Links: Fehlkalibrierung im Glukoseanstieg. Rechts Fehlkalibrierung im Glukoseabfall

3.6.2 Einstellung der Alarme und Warnsignale

Eine von den grundlegenden Limitierungen, die den Wert der CGM-Methode für den Patienten und das Diabetesteam beeinträchtigen, ist die nicht sinnvolle Festlegung der Alarme und Warnsignale. Der Verlauf und die glykämische Kontrolle von Patienten mit nicht sinnvollen Alarmgrenzen zeigten deutlich, dass die Patienten vom CGM System nicht genug profitieren können. Eine Einstellung der Glukosewarnmeldungen, die zu niedrig bei Hypoglykämie oder zu hoch bei Hyperglykämie war, führte dazu, dass die Patienten keine Möglichkeit hatten eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie proaktiv zu verhindern (Abb.31). Auf der anderen Seite hatte eine zu enge Einstellung der Glukosewarnmeldungen als Folge, dass die Patienten vom CGM System genervt waren und auf die Alarme meistens nicht reagiert haben (Abb.32).

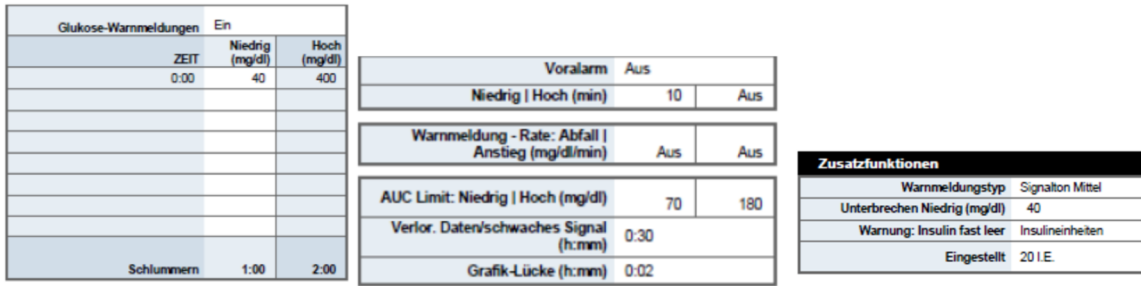
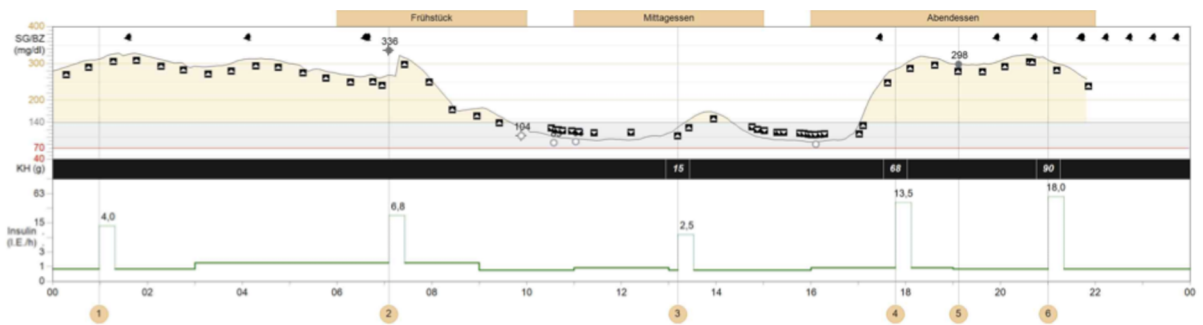


Abb.31: Glukose Warmmeldung niedrig bei 40 mg/dl und hoch bei 400 mg/dl, keine Voralarme, Hypoglykämieabschaltung bei 40 mg/dl. Praktisch eine Sensoranwendung ohne Alarmer



Glukose-Warmmeldungen			Ein	
ZEIT	Niedrig (mg/dl)	Hoch (mg/dl)		
0:00	90	140		

Ziel-Blutzucker (mg/dl)		
ZEIT	Niedr.	Hoch
0:00	110	140

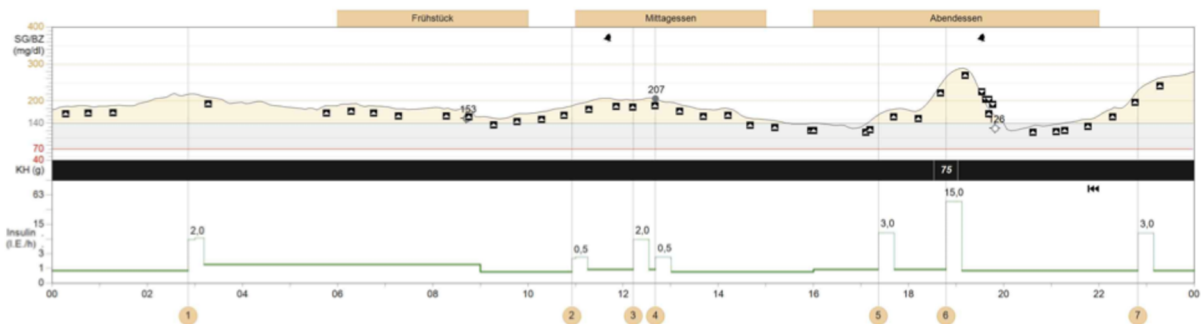


Abb. 32: Glukosewarmmeldung bei Hypoglykämie auf 90 mg/dl und bei Hyperglykämie auf 140 mg/dl, wenngleich Zielblutzuckerwert im Bolusrechner auf 110-140 mg/dl einprogrammiert ist. Die Folge sind häufige Alarmer, auf die der Patient nicht reagiert

3.6.3 Anwendung der automatischen Hypoglykämie-Abschaltung

Besonders interessant war die Frage nach der Nutzung der Hypoglykämieabschaltung. Insgesamt haben 59 Patienten (88 %) die Hypoglykämieabschaltung genutzt, die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 19,4

± 12,8 Jahre. 8 Patienten (11,94%) nutzten diese Funktion nicht ⁹⁰, die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 22,2 ± 10,1 Jahre. Alle Kinder haben die Funktion genutzt. Die Analyse der Daten zeigte, dass bei fast 50% der Patienten die LGS-Abschaltswelle unter 60 mg/dl eingestellt war (Abb. 33).

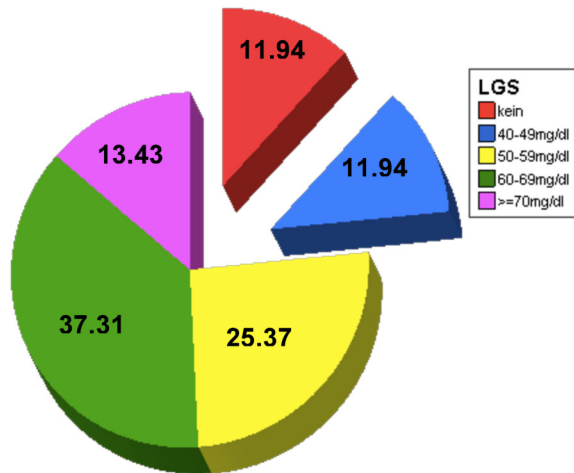


Abb.33: Einstellung LGS- Schwelle⁹⁰

Interessanterweise wurde die automatische Hypoglykämieabschaltung auch von Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, deutlicher Angst vor Hypoglykämien und typischem Verhalten (keine Insulinabgabe zur Korrektur, häufige BZ Messungen wenn Sensorglukosewerte im normoglykämischen Bereich) nicht benutzt (Abb. 34)



Bolus-Ereignisse	1	2	3	4	5	6	7	8
Bolus-Ereignis	1	2	3	4	5	6	7	8
Zeit	05:43	07:01	08:41	13:26	14:36	16:14	19:18	23:24
Bolustyp	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Normalbolus (I.E.)	1,50	5,00	2,00	6,50	2,50	8,00	8,00	4,50
+ verlängerter Bolus (I.E., h:mm)	--	--	--	--	--	--	--	--
Empfohlener Bolus (I.E.)	1,50	5,00	1,40	4,00	--	8,00	7,50	--
Abweichung (I.E.)	--	--	0,600	2,50	--	--	0,500	--
KH (g)	23	75	--	60	--	120	113	--
KH-Faktor-Einstell. (g/I.E.)	15,0	15,0	15,0	15,0	--	15,0	15,0	--
Mahlzeitenbolus (I.E.)	1,50	5,00	--	4,00	--	8,00	7,50	--
BZ (mg/dl)	--	--	285	--	--	--	--	--
Ziel-BZ-Einstellung (mg/dl)	120 - 130	120 - 130	120 - 130	120 - 130	--	120 - 130	120 - 130	--
Korrekturfaktor (mg/dl/I.E.)	50	50	50	50	--	50	50	--
Korrekturbolus (I.E.)	--	--	3,10	--	--	--	--	--
Aktives Insulin (I.E.)	--	0,800	1,70	--	4,10	1,50	--	--

Statistik	02.05	29.04 - 31.05
Ø-Wert BZ (mg/dl)	206	208 ± 75
BZ-Messwerte	7	219
Messw. über Zielbereich	4	178
Messw. unter Zielbereich	--	8
Ø-Wert SG (mg/dl)	216 ± 51	214 ± 75
Ø-Wert AUC > 140 (mg/dl)	77,2	79,1
Ø-Wert AUC < 70 (mg/dl)	0,0	0,1
Tages-KH (g)	390	269 ± 101
KH/Bolusinsulin (g/I.E.)	10,3	9,6
Tages-Gesamtinsulin (I.E.)	70,4	60,3 ± 7,6
Tages-Basalinsulin (I.E.)	32,4	32,3
Tages-Bolusinsul. (I.E.)	38,0	28,0
Füllvorgänge	--	10



Abb.34: Patient 23 Jahre alt, seit 8 Jahren DM Typ 1, HbA_{1c} 8,1%, Indikation für CGMS: Hypoglykämien, Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Seltene BZ Messungen, keine BZ- Eingabe im Bolus Expert, kein Korrekturinsulin, trotzdem häufige BZ Messung wenn BZ im normoglykämischen Bereich. LGS nicht eingestellt

Der Hypoglykämie-Abschaltalgorithmus wurde in den publizierten Studien als sicher und optimal angesehen. Mit der Funktion der automatischen Wiederaufnahme der Basalinsulingabe 2 Stunden nach einer Hypoglykämie Abschaltung wird die automatische Insulinabgabe sichergestellt und eine mögliche Hyperglykämie verhindert.

Während dieser Studie wurde aber bei zwei Patienten beobachtet dass mehrmals die Basalinsulingabe für länger als 2 Stunden unterbrochen wurde (Abb. 34). Eine Abschaltung der Basalinsulingabe für länger als zwei Stunden unabhängig von Blutglukosewert stellt eine Risiko für Hyperglykämie dar. Damit kann die Sicherheit des Algorithmus in Frage gestellt werden.

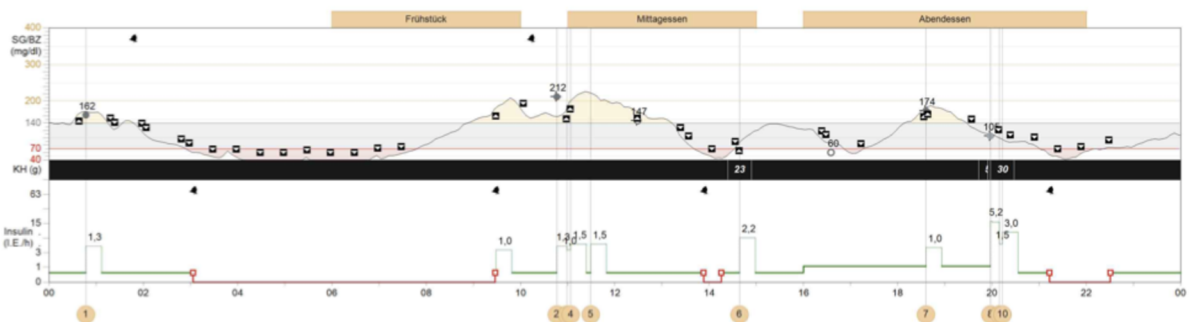


Abb. 35: Beispiel für Hypoglykämie-Abschaltung für insgesamt 6,5 Stunden(von 3 Uhr bis ca. 9:30) und darauffolgendem Glukoseanstieg. Die Funktion der automatischen Wiederaufnahme der Basalinsulingabe 2 Stunden nach einer Hypoglykämie-Abschaltung wird verhindert.

3.7 Befragung der Patienten über den Einfluss der Besprechung der CGM-Profile

Die Patienten bewerteten die Auswirkung der Datenbesprechung und des Feedbacks auf das Diabetesmanagement. Die Beurteilung erfolgte nach der 7-stufigen Likert-Skala (1-keine Zustimmung, 7-volle Zustimmung) (Abb. 36).

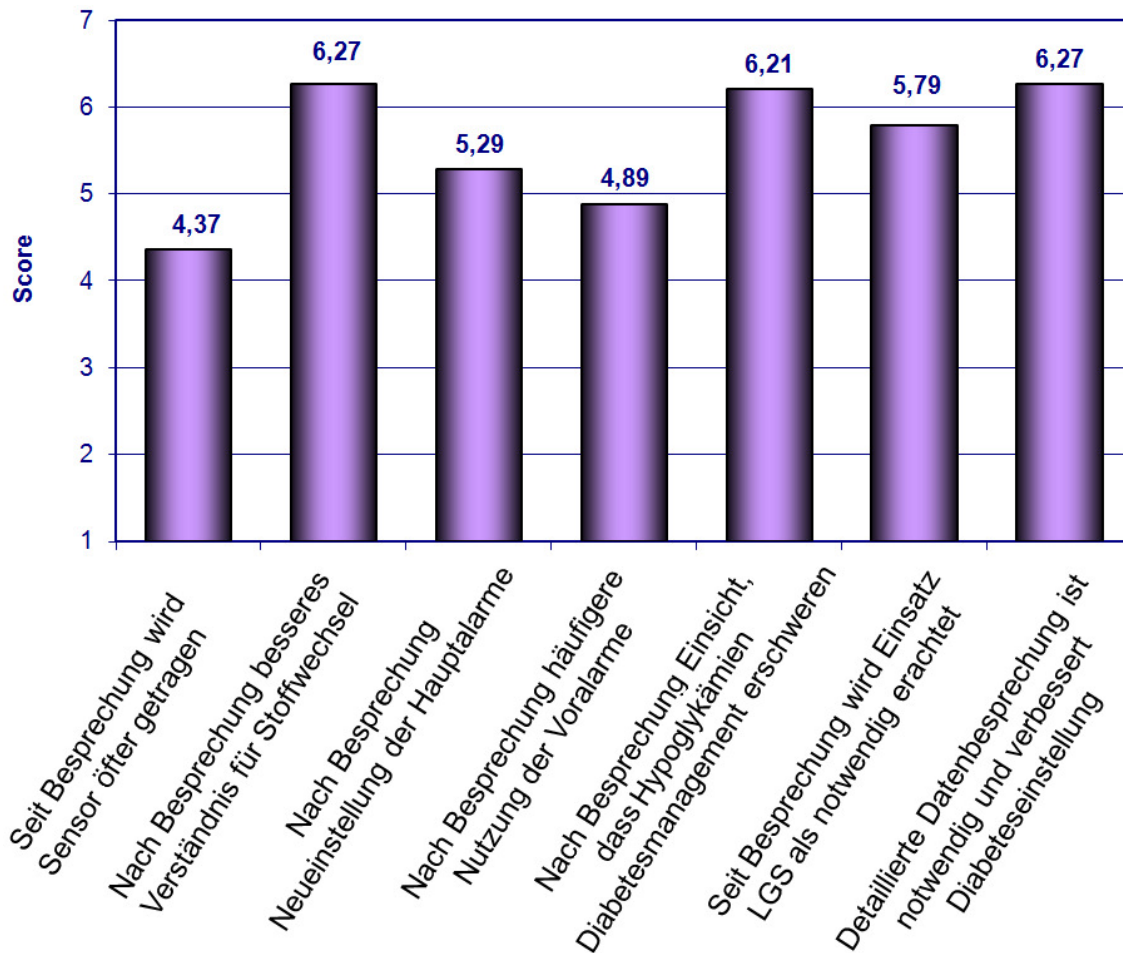


Abb. 36: Befragung der Patienten über den Einfluss der Besprechung der CGM-Profile

3.8 Statistische Auswertung

3.8.1 Verlauf im Gesamtkollektiv

Während der Studie war die Tragedauer des Sensors in der 2.Phase kürzer als in der 1.Phase, die Wilcoxon Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied (p-Wert

0,04) (Abb.37). Nur bei 27 Patienten (40%) erfolgte die kontinuierliche subkutane Glukosemessung in der 2.Phase länger als in der 1.Phase.

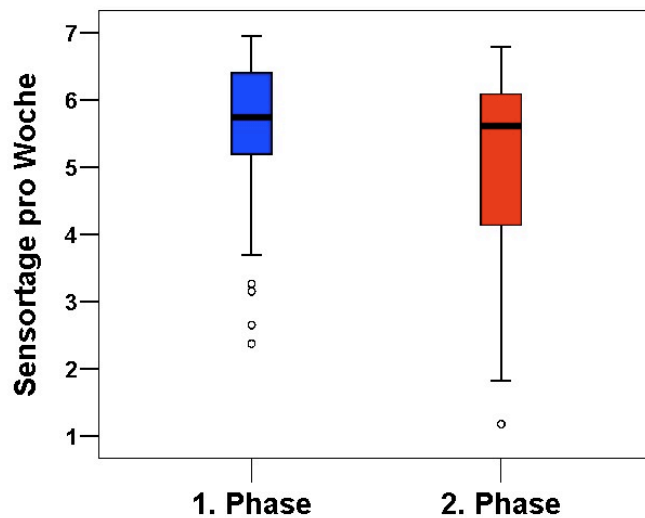


Abb.37: Tragedauer des Sensors zwischen 1.Phase und 2.Phase

36 Patienten (54%) erreichten eine Verbesserung des HbA1c Wertes während der Beobachtung, bei 24 Patienten (36%) stieg der HbA1c an und bei 7 Patienten (10%) blieb unverändert. Allerdings zeigte der HbA1c Wert keinen signifikanten Unterschied nach der Wilcoxon Analyse zwischen der 1.Phase und 2.Phase (p-Wert 0,30).

Als Verbesserung des HbA1c Wertes wurde eine Senkung um 0,1% definiert, als Verschlechterung eine Erhöhung um 0,1%. Der SG-Mittelwert zeigte während der Studie einen Anstieg, der t- Student paired test wies einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten auf (p-Wert 0,03) (Abb. 38)

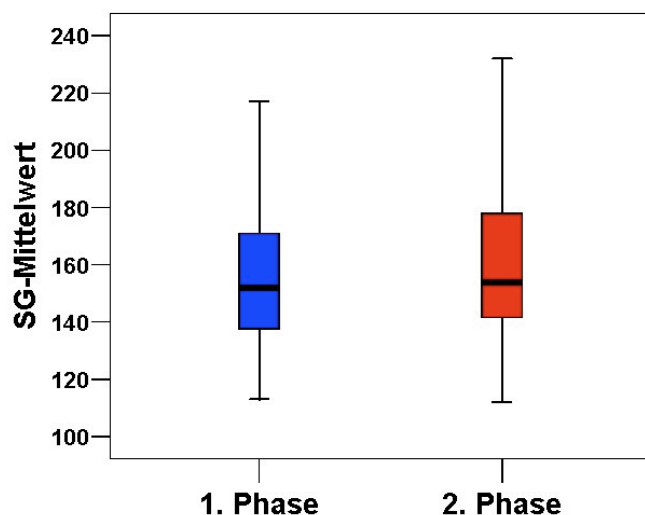


Abb.38: SG-Mittelwert Veränderung zwischen 1.Phase und 2.Phase

Bei 58 Patienten (87%) war der SG-Mittelwert stabil, bei 7 Patienten (10%) war der Mittelwert gestiegen und bei 2 Patienten (3%) gesunken. Eine Erhöhung des SG-Mittelwerts von mehr als 15% wurde als eine Verschlechterung definiert, eine Reduktion von mehr als 15% als Verbesserung.

Der Vergleich der Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l)) zeigte eine größere Fläche während der 2. Phase, die Wilcoxon Analyse wies einen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,001) auf (Abb. 39).

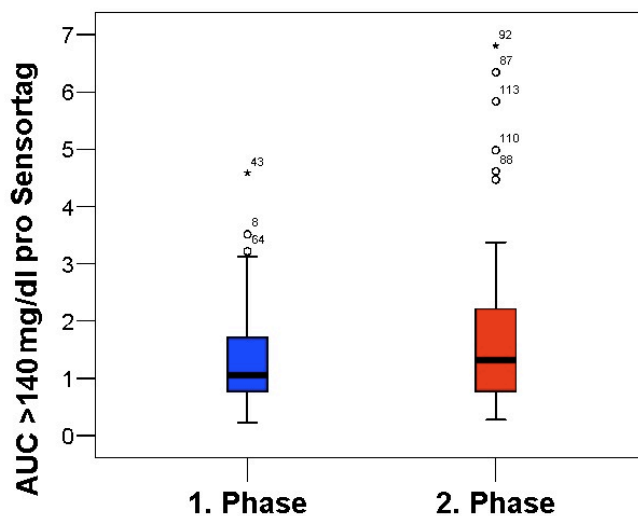


Abb.39: Veränderung AUC für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l)) zwischen 1.Phase und 2.Phase

Bei 38 (57%) Patienten zeigte sich eine größere Fläche, bei 12 (18%) Patienten war die Fläche unverändert und bei 17 (25%) Patienten war die Fläche in der 2.Phase kleiner. Eine Vergrößerung der Fläche unter der Kurve um mehr als 10% wurde als Verschlechterung, eine Verkleinerung um mehr als 10% als Verbesserung definiert.

Nach der Wilcoxon Analyse (p-Wert 0,61) zeigte die verbrachte Zeit im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l)) keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Phasen. 19 (29%) Patienten zeigten eine Verbesserung, 25 (37%) Patienten waren stabil und 23 (34%) Patienten zeigten eine Verschlechterung bezüglich der Zeit im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l)).

Nach der Wilcoxon Analyse gab es keinen signifikanten Unterschied bei einem p-Wert von 0,35 zwischen den Flächen unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hypoglykämischen Bereich (<70 mg/dl (3,9 mmol/l)) in der 1.Phase und 2.Phase. Bei 27 (40%) Patienten wurde die Fläche unter der Kurve in der 2.Phase größer, bei

9 (14%) Patienten blieb die Fläche unverändert und bei 31 (46%) Patienten wurde die Fläche kleiner. Auch hier wurde eine Vergrößerung der Fläche um mehr als 10% als Verschlechterung und eine Verkleinerung um mehr als 10% als Verbesserung definiert.

Die Zeit im hypoglykämischen Bereich (<70 mg/dl (3,9 mmol/l)) zeigte ebenso keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Phasen nach der Wilcoxon Analyse (p-Wert 0,11). 33 (49%) Patienten zeigten eine Verbesserung, 8 (12%) Patienten waren stabil und 26 (39%) Patienten zeigten eine Verschlechterung bezüglich der Zeit im hypoglykämischen Bereich (<70 mg/dl (3,9 mmol/l)). Eine Verlängerung der Zeit um mehr als 10% wurde als Verschlechterung, eine Verkürzung der Zeit um mehr als 10% wurde als Verbesserung definiert.

Die Anzahl der SG- Exkursionen im hypoglykämischen Bereich (<70 mg/dl (3,9 mmol/l)) pro Sensortag wurden in der zweiten Phase nach der Wilcoxon Analyse signifikant reduziert (p- Wert 0,001). 47 (70%) Patienten hatten weniger Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l) in der zweiten Phase und 20 (30%) Patienten hatten mehr Exkursionen (Abb. 40)

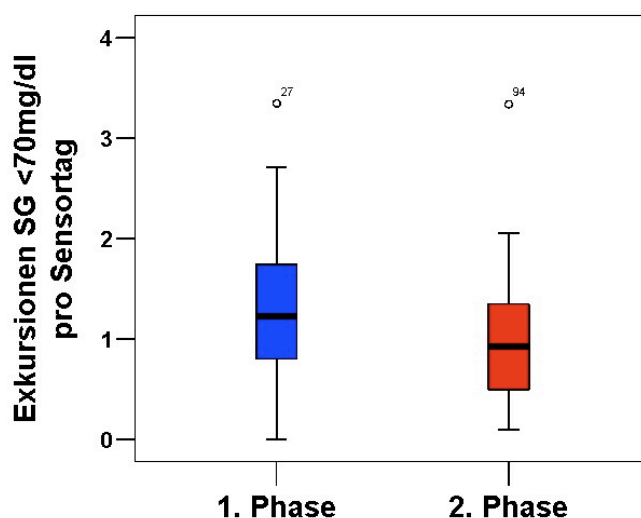


Abb.40: Exkursionen SG <70 mg/dl (3,9 mmol/l) pro Sensortag in 1.Phase und 2.Phase

Die Anzahl der Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Phasen nach der Wilcoxon Analyse (p-Wert 0,12). 32 (48%) Patienten zeigten weniger Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l), 25 (37%) Patienten zeigten mehr Exkursionen und bei 10 (15%) Patienten war die Anzahl der Exkursionen unverändert.

Die Anzahl der LGS-Aktivierungen pro Sensortag wies nach der Wilcoxon Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied nach (p-Wert 0,07). Weder die LGS-Aktivierungen in der Wachzeit noch in der Nachtzeit zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied (Wilcoxon Analyse p-Wert 0,10 und 0,22 entsprechend). Die Unterbrechungen der Insulinzufuhr über die volle Zeit von 120 min. zeigten nach der Wilcoxon Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert 0,07). Auch hier war der Unterschied zwischen den zwei Phasen in der Wachzeit und in der Nachtzeit statistisch nicht signifikant.

	1.Phase	2.Phase	p-Wert
Tragedauer des Sensors (Sensortage/Kalenderwoche)	5,6 ± 1,0	5,01 ± 1,46	0,04^a
HbA1c (%)	7,96 ± 0,93	7,90 ± 0,97	0,30 ^a
SG-Mittelwert (mg/dl)	154,80 ± 24,21	159,06 ± 25,78	0,03^b
AUC >140 mg/dl (7,8 mmol/l) (mg/dl x Tag) pro Sensortag	1,32 ± 0,87	1,79 ± 1,44	0,001^a
AUC <70 mg/dl (3,9 mmol/l) (mg/dl x Tag) pro Sensortag	0,07 ± 0,32	0,028 ± 0,026	0,35 ^a
Zeit >140 mg/dl (7,8 mmol/l) (min) pro Sensortag	737,62 ± 232,56	771 ± 426,52	0,61 ^a
Zeit <70 mg/dl (3,9 mmol/l) (min) pro Sensortag	81,81 ± 63,21	72,47 ± 56,48	0,11 ^a
Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l) pro Sensortag (n)	1,26 ± 0,69	0,98 ± 0,59	0,001^b
Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) pro Sensortag (n)	0,19 ± 0,22	0,16 ± 0,21	0,12 ^a
LGS Abschaltung pro Sensortag (n)	0,85 ± 0,96	0,99 ± 1,03	0,07 ^a
LGS Abschaltung in Wachzeit pro Sensortag (n)	0,62 ± 0,71	0,73 ± 0,83	0,10 ^a
LGS Abschaltung in Nachtzeit pro Sensortag (n)	0,22 ± 0,29	0,25 ± 0,29	0,22 ^a

2h-LGS pro Sensortag (n)	0,09 ± 0,15	0,13 ± 0,19	0,07 ^a
2h-LGS in Wachzeit pro Sensortag (n)	0,03 ± 0,81	0,04 ± 0,08	0,10 ^a
2h-LGS in Nachtzeit pro Sensortag (n)	0,06 ± 0,1	0,08 ± 0,13	0,22 ^a

^a Wilcoxon Signed Ranks Test, ^b Student's t-test

Abb.41: Ergebnisse der Zielparameter in 1.Phase und 2.Phase

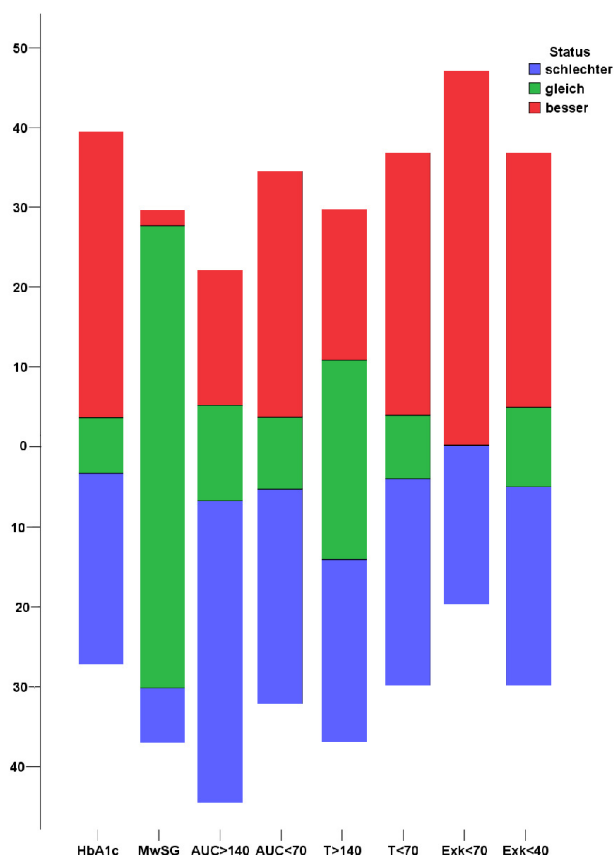


Abb. 42: Verlauf der Zielparameter zwischen 1.Phase und 2.Phase

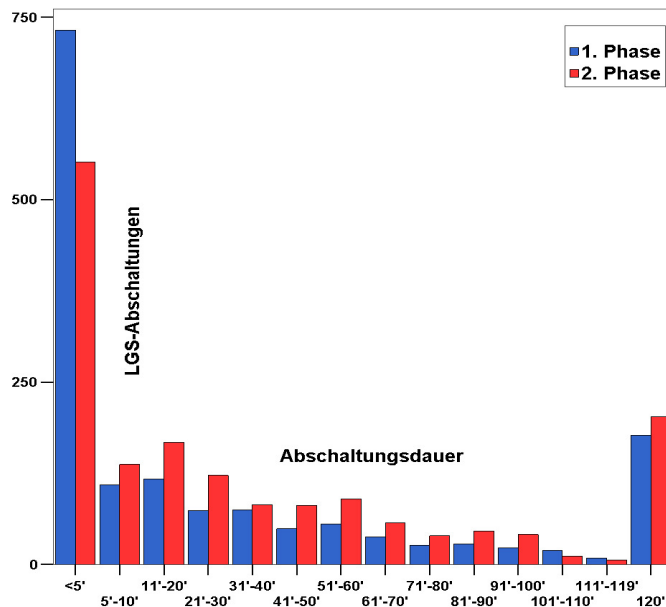


Abb. 43: Zeitintervalle mit der Länge der erfolgten Hypoglykämieabschaltung (min) Häufigkeitsverteilung aller bei den Patienten aufgetretenen LGS-Aktivierungen in 10-minütigen Intervallen. Bei 120-minütiger Unterbrechung wurde die Insulinzufuhr automatisch wieder zugeschaltet, ohne dass der Patient aktiv war.

3.8.2. Beurteilung des Verlaufs in Subpopulationen

Zur Beurteilung des Verlaufs wurden die Patienten in Subpopulationen aufgeteilt. Kriterien für die Aufteilung waren Alter, Ausgangs-HbA1c Wert, Stabilitätsindex und Umsetzung nach der Beratung.

3.8.2.1 Patientenverlauf anhand der Umsetzung der Empfehlungen der Beratung

Nach standardisierter Analyse der SuP-Daten erhielten die Patienten Informationen zur besseren Implementierung der Glukosewerte in die SuP. Insgesamt haben 29 Patienten die Empfehlungen nach der Beratung umgesetzt. Davon waren 8 Kinder und 21 Erwachsene. Die Erfahrung mit SuP betrug bei den Patienten $1,20 \pm 1,40$ Jahre.

Der HbA1c Wert lag bei diesen Patienten in der 1.Phase bei $7,78 \pm 0,74$ % und in der 2.Phase bei $7,49 \pm 0,64$ %. Die Verbesserung des HbA1c Werts war statistisch

signifikant (t-Test p 0,03) (Abb.44). Der SG-Mittelwert betrug in der 1.Phase $153,45 \pm 19,97$ mg/dl und in der 2.Phase $147,90 \pm 18,68$ mg/dl und damit hat sich ebenso signifikant gebessert (t-Test p 0,017) (Abb.45). Die Zeit im hyperglykämischen Bereich betrug in der 1.Phase $729,28 \pm 196,32$ min. und in der 2.Phase $663,95 \pm 204,13$ min. Die Verbesserung war ebenfalls statistisch signifikant (Wilcoxon p 0,041 besser).

38 Patienten haben die Empfehlungen nach der standardisierten Analyse der Daten und Beratung nicht umgesetzt. Davon waren 10 Kinder und 28 Erwachsene. Die Erfahrung mit der SuP Therapie betrug $0,53 \pm 0,71$ Jahre. Der HbA1c Wert lag in der 1.Phase bei $8,10 \pm 1,03$ % und hat sich im Verlauf nicht signifikant verändert (Abb.44). Der SG-Mittelwert stieg statistisch signifikant an (in der 1.Phase $155,84 \pm 27,24$ mg/dl und in der 2.Phase $167,57 \pm 27,38$ % (t-Test p <0,001) (Abb.45). Die darauffolgende Vergrößerung der Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l)) war ebenso statistisch signifikant (Wilcoxon p<0,001). In der 1.Phase betrug die Fläche unter der Kurve $1,42 \pm 0,95$ (mg/dl x day) pro Sensortag und in der 2.Phase $2,17 \pm 1,53$ (mg/dl x day) pro Sensortag. Die Zeit verbrachte im hyperglykämischen Bereich pro Sensortag war in der 1.Phase bei $744,00 \pm 259,26$ min und in der 2.Phase bei $854,34 \pm 526,18$ min. Die Verlängerung der Zeit zeigte nach der Wilcoxon Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert 0,021) (Abb. 46).

Umgekehrt hat sich die Fläche unter der Kurve im hypoglykämischen Bereich (<70 mg/dl (3,9 mmol/l)) statistisch signifikant verbessert (Wilcoxon p 0,016) als Folge eines Anstiegs des SG-Mittelwertes. Die AUC <70 mg/dl (3,9 mmol/l) (mg/dl x day) pro Sensortag lag in der 1.Phase bei $0,04 \pm 0,04$ und in der 2.Phase bei $0,03 \pm 0,03$. Eine Verkürzung der Zeit im hypoglykämischen Bereich pro Sensortag ($93,55 \pm 70,00$ min 1.Phase , $71,28 \pm 61,95$ min 2.Phase) war nach der Wilcoxon Analyse statistisch signifikant (p-Wert 0,005) (Abb. 47). Ebenso waren die Exkursionen pro Sensortag des Sensorglukosewerts sowohl im Bereich unter 70 mg/dl (1.Phase $1,34 \pm 0,70$, 2.Phase $0,97 \pm 0,65$, t-Test <0,001) als auch im Bereich unter 40 mg/dl (1.Phase $0,22 \pm 0,22$, 2.Phase $0,17 \pm 0,24$, Wilcoxon Analyse p 0,021) deutlich weniger und statistisch signifikant, als Folge der Verschiebung der Sensorkurve nach oben (Abb. 48,49). Die Tragedauer des Sensors war bei diesen Patienten nach der Wilcoxon Analyse signifikant kürzer (p 0,007). In der 1.Phase betrug die Tragedauer

des Sensors $19,19 \pm 3,50$ Sensorstunde pro Kalendertag, in der 2.Phase $17,07 \pm 4,24$ Sensorstunde/Kalendertag.

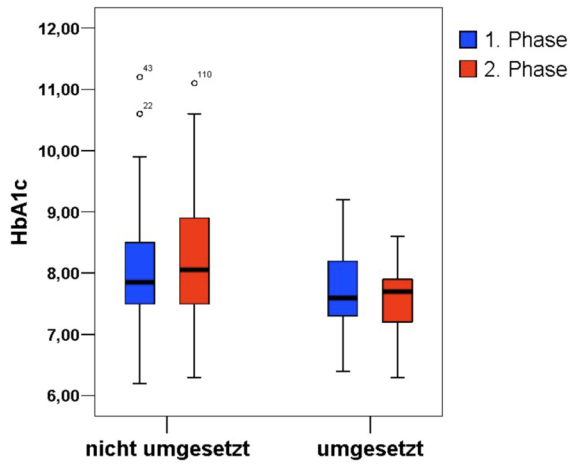


Abb. 44: HbA1c Verlauf zwischen 1.Phase und 2.Phase in der Subpopulationen

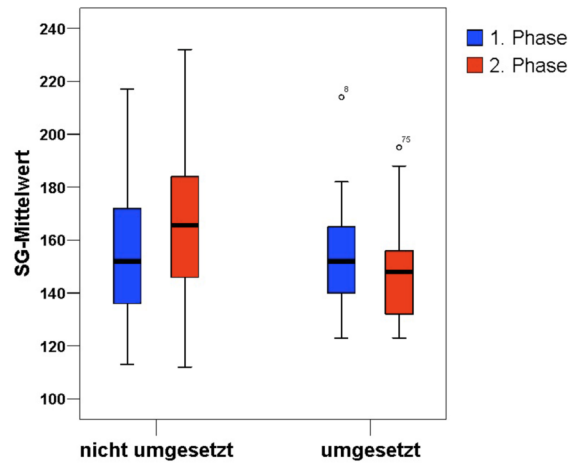


Abb. 45: Verlauf SG-Mittelwert zwischen 1.Phase und 2.Phase in der Subpopulationen

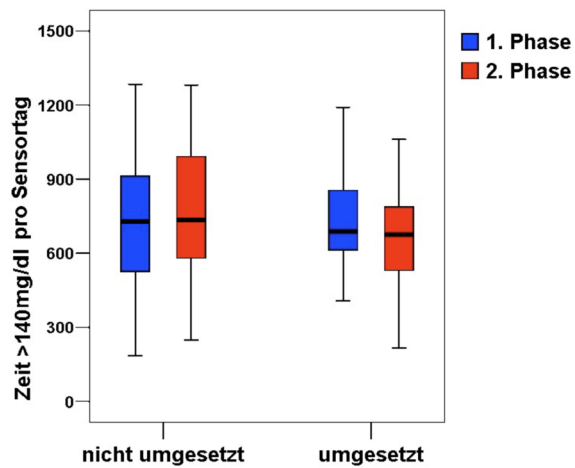


Abb.46: Veränderung der Zeit im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l)) pro Sensortag zwischen 1.Phase und 2.Phase

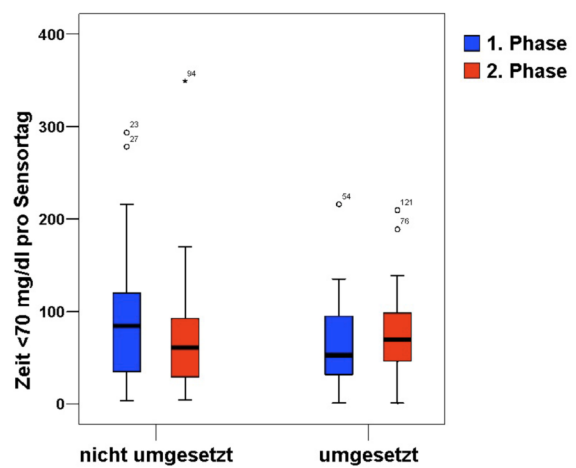


Abb.47: Veränderung der Zeit im hypoglykämischen Bereich (<70 mg/dl (3,9 mmol/l)) pro Sensortag zwischen 1.Phase und 2.Phase

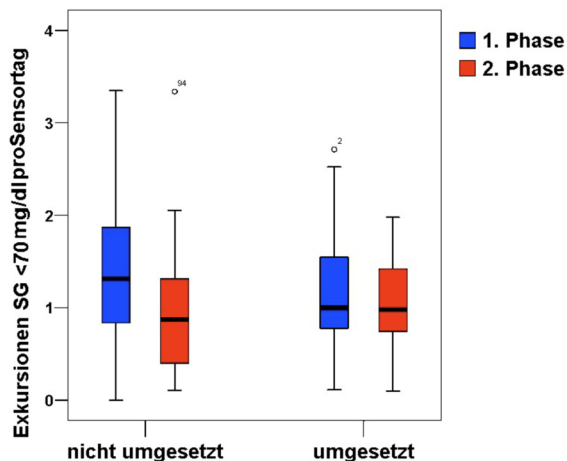


Abb.48: Veränderung Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l) pro Sensortag zwischen 1.Phase und 2.Phase

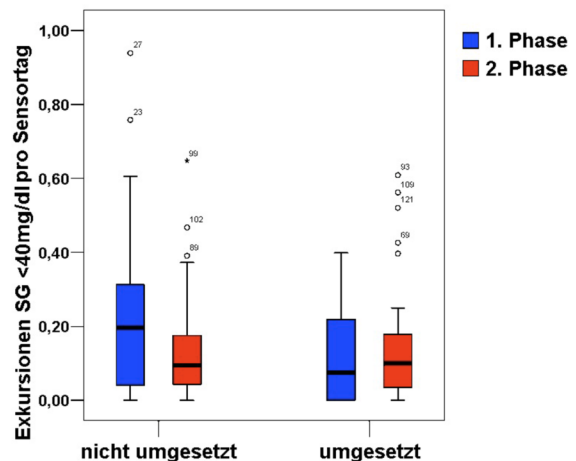


Abb.49: Veränderung der Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) pro Sensortag zwischen 1.Phase und 2.Phase

3.8.2.2 Patientenverlauf anhand des HbA1c Werts in der 1.Phase

Nach den Leitlinien der DDG gilt als obere Grenze für die Einstellung des Typ-1-Diabetes ein HbA1c-Wert von 7,5% ¹⁰. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten anhand des Ausgangs-HbA1c-Werts in zwei Subpopulationen eingeteilt (1. Gruppe mit HbA1c >7,5% und 2. Gruppe mit HbA1c ≤7,5%). 44 Patienten hatten in der 1.Phase einen HbA1c Wert über den Zielbereich von 7,5%. Davon waren 15 Kinder und 29 Erwachsene. Die Erfahrung mit der SuP Therapie betrug $0,70 \pm 1,00$ Jahre. Der HbA1c Wert lag in der 1.Phase bei $8,40 \pm 0,80$ % und hat sich im Verlauf nicht signifikant verändert.

Bei diesen Patienten war die Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l)) statistisch signifikant vergrößert (Wilcoxon Analyse p 0,011). In der 1.Phase betrug die Fläche unter der Kurve $1,62 \pm 0,089$ (mg/dl x day) pro Sensortag und in der 2.Phase betrug sie $2,23 \pm 1,57$. Die Exkursionen des Sensorglukosewerts pro Sensortag im Bereich unter 70 mg/dl wurden deutlich weniger, diese Reduktion war statistisch signifikant (1.Phase $1,10 \pm 0,64$, 2.Phase $0,87 \pm 0,54$, t-Test p 0,013). Die Tragedauer des Sensors war bei diesen Patienten nach der Wilcoxon Analyse signifikant kürzer (p 0,039). In der 1.Phase betrug die Tragedauer des Sensors $18,8 \pm 3,74$ Sensorstunde pro Kalendertag, in der 2.Phase $16,69 \pm 5,00$ Sensorstunde/Kalendertag.

23 Patienten hatten in der 1.Phase einen HbA1c Wert im Zielbereich ($\leq 7,5\%$). Davon waren 3 Kinder und 20 Erwachsene. Die Erfahrung mit der SuP Therapie betrug $1,05 \pm 1,30$ Jahre. Der HbA1c Wert lag in der 1.Phase bei $7,10 \pm 0,40\%$ und hat sich im Verlauf ebenso nicht signifikant verändert. Der SG-Mittelwert lag in der 1.Phase bei $136,13 \pm 13,70$ mg/dl und in der 2.Phase bei $142,52 \pm 15,68$ mg/dl. Die Verschlechterung war statistisch signifikant (t-Test p 0,013) (Abb. 50). Die Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl ($7,8$ mmol/l)) wurde statistisch signifikant vergrößert (Wilcoxon Analyse, p 0,016). In der 1.Phase betrug die Fläche unter der Kurve $0,75 \pm 0,46$ und in der 2.Phase betrug sie $0,96 \pm 0,56$ (mg/dl x day) pro Sensortag (Abb. 51). Genau wie die Patienten mit hohem Ausgangs-HbA1c Wert wurden die Exkursionen des Sensorglukosewerts im Bereich unter 70 mg/dl pro Sensortag (1.Phase, $1,56 \pm 0,71$, 2.Phase $1,22 \pm 0,63$, t-Student p 0,003) weniger (Abb. 52).

Die Anzahl der LGS Abschaltungen über 120 min pro Sensortag lag in der 1.Phase bei $0,08 \pm 0,16$ und in der 2.Phase bei $0,16 \pm 0,22$, damit ist sie deutlich und statistisch signifikant gestiegen. (Wilcoxon Analyse, p 0,036) (Abb. 53). Ebenso sind die LGS Abschaltungen über 120 min in Nachtzeit pro Sensortag deutlich gestiegen. Diese traten in der 1.Phase $0,05 \pm 0,06$ und in der 2.Phase $0,12 \pm 0,17$ auf. Die Wilcoxon Analyse zeigte eine statistische Signifikanz (p 0,028). Die Tragedauer des Sensors war bei diesen Patienten nach der Wilcoxon Analyse signifikant kürzer (p 0,039). In der 1.Phase betrug die Tragedauer des Sensors $20,36 \pm 2,87$ Sensorstunde pro Kalendertag, in der 2.Phase $18,46 \pm 4,30$ Sensorstunde pro Kalendertag (Abb. 54).

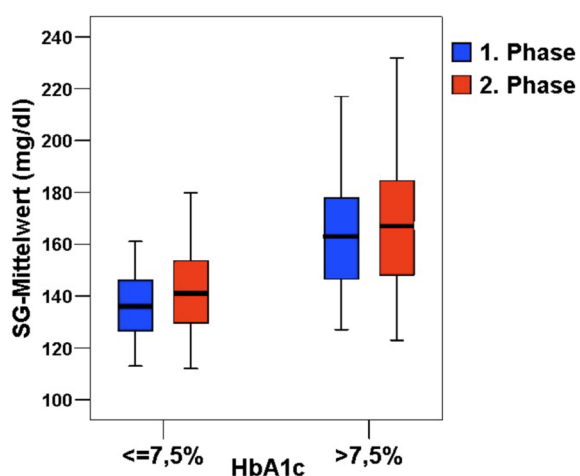


Abb. 50: Verlauf SG-Mittelwert zwischen 1.Phase und 2.Phase in der Subpopulationen

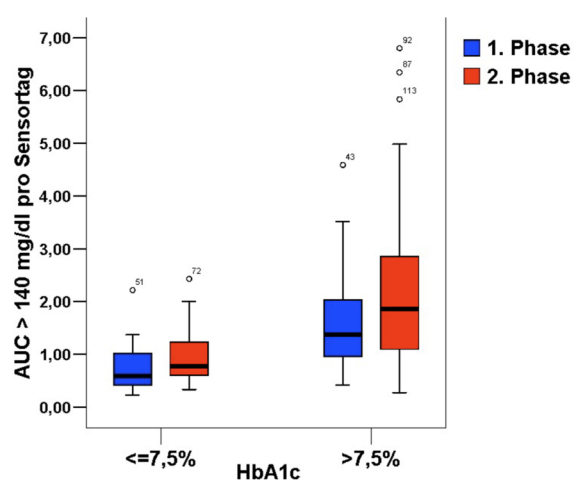


Abb. 51: Veränderung der Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl, $7,8$ mmol/l) zwischen

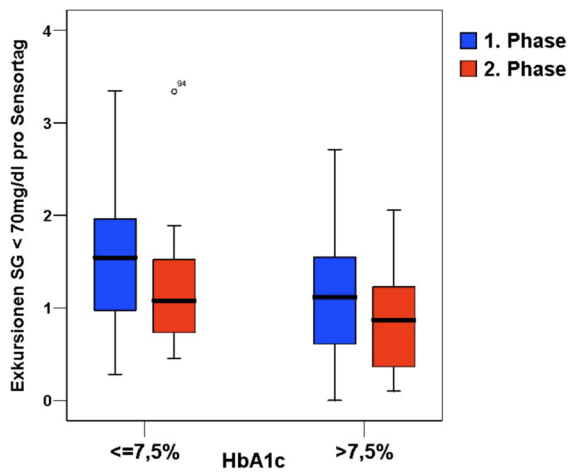


Abb. 52: Veränderung der Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l) zwischen 1.Phase und 2.Phase

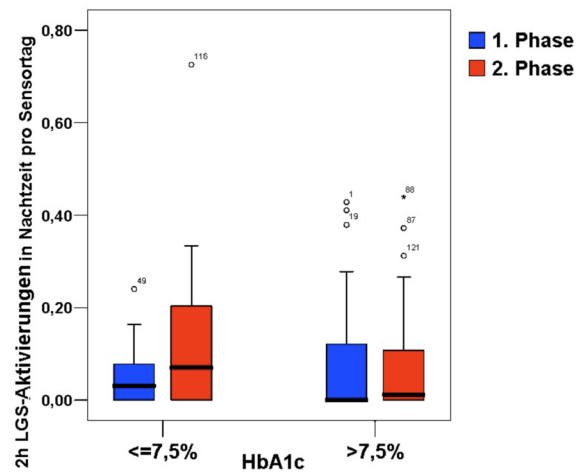


Abb. 53: Veränderung der 2h-LGS Abschaltungen pro Sensortag zwischen 1.Phase und 2.Phase

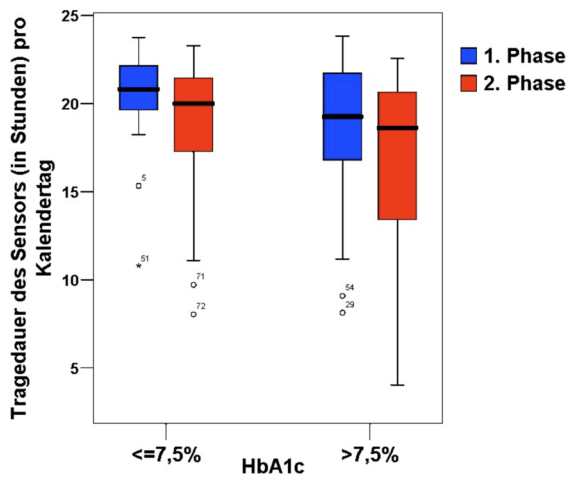


Abb. 54: Veränderung der Tragedauer zwischen 1.Phase und 2.Phase

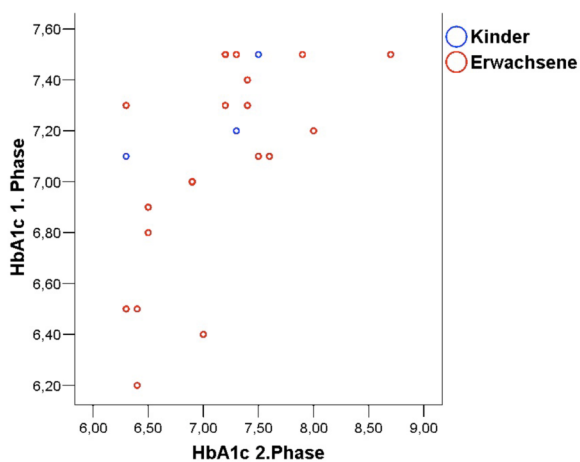


Abb. 55: HbA1c Verlauf zwischen 1.Phase und 2.Phase bei den Patienten mit Ausgangs-HbA1c <= 7,5%

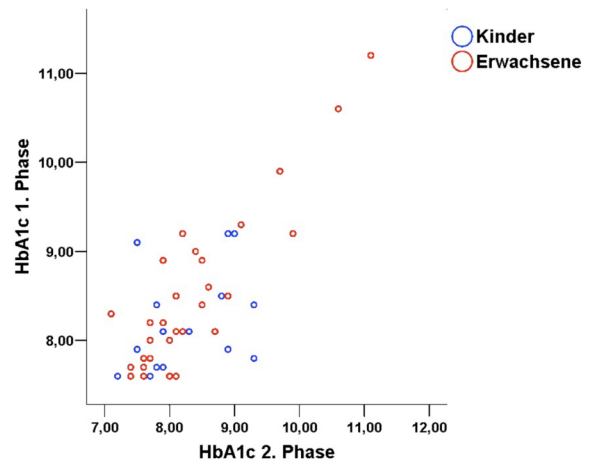


Abb. 56: HbA1c Verlauf zwischen 1.Phase und 2.Phase bei den Patienten mit Ausgangs-HbA1c > 7,5%

Nach erneuter Analyse wurde der Ausgangs-HbA1c Werts als prognostischer Faktor für den Patientenverlauf untersucht. Die Gesamtpopulation wurde bezogen auf alle Stoffwechselfparameter und deren Verlauf zwischen 1.Phase und 2.Phase jeweils in drei Gruppen aufgeteilt (besser, schlechter, gleich). Die one way ANOVA Analyse mit Bonferroni (post hoc test) für stetige Variable wies für SG-Mittelwert, AUC und Zeit im hyperglykämischen und hypoglykämischen Bereich, SG-Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l) und <40 mg/dl (2,2 mmol/l), LGS Abschaltungen (gesamt, in Wachzeit), 2h LGS (gesamt, in Wachzeit und in Nachtzeit) keinen statistisch signifikanten Unterschied nach (Abb. 57). Es konnte gezeigt werden dass bei den Patienten mit hohem Ausgangs-HbA1c Wert im Gegensatz zu den anderen Patienten die Anzahl der LGS Abschaltungen in Nachtzeit pro Sensortag durch die Beratung nicht beeinflusst wurde.

LGS Abschaltungen Nachtzeit pro Sensortag (n) 1.Phase	LGS Abschaltungen Nachtzeit pro Sensortag (n) 2.Phase	Subpopulation (n)	HbA1c (%) 1.Phase
0,38 ± 0,36	0,14 ± 0,19	26 besser	7,75 ± 0,82
0,22 ± 0,30	0,22 ± 0,30	6 gleich	9,03 ± 1,27
0,14 ± 0,20	0,39 ± 0,30	35 schlechter	7,92 ± 0,84

p besser/gleich 0,006, p gleich/schlechter 0,017, p besser /schlechter 0,546

Abb. 57: One - way ANOVA mit Bonferroni (post hoc test)

3.8.2.3 Patientenverlauf nach Alter

An der Studie haben 18 Kinder teilgenommen. Die Erfahrung in der SuP betrug $0,52 \pm 0,89$ Jahre, der HbA1c Wert beim Einschluss betrug $8,06 \pm 0,63$ % und hat sich im Verlauf nicht signifikant verändert. Die Fläche unter der Kurve im hyperglykämischen Bereich (AUC>140 mg/dl (7,8 mmol/l)) betrug in der 1.Phase $1,50 \pm 0,74$ und in der 2.Phase $2,33 \pm 1,70$ (mg/dl x day) pro Sensortag. Die Vergrößerung der Fläche war statistisch signifikant (Wilcoxon, p 0,035). Die Anzahl der Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l) (n) pro Sensortag wurde statistisch signifikant reduziert (in der 1.Phase $1,35 \pm 0,61$ pro Sensortag, in der 2.Phase $0,96 \pm 0,50$ (t-Test, p 0,006). Alle anderen Parameter zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen 1.Phase und 2. Phase.

An der Studie haben 49 Erwachsene teilgenommen. Die Erfahrung in der SuP lag bei $0,93 \pm 1,18$ Jahren. Der HbA1c Wert beim Einschluss betrug $7,92 \pm 1,02$ und hat sich im Verlauf nicht signifikant verändert (Abb. 58). Die Fläche unter der Kurve im hyperglykämischen Bereich ($AUC > 140$ mg/dl ($7,8$ mmol/l)) betrug in der 1.Phase $1,25 \pm 0,91$ und in der 2.Phase $1,60 \pm 1,30$ (mg/dl x day) pro Sensortag. Die Vergrößerung war ebenso nach der Wilcoxon Analyse statistisch signifikant (p-Wert 0,019) (Abb. 59). Die Anzahl der Exkursionen < 70 mg/dl ($3,9$ mmol/l) (n) pro Sensortag wurde statistisch signifikant reduziert (in der 1.Phase $1,24 \pm 0,73$ pro Sensortag, in der 2.Phase $1,00 \pm 0,63$ (t-Test p 0,008) (Abb. 60). Die Tragedauer der kontinuierlichen Glukosemessung bei den Erwachsenen wurde statistisch signifikant reduziert. Die Tragedauer betrug in der 1.Phase $19,61 \pm 3,45$ und in der 2.Phase $17,83 \pm 4,95$ Sensorstunden pro Kalendertag (Wilcoxon p 0,029) (Abb. 61).

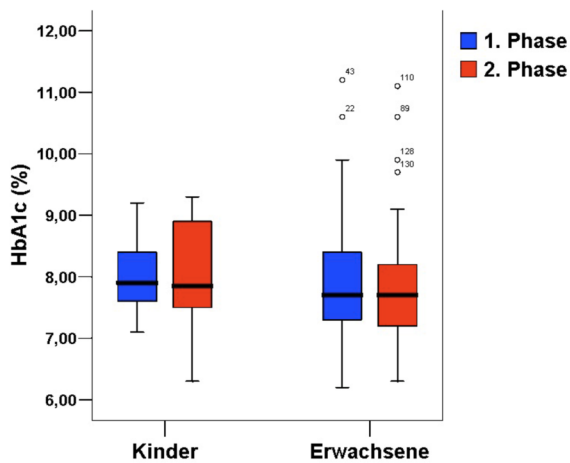


Abb. 58: HbA1c Verlauf bei Kindern und Erwachsenen zwischen 1.Phase und 2.Phase

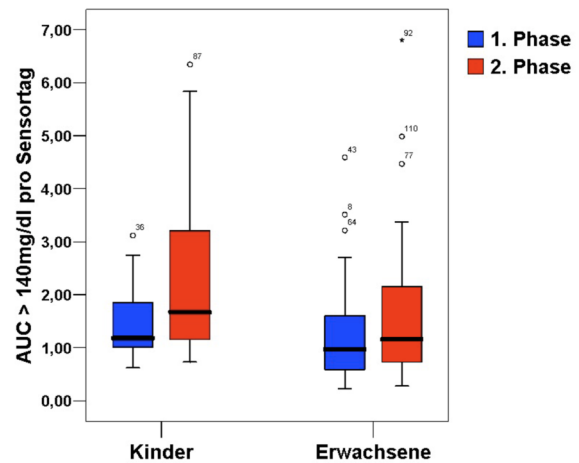


Abb. 59: Veränderung Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich (> 140 mg/dl ($7,8$ mmol/l)) zwischen 1.Phase und 2.Phase

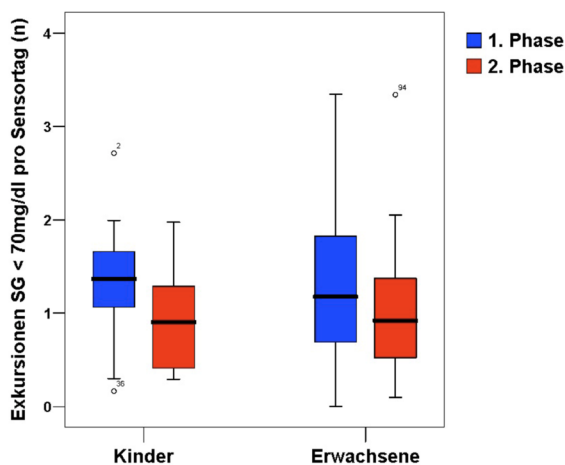


Abb.60: Veränderung der SG-Exkursionen < 70 mg/dl ($3,9$ mmol/l) zwischen 1.Phase

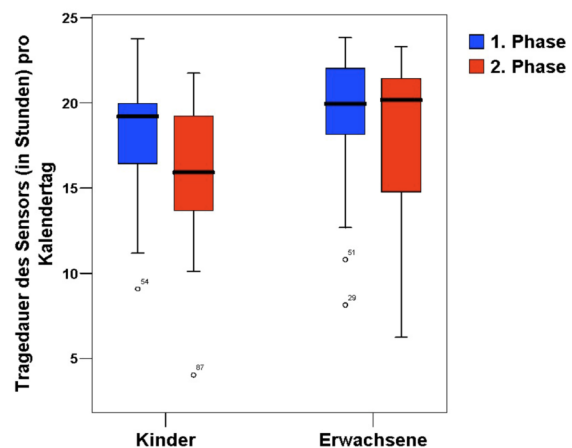


Abb. 61: Veränderung der Tragedauer zwischen 1.Phase und 2.Phase

3.8.2.4 Patientenverlauf anhand des Stabilitätsindex (MW/SD)

Bei 27 Patienten (12 Kinder, 15 Erwachsene) zeigte sich in der 1.Phase ein instabiler Glukoseverlauf (MW/SD < 2,5). Die Erfahrung in der SuP lag bei $0,92 \pm 1,04$ Jahren.

18 von diesen Patienten haben die Empfehlungen nach der Beratung umgesetzt.

Der HbA1c-Wert beim Einschluss betrug $7,82 \pm 0,74$ % und hat sich nicht signifikant verändert. Allerdings zeigte der SG-Mittelwert einen Anstieg (in der 1.Phase $150,11 \pm 19,98$, in der 2.Phase $159,11 \pm 26,96$). Der Anstieg war statistisch signifikant (t-Test $p < 0,014$). Die Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l)) wurde statistisch signifikant vergrößert (Wilcoxon Analyse, $p < 0,021$). In der 1.Phase betrug die Fläche unter der Kurve $1,37 \pm 0,73$ und in der 2.Phase $2,14 \pm 1,82$ (mg/dl x day) pro Sensortag.

Die Hypoglykämien konnten reduziert werden. Die Exkursionen des Sensorglukosewerts im Bereich unter 70 mg/dl pro Sensortag ($0,72 \pm 0,58$ in der 1.Phase, $1,2 \pm 0,68$ in der 2.Phase, t-Student $p < 0,001$) wurden reduziert. Ebenso konnte die Zeit im hypoglykämischen Bereich statistisch signifikant reduziert werden (in der 1.Phase $125,78 \pm 66,34$, in der 2.Phase $102,19 \pm 69,60$ min pro Sensortag, Wilcoxon Analyse $p < 0,02$). Die Exkursionen des Sensorglukosewerts im Bereich unter 40 mg/dl pro Sensortag ($0,35 \pm 0,26$ in der 1.Phase, $0,25 \pm 0,28$ in der 2.Phase, Wilcoxon Analyse $p < 0,024$) wurden ebenso reduziert.

Bei 40 Patienten zeigte sich in der 1.Phase ein stabiler Glukoseverlauf (MW/SD $\geq 2,5$, SI <2,5). Davon waren 34 Erwachsene und 6 Kinder. Die Erfahrung mit SuP betrug $0,75 \pm 1,18$. 20 von diesen Patienten haben die Empfehlungen der Beratung umgesetzt. Der HbA1c-Wert beim Einschluss betrug $8,05 \pm 1,04$ %. Im Verlauf zeigte sich bei auch bei diesen Patienten keine statistisch signifikante HbA1c Veränderung (Abb. 62). Die Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l)) wurde, genau wie bei der anderen Subpopulation, statistisch signifikant vergrößert (Wilcoxon Analyse, $p < 0,025$). In der 1.Phase betrug die Fläche unter der Kurve $1,30 \pm 0,96$, und in der 2.Phase $1,57 \pm 1,09$ (mg/dl x day) pro Sensortag (Abb. 63).

Die Anzahl der LGS Abschaltungen pro Sensortag lag in der 1.Phase bei $0,74 \pm 0,98$ und in der 2.Phase bei $1,00 \pm 0,86$, damit war sie deutlich angestiegen. Es

zeigte sich nach der Wilcoxon Analyse eine statistische Signifikanz (p 0,013) (Abb. 66). Die LGS-Abschaltungen in Wachzeit wurden nicht signifikant verändert. Die Anzahl der LGS Abschaltungen in Nachtzeit pro Sensortag stieg aber statistisch signifikant (in der 1.Phase $0,23 \pm 0,37$, in der 2.Phase $0,29 \pm 0,35$, Wilcoxon Analyse, p 0,046) (Abb.67). Ebenso sind die LGS Abschaltungen über 120 min pro Sensortag deutlich gestiegen. Diese lagen in der 1.Phase bei $0,05 \pm 0,08$ und in der 2.Phase bei $0,10 \pm 0,176$ Die Wilcoxon Analyse zeigte eine statistische Signifikanz (p 0,01) (Abb. 68). Anders als bei der Anzahl der gesamten LGS Abschaltungen, stieg hier die Anzahl der LGS Abschaltungen über 120 min in Wachzeit statistisch signifikant, nämlich $0,01 \pm 0,04$ in der 1.Phase und $0,03 \pm 0,06$ in der 2.Phase (Wilcoxon Analyse p 0,019) (Abb. 69). Die Anzahl der LGS Abschaltungen über 120 min in Nachtzeit blieb unverändert (Abb. 70). Die Tragedauer des Sensors war bei diesen Patienten nach der Wilcoxon Analyse signifikant kürzer (p 0,012). In der 1.Phase betrug die Tragedauer des Sensors $19,65 \pm 3,30$ Sensorstunden pro Kalendertag, in der 2.Phase $17,38 \pm 4,80$ Sensorstunden pro Kalendertag (Abb. 72).

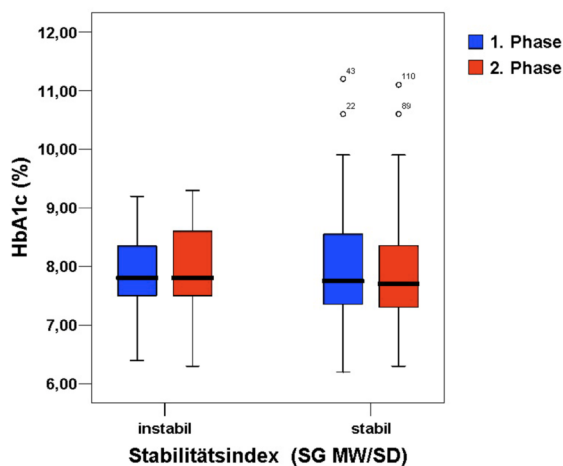


Abb. 62: HbA1c Veränderung zwischen 1.Phase und 2.Phase

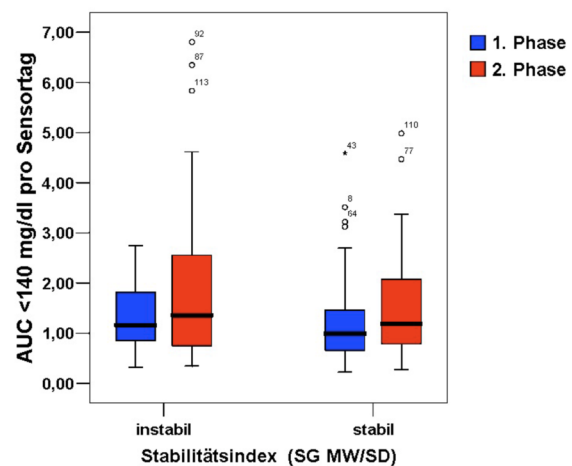


Abb. 63: Veränderung Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l) zwischen 1.Phase und 2.Phase

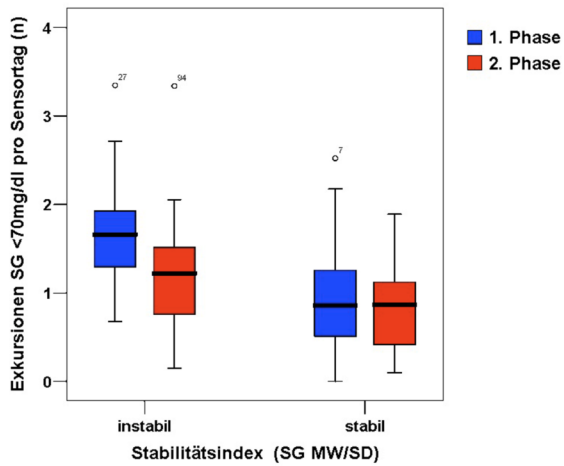


Abb. 64: Veränderung der SG-Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l) zwischen 1.Phase und 2.Phase

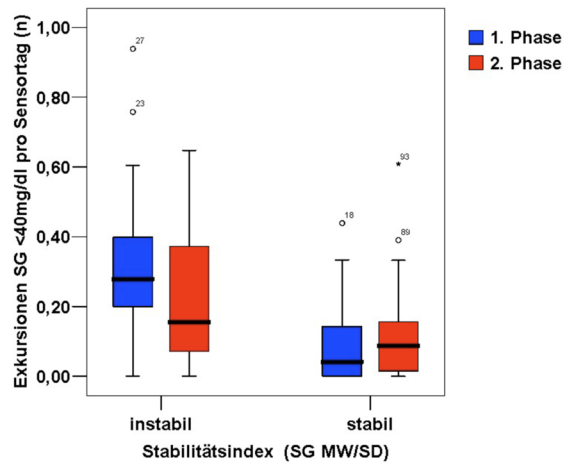


Abb. 65: Veränderung der SG-Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) zwischen 1.Phase und 2.Phase

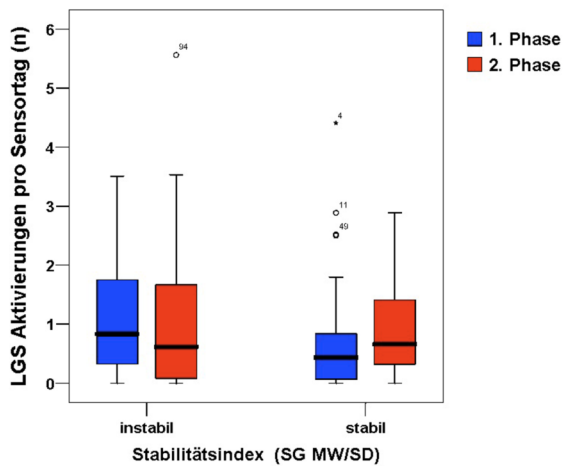


Abb. 66: Veränderung der LGS Abschaltungen pro Sensortag in 1.Phase und 2.Phase

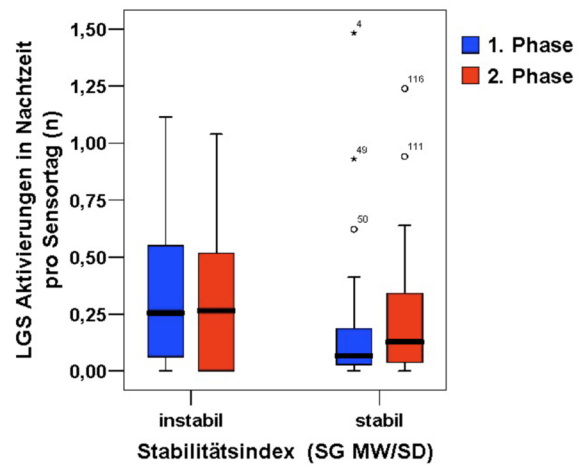


Abb. 67: Veränderung der LGS Abschaltungen in Nachtzeit pro Sensortag in 1.Phase und 2.Phase

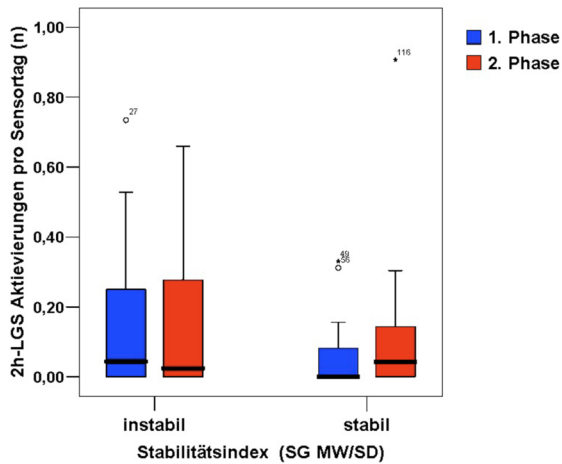


Abb. 68: Veränderung der 2h-LGS Abschaltungen pro Sensortag in 1.Phase und 2.Phase

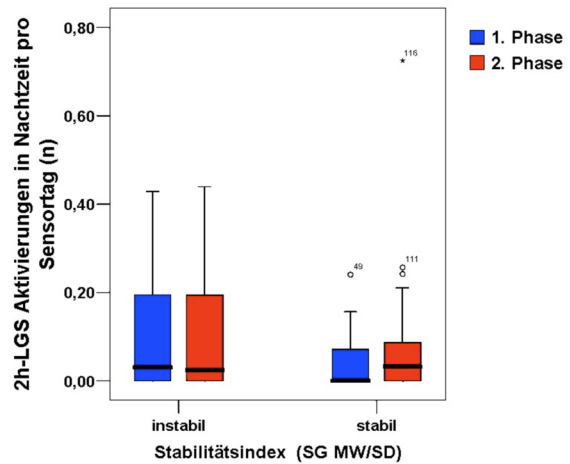


Abb. 69: Veränderung der 2h-LGS Abschaltungen in Nachtzeit pro Sensortag in 1.Phase und 2.Phase

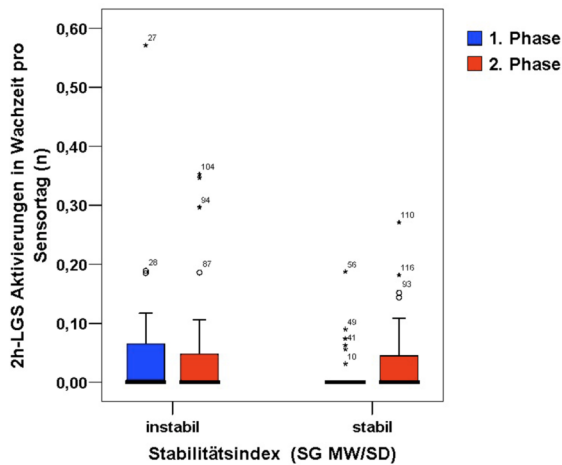


Abb. 70: Veränderung der 2h-LGS Abschaltungen in Wachzeit pro Sensortag in 1.Phase und 2.Phase

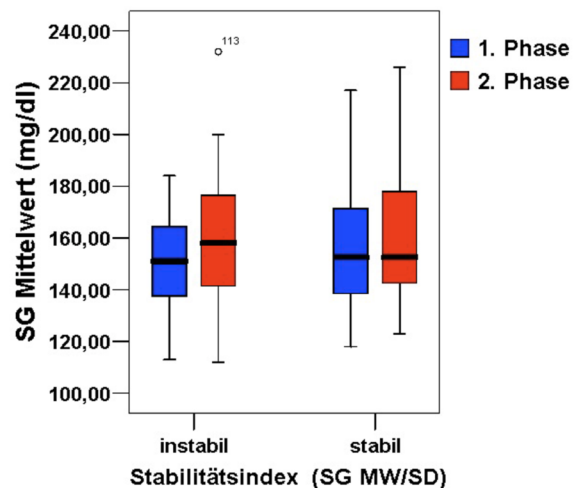


Abb. 71: Verlauf SG-Mittelwert zwischen 1.Phase und 2.Phase

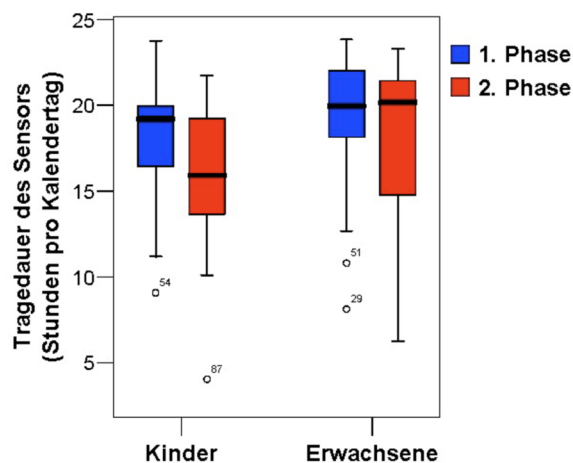


Abb. 72: Veränderung der Tragedauer zwischen 1.Phase und 2.Phase

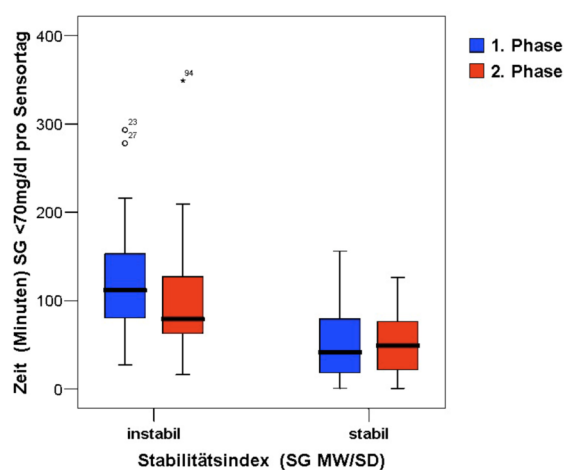
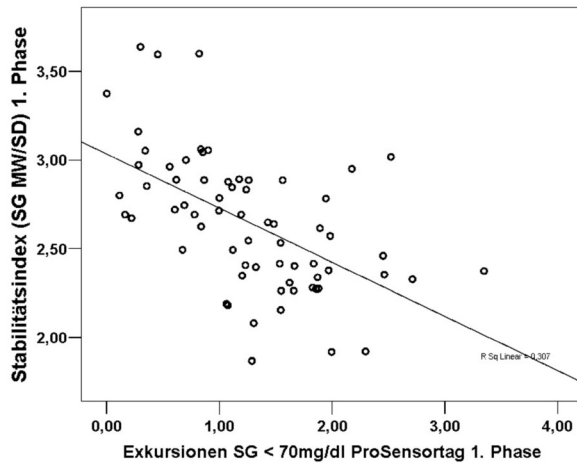


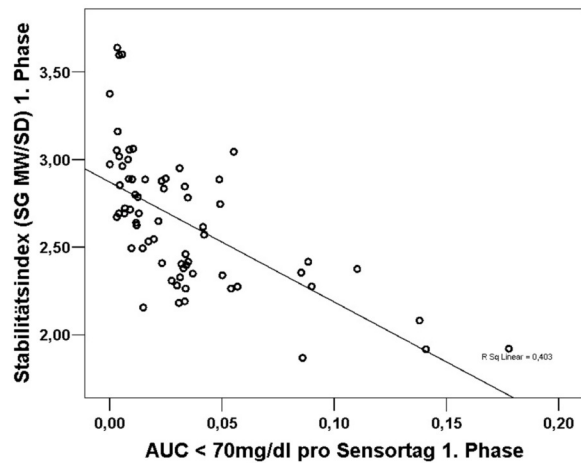
Abb. 73: Veränderung der Zeit im hypoglykämischen Bereich pro Sensortag zwischen 1.Phase und 2.Phase

3.8.3 Korrelation von Hypoglykämien mit Stabilitätsindex (MW SG/SD)

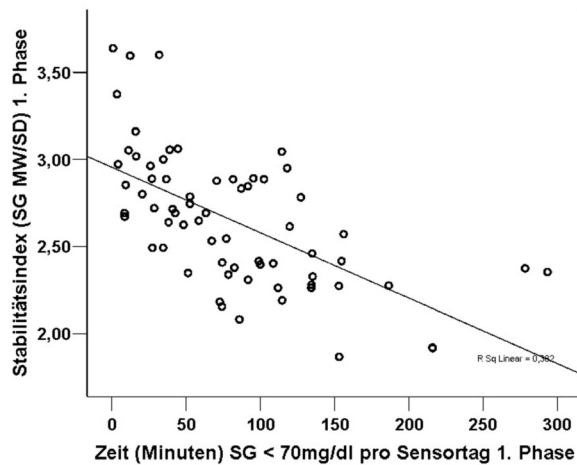
Der Stabilitätsindex (MW SG/SD) zeigte eine lineare Korrelation mit Hypoglykämien sowohl in der 1.Phase als auch in der 2. Phase. Insbesondere korreliert die Anzahl der Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l), die Fläche und die Zeit im hypoglykämischen Bereich pro Sensortag mit dem Stabilitätsindex.



a) Pearson Correlation -0,554, $p < 0,001$

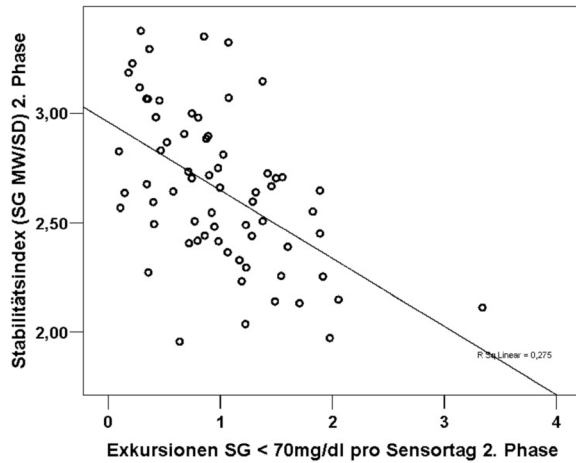


b) Pearson Correlation - 0,635 $p < 0,001$

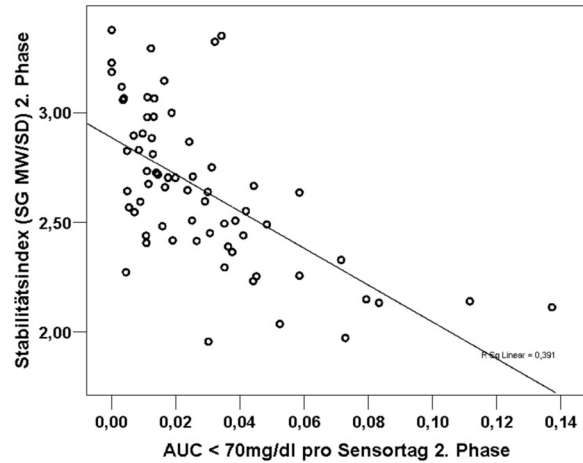


c) Pearson Correlation -0,618 $p < 0,001$

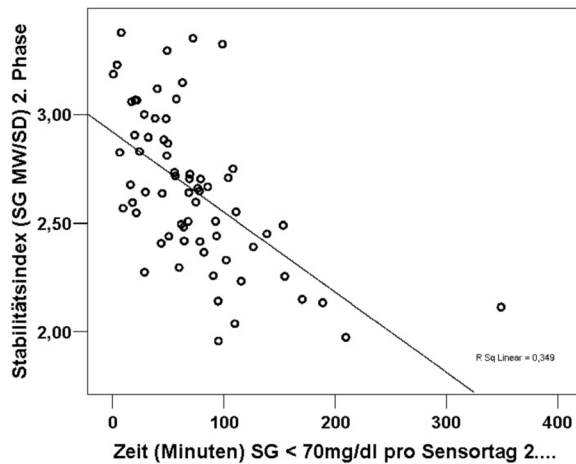
Abb. 74 a,b,c : Korrelation des Stabilitätsindex (MW/SD) mit Hypoglykämien, AUC<70 mg/dl, Zeit im Hypoglykämie-Bereich in der 1. Phase



a) Pearson Correlation -0,524 p <0,001



b) Pearson Correlation -0,625 p <0,001



c) Pearson Correlation -0,625 p <0,001

Abb. 75 a,b,c : Korrelation des Stabilitätsindex (MW/SD) mit Hypoglykämien, AUC<70 mg/dl und Zeit im Hypoglykämie-Bereich in der 1. Phase

3.8.4 Einfluss der SuP- Erfahrung auf den Gesamtverlauf

Nach erneuter Analyse wurde der Effekt der SuP-Erfahrung auf den Patientenverlauf untersucht. Die Gesamtpopulation wurde bezogen auf alle Stoffwechselfparameter und deren Verlauf zwischen 1.Phase und 2.Phase jeweils in drei Gruppen aufgeteilt (besser, schlechter, gleich). Bei dem Vergleich zwischen den Gruppen wurde die Kruskal Wallis Analyse verwendet. Die Analyse wies für SG-Mittelwert, AUC im hypoglykämischen Bereich, Zeit im hyperglykämischen Bereich, Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l), LGS Abschaltung (gesamt und in Wachzeit) und 2h LGS (gesamt und in Nachtzeit) keinen statistisch signifikanten Unterschied nach.

Die Analyse nach Kruskal Wallis zeigte, dass bei den Patienten mit langer SuP Erfahrung (8 Patienten) im Gegensatz zu den Patienten mit weniger Erfahrung die im hypoglykämischen Bereich verbrachte Zeit pro Sensortag durch die Beratung nicht beeinflusst wurde (p 0,049 nach Kruskal Wallis) (Abb. 76).

Zeit <70 mg/dl (3,9 mmol/l) (min) pro Sensortag 1.Phase	Zeit <70 mg/dl (3,9 mmol/l) (min) pro Sensortag 2. Phase	Subpopulation (n)	Erfahrung SuP (J)
99,44 ± 57,17	58,27 ± 33,80	33 besser	0,76 ± 1,01
118,84 ± 66,26	118,57 ± 69,70	8 gleich	1,95 ± 1,70
48,03 ± 55,70	76,32 ± 70,22	26 schlechter	0,54 ± 0,70

p besser/gleich 0,029

p gleich/schlechter 0,022

p besser /schlechter 0,5

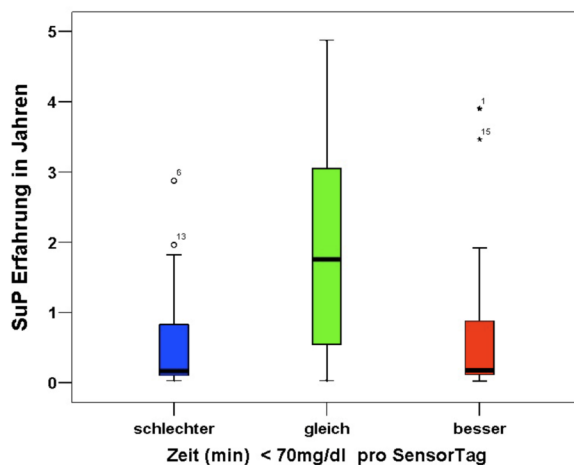


Abb. 76: Einfluss der SuP Erfahrung auf die Zeit im hypoglykämischen Bereich <70 mg/dl (3,9 mmol/l)

Bei den Patienten mit langer SuP Erfahrung (17 Patienten) wurde, im Gegensatz zu den Patienten mit weniger Erfahrung, die Fläche unter der Kurve im hyperglykämischen Bereich >140 mg/dl (7,8 mmol/l) pro Sensortag statistisch signifikant kleiner (p 0,013 nach Kruskal Wallis) (Abb. 77).

AUC >140 mg/dl (7,8 mmol/l) (mg/dl x Tag) pro Sensortag 1.Phase	AUC >140 mg/dl (7,8 mmol/l) (mg/dl x Tag) pro Sensortag 2. Phase	Subpopulation (n)	Erfahrung SuP (J)
1,67 ± 0,96	1,13 ± 0,79	17 besser	1,23 ± 1,20
1,64 ± 1,22	1,65 ± 1,32	12 gleich	0,69 ± 1,42
1,06 ± 0,59	2,15 ± 1,61	38 schlechter	0,67 ± 0,96

p besser/gleich 0,013

p gleich/schlechter 0,14

p besser/schlechter 0,021

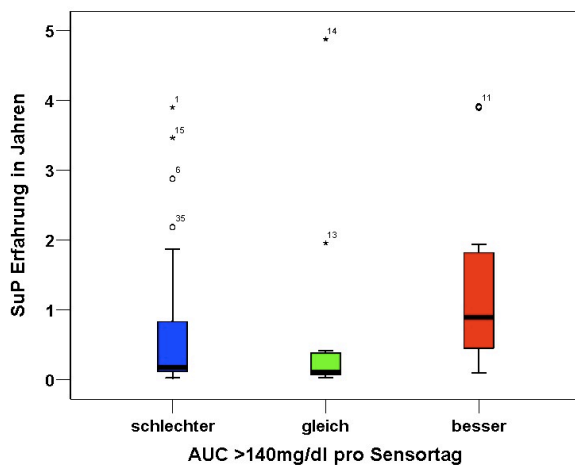


Abb. 77: Einfluss der SuP Erfahrung auf AUC im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l))

Anhand der Anzahl der Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) pro Sensortag zwischen der 1.Phase und 2.Phase wurden die Patienten ebenso in drei Subpopulationen aufgeteilt. Bei den Patienten mit langer SuP Erfahrung (32 Patienten), im Gegensatz zu den Patienten mit weniger Erfahrung, wurden die Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) pro Sensortag statistisch signifikant reduziert (p 0,032 nach Kruskal Wallis) (Abb. 78).

Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) pro Sensortag (n) 1.Phase	Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) pro Sensortag (n) 2. Phase	Subpopulation (n)	Erfahrung SuP (J)
0,30 ± 0,12	0,13 ± 0,12	32 besser	1,10 ± 1,30
0	0	10 gleich	0,20 ± 0,24
0,14 ± 0,22	0,27 ± 0,28	25 schlechter	0,70 ± 1,00

p besser/gleich 0,012

p gleich/schlechter 0,071

p besser/schlechter 0,240

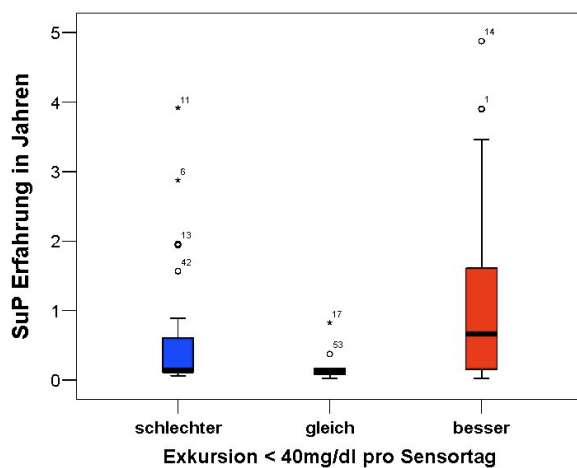


Abb.78: Einfluss der Erfahrung SuP auf Exkursionen <40 mg/dl (2,2 mmol/l) pro Sensortag

Anhand der Veränderung der Anzahl der automatischen Unterbrechungen der Insulinzufuhr über die volle Zeit von 120 min in der Wachzeit pro Sensortag zwischen der 1.Phase und 2.Phase wurden die Patienten ebenso in drei Subpopulationen aufgeteilt. Die Patienten mit langer SuP Erfahrung (37 Patienten) haben keine automatische Unterbrechung der Insulinzufuhr (LGS) über die volle Zeit von 120 min in der Wachzeit im Gegensatz zu den Patienten mit weniger Erfahrung (p 0,030 nach Kruskal Wallis) (Abb. 79).

2h-LGS in Wachzeit pro Sensortag (n) 1.Phase	2h-LGS in Wachzeit pro Sensortag (n) 2. Phase	Subpopulationen (n)	Erfahrung SuP (J)
0,13 ± 0,16	0,03 ± 0,09	10 besser	0,88 ± 1,30
0	0	37 gleich	0,95 ± 1,10
0,03 ± 0,05	0,12 ± 0,10	20 schlechter	0,53 ± 1,07

P besser/gleich 0,323

P gleich/schlechter 0,008

P besser/schlechter 0,441

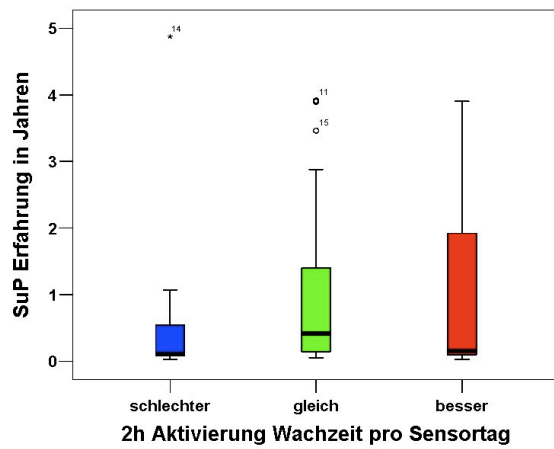


Abb. 79: Einfluss der Erfahrung SuP auf LGS über die volle Zeit von 120 min in der Wachzeit

4. Diskussion

4.1 Therapeutisches Nutzen der sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP) zur Vermeidung von Hypoglykämien unter Alltagsbedingungen

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die sensorunterstützte Pumpentherapie unter Alltagsbedingungen ein therapeutisches Hilfsmittel darstellt und nach entsprechender Beratung und Schulung als Hilfsmittel für die Kontrolle und Optimierung der Diabetes-Therapie verwendet werden kann. Die Hauptindikation, die zur Verordnung der sensorunterstützten Therapie geführt hat, waren die Hypoglykämien (bei 70% der Patienten repetitive Hypoglykämien, schwere oder nächtliche Hypoglykämien, Hypoglykämiewahrnehmungsstörung). Die repetitive Hypoglykämien, insbesondere die nächtliche Hypoglykämien, stellten tatsächlich während der Beobachtungsstudie ein besonderes Problem dar. Auch bei der Beurteilung von CGM-Profilen waren diese essentiell, weil sie eine wichtige Beeinflussung der Stoffwechselsituation darstellen und damit die Analyse erschweren. Deren Vermeidung durch Entwicklung von Vermeidungsstrategien und Behandlung stand im Vordergrund.

Während der Beobachtung wurde durch effiziente Nutzung der SuP mit Hypoglykämieabschaltung die Anzahl der Exkursionen im hypoglykämischen Bereich signifikant reduziert (Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l) pro Sensortag in 1.Phase $1,26 \pm 0,69$ vs. in 2.Phase $0,98 \pm 0,59$, $p = 0,001$). 70% der Patienten wiesen weniger Hypoglykämien (SG <70 mg/dl (3,9 mmol/l)) auf. Die Exkursionen unter 40 mg/dl, die im hypoglykämischen Bereich verbrachte Zeit und die Fläche unter der Kurve (AUC) für Glukosewerte im hypoglykämischen Bereich (<70 mg/dl (3,9 mmol/l)) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Phasen.

Allerdings wurde der Mittelwert der Sensorglukose im Verlauf signifikant erhöht. Entsprechend vergrößerte sich auch die Fläche unter der Kurve im hyperglykämischen Bereich (>140 mg/dl (7,8 mmol/l)), wobei die im hyperglykämischen Bereich verbrachte Zeit keinen signifikanten Unterschied aufwies.

Insgesamt lässt sich damit sagen, dass die Reduktion der Exkursionen im hypoglykämischen Bereich mit einer Verschiebung der Glukosekurve nach oben

kombiniert war, ohne dass damit eine Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung erfolgt wäre (HbA1c- Wert in der zweiten Phase: $7,90 \pm 0,97$ % vs. Ausgangswert von $7,96 \pm 0,93$ %, $p = 0,30$).

Bei der Diabetestherapie können die beiden wichtigsten Zielgrößen- HbA1c und Hypoglykämien- nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie im direktem Zusammenhang stehen. Ziel der Therapie ist die Anzahl von Hypoglykämien zu reduzieren und gleichzeitig den HbA1c-Wert konstant zu halten, oder umgekehrt den HbA1c-Wert abzusenken und die Hypoglykämie-Frequenz konstant zu halten bzw. nicht zu erhöhen. Es sollte die Betrachtung aus beiden Richtungen erfolgen. Durch eine hohe Variabilität der Glukosewerte (viele niedrige und hohe Glukosewerte) kann trotzdem ein HbA1c-Wert im Zielbereich vorliegen, der aber mit vielen Hypoglykämien assoziiert ist.

Danne et al. zeigten 2011 dass der HA-Algorithmus die Hypoglykämien verhindert bzw. ihre Ausprägung vermindert⁵⁸. Es wurde berichtet, dass die LGS-Aktivierungen in den Tagesstunden häufiger als zur Nachtzeit auftreten. In unserer Studie traten unter Alltagsbedingungen ebenso die Hypoglykämieabschaltungen, also zunächst nicht beachtete HA – Alarme, bei denen nachfolgend (2 min später) die Insulinversorgung automatisch unterbrochen wurde, überwiegend am Tag auf (68,88 % der Abschaltungen in der 1.Phase und 72,65 % in der 2.Phase). Die Patienten reagierten in dieser Zeit und die Unterbrechung der Basalgabe wurde manuell abgebrochen. Diese höhere Rate hat als wichtigste Ursache, dass viele Aktivierungen seitens der Patienten abgebrochen werden und zu einer Folgeaktivierung führen⁵⁸.

Umgekehrt war es mit dem Anteil an Unterbrechungen der Insulinzufuhr über die volle Zeit von 120 min . Diese automatische Abschaltung und Zuschaltung der Insulinversorgung ohne aktives Eingreifen der Patienten trat überwiegend während der Nachtzeit auf (76,74 % der 120 min Unterbrechungen in der 1.Phase und 69,12 % der 120 min Unterbrechungen in der 2.Phase), dies korreliert auch mit der Literatur⁵⁸. Insgesamt trat der vollständige, unbeeinflusste Algorithmus in der 1.Phase 173 mal (54 mal in der Wachzeit und 119 mal in der Nachtzeit) und in der 2.Phase 202 mal (66 mal in der Wachzeit und 136 mal in der Nachtzeit) auf. Damit wird deutlich gezeigt, dass nächtliche Hypoglykämien häufig von Patienten nicht wahrgenommen werden. Die Patienten reagieren nicht auf die Alarme, diese werden im Tiefschlaf wahrscheinlich überhört. Durch automatische Unterbrechungen

der Insulinzufuhr über die volle Zeit von 120 min wurden auch während der Beobachtung wahrscheinlich schwere Hypoglykämien vermieden. Werden alle HA - Alarme betrachtet, so traten weitere Alarmierungen auf, die von Patienten unmittelbar bemerkt und bestätigt wurden, so dass keine nachfolgende Unterbrechung der Insulinzufuhr erfolgte. Die Verteilung aller bei den Patienten aufgetretenen LGS-Aktivierungen zeigte eine deutliche Häufung im Zeitraum bis zu 40 min, wie auch Danne et. al.⁵⁸ gezeigt haben. Dies bedeutet, dass unter Alltagsbedingungen die Mehrzahl der LGS Aktivierungen zu einer Reaktion (KH Einnahme, Basalabgabe wird wieder gestartet) von Seite des Patienten meistens innerhalb der ersten 40 min führen.

Wie schon in vielen Studien belegt wurde^{58-60,62,65,66,91,92} lässt sich sicherlich sagen, dass auch unter Alltagsbedingungen die Nutzung von SuP mit automatischer Hypoglykämieabschaltung die Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien vermindern und vor allem in Nachtzeit tiefe oder sogar schwere Hypoglykämien verhindern. Die Reduktion der Hypoglykämien ist ein wichtiger Faktor vor allem bei Kleinkindern und kann die Diabetestherapie positiv beeinflussen.

4.2 CGM-Einsatz im Alltag aus Sicht des Patienten

In dieser Studie wurde untersucht ob die SuP Therapie unter Alltagsbedingungen zur Verbesserung der Stoffwechselkontrolle und der Lebensqualität beiträgt. Bei der detaillierten Analyse der CGM-Profilen wurde aber deutlich, dass die Durchführung der SuP Therapie nicht immer optimal ist. Möglicherweise liegt der Grund in der mangelhaften Fähigkeit der Patienten, die Glukosdaten hilfreich in die Therapie zu implementieren. Patienten nutzen die Möglichkeiten, die CGM-Systeme bieten, individuell in ihrem Sinne, was nicht notwendigerweise zu einer Verbesserung der Stoffwechselsituation führt und sind häufig mit dem System überfordert. Durch die viele Alarme werden die Patienten erschöpft und genervt. Viele kleine technische Probleme (z.B. fixieren des Sensors) und die Tatsache dass CGM-Messwerte grundsätzlich nur im Zustand einer stabilen Glukosekonzentration mit Blutglukosemesswerten übereinstimmen überfordern die Patienten. Die problematische Adhärenz zur Empfehlung über regelmäßige Nutzung des Systems wird in der Überforderung des Patienten durch das System gesehen. Die Daten aus der Datenansammlung (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation)

DPV- Wiss, welche epidemiologisch-statistische Auswertungen von anonymisierten Patientenverlaufsdaten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland und Österreich erhebt, zeigen, dass nur wenige Patienten in Deutschland den Glukosesensor dauerhaft anwenden⁷⁸. In der Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study wurde berichtet, dass die Güte der Stoffwechselkontrolle eindeutig von der Nutzungsdauer des CGM-Systems abhängig war. Als Nutzungsdauer 100% wurde Tragedauer des Systems an mindestens 6 Tagen pro Woche definiert³⁴. In der vorliegenden Studie betrug die Tragedauer des Systems in der 1.Phase $5,6 \pm 1,0$ Sensortage pro Kalenderwoche und diese wurde in der 2.Phase statistisch signifikant reduziert ($5,01 \pm 1,46$, Wilcoxon p 0,04).

4.2.1 Ausgangs HbA1c Wert als prognostischer Faktor

Der Ausgangs HbA1c Wert wurde als prognostischer Faktor für den Gesamtverlauf evaluiert. Weil die Güte der Stoffwechselkontrolle und das Risiko von niedrigen Glukosewerten ja eng miteinander korreliert, war die Frage nach Hypoglykämien von besonderem Interesse. In der Literatur wurde bisher eine Verbesserung in der Stoffwechselkontrolle durch SuP Nutzung beschrieben^{31,74,93-95}. Nur bei niedrigem Ausgangs-HbA1c blieb die Stoffwechselkontrolle gleich, berichtete die JDRF Studiengruppe³¹. Teilweise wird auch eine Reduktion der Hypoglykämien insbesondere bei niedrigem HbA1c Ausgangswert beobachtet, berichten sowohl die JDRF Studiengruppe als auch Battelino et al.⁷⁴

In der vorliegenden Studie zeigte sich keine signifikante Veränderung des HbA1c Werts, dies kann sowohl an der niedrige Patientenzahl als auch an der kurze Dauer der Beobachtung liegen. Die Stoffwechselkontrolle wurde aber durch Reduktion der Hypoglykämien und Verschiebung der Sensorkurve nach oben und entsprechender Vergrößerung der Fläche unter der Kurve im hyperglykämischen Bereich (AUC >140 mg/dl (7,8 mmol/l)) sowohl bei der Subpopulation mit Ausgangs HbA1c Wert im Zielbereich als auch bei den anderen Patienten verbessert.

Bei der Subpopulation mit Ausgangs-HbA1c Wert über dem Zielbereich stieg die Anzahl der 2h-LGS Abschaltungen insbesondere während der Nachtzeit an. Dies lässt sich durch eine effiziente Nutzung des CGM Systems mit feinerer Einstellung der Alarme nach der Beratung erklären. Es wurde auch gezeigt, dass bei den

Patienten mit hohem Ausgangs-HbA1c Wert ($9,03 \pm 1,27\%$) im Gegensatz zu den anderen Patienten die Anzahl der LGS Abschaltungen in Nachtzeit pro Sensortag durch die Beratung nicht beeinflusst wurde.

4.2.2 Alter als prognostischer Faktor

Der Verlauf der Patienten war unabhängig vom Alter ähnlich. Wie bei der Gesamtpopulation wurde sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen die Fläche unter der Kurve im hyperglykämischen Bereich ($AUC > 140 \text{ mg/dl}$ ($7,8 \text{ mmol/l}$)) statistisch signifikant vergrößert und die Hypoglykämien reduziert. Die beiden Subpopulationen ließen sich aber bezüglich der Systemnutzung unterscheiden. Die Tragedauer des Systems hat bei den Erwachsenen Patienten im Verlauf der Studie abgenommen. Die Tragedauer bei den Erwachsenen war in der 1.Phase $19,61 \pm 3,45$ und in der 2.Phase $17,83 \pm 4,95$ Sensorstunde pro Kalendertag (Wilcoxon p 0,029). Die Tragedauer bei den Kindern betrug in der 1.Phase $18,10 \pm 3,67$ und in der 2.Phase $15,85 \pm 4,28$ Sensorstunde pro Kalendertag, die Tragedauer wurde nicht statistisch signifikant verändert.

Je stärker die Patienten mit Diabetes mellitus ihre Stoffwechselkontrolle optimieren und einen flexiblen Lebenswandel führen wollen, desto mehr benötigen sie Informationen, um dies effizient und sicher tun zu können. Dies trifft für Kinder eindeutig zu, insbesondere wenn auch die Eltern ein Teil der Therapiedurchführung übernehmen. Außerdem weisen die Kinder häufig eine hohe Insulinempfindlichkeit auf, d.h. selbst relativ kleine Insulindosen führen zu erheblichen Schwankungen in der Glykämie. Damit einhergehend besteht eine große Gefahr von Hypoglykämien. Das Problem wird verschärft durch den Bewegungsdrang der Kinder und die schwer vorhersehbare Essensaufnahme. Durch Einsatz von CGM kann die Notwendigkeit einer ständigen Beobachtung der Kinder durch Eltern und Betreuer reduziert werden, da der Trend des Glukoseverlaufs jederzeit sichtbar ist. Bei SuP mit LGS kann eine weitere Entlastung der Betreuer erreicht werden⁵⁸. Dadurch lässt sich eventuell erklären, weshalb die Kinder das System länger benutzen bzw. konsequenter mit der Nutzung umgehen.

4.2.3 Stabilitätsindex (MW/SD)

Während der Studie konnte gezeigt werden dass der Stabilitätsindex (MWSG/SD) eine lineare Korrelation mit Hypoglykämien zeigte. Insbesondere korrelieren die Anzahl der Exkursionen, die Fläche und die Zeit im hypoglykämischen Bereich pro Sensortag mit dem Stabilitätsindex. Die Patienten mit instabilem Glukoseverlauf in 1.Phase zeigten einen höheren Ausgangs- HbA1c Wert als die stabilen Patienten ($7,82 \pm 0,74$ vs HbA1c $8,05 \pm 1,04$). Diese Patienten profitierten von der Beratung und konnten sowohl die Zeit im hypoglykämischen Bereich als auch die Exkursionen im hypoglykämischen Bereich (<70 mg/dl ($3,9$ mmol/l) und <40 mg/dl ($2,2$ mmol/l)) signifikant reduzieren. Dies ist als Folge der Verschiebung der Sensorkurve nach oben mit statistisch signifikantem Anstieg des Mittelwerts Sensorglukose und Vergrößerung der Fläche im hyperglykämischen Bereich zu sehen. Damit lässt sich sagen dass eine geringere Variabilität durch die Nutzung des CGM-Systems erreicht wird.

4.2.4 Einfluss der SuP Erfahrung auf den Patientenverlauf

In der vorliegenden Studie hatten die Patienten im Mittel $0,81 \pm 1,12$ Jahre Erfahrung mit der SuP Therapie (Kinder $0,51 \pm 0,89$, Erwachsene $0,93 \pm 1,18$). Der Effekt der Erfahrung mit der SuP Therapie für die Prognose bzw. den Patientenverlauf wurde evaluiert. Die Analyse nach Kruskal Wallis zeigte, dass Patienten mit längerer SuP Erfahrung ihre Stoffwechsellage durch die erfolgte Beratung verbessern konnten. Diese Patienten konnten durch eine Verringerung der Fläche unter der Kurve im Hyperglykämie-Bereich ($p= 0,013$ nach Kruskal Wallis) die Intensität der Hyperglykämie vermindern. Diese Patienten verbrachten während der Studie deutlich längere Zeit im Hypoglykämiebereich. Sowohl diese Zeit (1.Phase $118,84 \pm 66,26$, 2.Phase $118,57 \pm 69,70$, $p= 0,049$ nach Kruskal Wallis) als auch die Fläche unter der Kurve im Hypoglykämiebereich wurde auch durch die Beratung nicht beeinflusst. Die tiefe Hypoglykämien konnten aber vermieden werden (SG <40 mg/dl ($2,2$ mmol/l)) ($p 0,032$ nach Kruskal Wallis).

Die Patienten mit langer Erfahrung und Vertrauen in das System schaffen eine bessere Stoffwechsellage, verbringen längere Zeit im Bereich leicht unter der Hypoglykämie-Grenze (70 mg/dl) und können durch effektive Nutzung die tiefe Hypoglykämien vermeiden. Wie auch erwartet, trat bei den Patienten mit längerer SuP Erfahrung in der Wachzeit keine automatische Unterbrechung der Insulinzufuhr (LGS) über die volle Zeit von 120 min auf im Gegensatz zu den Patienten mit weniger Erfahrung ($p 0,030$ nach Kruskal Wallis).

Wie schon in der Literatur mehrmals beschrieben^{34,69}, wird hier noch mal deutlich, dass die Verbesserung der Stoffwechselsituation eng mit Nutzungsdauer des Systems korreliert. Je länger der Patient das System benutzt, desto mehr Nutzen dem System kann gezogen werden. Der Patient ist durch seine Erfahrung mehr in der Lage, durch die Visualisierung des Glukoseverlaufs stark ausgeprägte Glukose-Schwankungen durch geeignete Interventionen pro-aktiv zu vermeiden. Außerdem sind auch die Reaktionen auf verschiedene Alarme, Voralarme und Hypoglykämieabschaltungen effektiver, so dass es sich sicherlich sagen lässt, dass die Erfahrung mit dem System zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage führen kann, wahrscheinlich durch einen effektiveren Umgang mit dem System. Die Kruskal Wallis Analyse wies für die restlichen Parameter SG-Mittelwert, AUC im hypoglykämischen Bereich, Zeit im hyperglykämischen Bereich, Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l), LGS Abschaltung (gesamt und in Wachzeit) und 2h LGS (gesamt und in Nachtzeit) keinen statistisch signifikanten Unterschied nach.

4.2.5 Einfluss eines standardisierten Feedbacks auf die Stoffwechseleinstellung

Die Interpretation der Vielzahl der von CGM-System angebotenen Informationen und die Umsetzung in eine adäquate therapeutische Intervention verlangt einen mitdenkenden und vor allem gut geschulten Patienten. Während der Studie erhielten die Patienten ein standardisiertes Feedback und wurden geschult, anhand der auf dem Display dargestellten Glukosekurve zu erkennen, wie sich die Glukosekonzentration in den letzten Stunden tendenziell verändert hat. Zusätzlich lernten die Patienten wichtige Zusatzinformationen z.B. in Kombination mit der aktuellen Glukosekonzentration auch die durch Pfeile angezeigten aktuellen Glukoseänderungen zu bekommen. Durch die Visualisierung des Glukoseverlaufs

ergibt sich die Möglichkeit stark, ausgeprägte Glukose-Schwankungen durch geeignete Interventionen pro-aktiv zu vermeiden.

Allerdings wurden von 38 Patienten trotz des Feedbacks die Therapievorschläge nicht adäquat umgesetzt. Der Einfluss des Feedbacks auf die Stoffwechseleinstellung wurde evaluiert. Es konnte gezeigt werden dass die Umsetzung der Therapievorschläge, nach standardisierter CGM- Analyse und Beratung, eine deutliche Verbesserung der Stoffwechselsituation erbrachte. Sowohl der HbA1c Wert ($7,78 \pm 0,74$ vs. $7,49 \pm 0,64$ %, t-Test p 0,03) als auch der SG-Mittelwert ($153,45 \pm 19,97$ vs. $147,90 \pm 18,68$ mg/dl, t-Test p 0,017) wurden nach Umsetzung der Empfehlungen der Beratung statistisch signifikant verbessert. Entsprechend wurde die im hyperglykämischen Bereich verbrachte Zeit statistisch signifikant reduziert ($729,28 \pm 196,32$ vs. $663,95 \pm 204,13$ min., Wilcoxon p 0,041). Eine Verschlechterung der Stoffwechselsituation zeigte sich bei den Patienten, wo die Therapievorschläge nicht befolgt wurden. Die Intensität der Hyperglykämie (SG-Mittelwert $155,84 \pm 27,24$ vs. $167,57 \pm 27,38$ %, t-Test p <0,001, AUC>140 mg/dl (7,8 mmol/l) $1,42 \pm 0,95$ vs. $2,17 \pm 1,53$ (mg/dl x day) pro Sensortag, Wilcoxon p<0,001, Zeit im hyperglykämischen Bereich $744,00 \pm 259,26$ vs. $854,34 \pm 526,18$ min., Wilcoxon p 0,021) nahm signifikant zu, wobei der HbA1c Wert nicht signifikant verändert wurde. Als Folge des Anstiegs des Mittelwerts der Sensorglukose und der Verschiebung der Sensorglukosekurve nach oben, nahm die Intensität der Hypoglykämie (AUC <70 mg/dl (3,9 mmol/l), Zeit <70 mg/dl (3,9 mmol/l), Anzahl der Exkursionen <70 mg/dl (3,9 mmol/l) und <40 mg/dl (2,2 mmol/l)) ab.

Interessanterweise war die Tragedauer des Sensors in der 2.Phase der Beobachtungsstudie bei dieser Subpopulation signifikant kürzer als in der 1.Phase. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Patienten nicht genug motiviert waren, die SuP Therapie als therapeutisches Mittel anzusehen und mittels einer Analyse und Implementierung der SuP Daten eine Verbesserung der Stoffwechselsituation zu ermöglichen. Damit wird nochmal deutlich, dass manche Patienten durch die Flut an Informationen mit dem System überfordert sind. Die Folge der Überforderung ist dann eine mangelnde Compliance, die u.a. durch Reduktion des Sensortragens erkennbar ist. Außerdem wird auch deutlich, wie in der Literatur schon beschrieben^{34,69}, dass die Verbesserung der Stoffwechselsituation mit der Nutzungsdauer der CGM korreliert.

4.2.6 Subjektive Auswirkung der Datenbesprechung auf das Diabetesmanagement

Die Patienten bewerteten die Auswirkung der Datenbesprechung auf das Diabetesmanagement durchweg positiv und empfanden diese als sehr hilfreich. Dies zeigt nochmal deutlich den dringenden Schulungsbedarf, damit die Patienten mit dem System nicht überfordert werden. Hier ist auch wichtig zu erwähnen, dass die Patienten bei der Befragung angegeben haben, dass das System der SuP nach der Datenbesprechung öfter getragen wurde. Die Auswertung der Daten zeigte aber eine statistisch signifikant kürzere Tragedauer des Systems in der 2. Phase ($5,6 \pm 1,0$ vs. $5,01 \pm 1,46$ Sensortage/Kalenderwoche, Wilcoxon p 0,04). Ein besseres Verständnis für den Stoffwechsel und ein bewusster Einsatz des Systems und darauffolgend verbessertes Diabetesmanagement führte wahrscheinlich zu subjektivem Eindruck einer häufigeren und eventuell auch effektiveren Nutzung des Systems.

Alle wissenschaftlichen Studien, die den CGM Nutzen bewerten, belegen, dass die Güte der Stoffwechselkontrolle eindeutig von der Nutzungsdauer des CGM-Systems abhängig ist. Je häufiger und länger das CGM-System genutzt wird, desto deutlicher ist die Verbesserung in der Stoffwechselkontrolle.

4.2.7 Nutzung der standardmäßigen Funktionen moderner Insulinpumpen

Trotz umfangreicher technischer Möglichkeiten der modernen Insulinpumpen wurde während der Studie beobachtet, dass die Nutzung der verschiedenen Optionen sich auf die Basisfunktionen beschränkt. Die erweiterten Funktionen werden von den Patienten nur in geringem Umfang genutzt, wie schon Umfragen von gut geschulten Patienten mit CSII gezeigt haben⁹⁶. Eine Ursache für die zu seltene Nutzung der erweiterten Pumpenfunktionen ist in der dafür notwendigen Schulung zu sehen. Dabei geht es weniger um die Bedienung der Insulinpumpe, sondern vielmehr die Anwendung der Funktionen in der routinemäßigen Diabetestherapie. Die Nutzung der erweiterten Pumpenfunktionen setzt voraus, dass der Patient Kenntnisse zum Anteil von Kohlenhydraten in der Nahrung, zum glykämischen Index, zur tageszeitabhängigen Insulinempfindlichkeit und zur Insulinkinetik besitzt¹⁸.

4.2.7.1 Die Basalratenprogrammierung

Die Evaluation der Insulindosierung und Einstellung im Rahmen der Studie zeigte, dass bei vielen Patienten die Festlegung der Basalrate nicht optimal war bzw. nicht der circadianen Rhythmik entsprach. Die Folge einer unphysiologischer Insulinsubstitution ist eine instabile Stoffwechsellage und repetitive Hypoglykämien. Die Anwendung der verschiedenen Möglichkeiten einer Anpassung der Basalrate (z.B. temporäre Basalrate und verschiedene Basalratenprofile) wurde auch während der Studie suboptimal und nicht immer effektiv benutzt. Für eine effektive Anpassung der Basalrate ist eine entsprechende Schulung des Patienten notwendig. Alternative Basalratenprofile bedürfen mehr Aufmerksamkeit und intensivere Überprüfung, wie die normale Basalrate. Zur Festlegung der Basalinsulinsubstitution für die Pumpentherapie hat sich in Deutschland das standardisierte Vorgehen mit Anwendung des so genannten ‚Renner-Schieber‘ bewährt, der für alle Altersklasse verfügbar ist^{97,98}.

4.2.7.2 Verschiedene Bolusoptionen

In Europa benutzen weniger als die Hälfte der Patienten unter Alltagsbedingungen den verlängerten Bolus wie Jankovec et. al 2008 beschrieben⁹⁶. Ebenso war in der vorliegenden Studie die Nutzung von verschiedenen Bolusoptionen unter Alltagsbedingungen nur begrenzt. Nach fett- und eiweißreichen Mahlzeiten am Abend traten häufig schwer vorhersagbare Blutzuckerverläufe über die Nacht auf und nachfolgend oftmals erhöhte Blutzuckerwerte während Nüchternheit.

Besonders wichtig wird die Nutzung verschiedenen Bolusoptionen bei den abendlichen Mahlzeiten, denn dann wird die Abdeckung eine besondere Herausforderung. Bei verzögerter Magenentleerung aufgrund von diabetesbedingter Gastroparese oder bei Mahlzeiten mit komplexen Kohlenhydrate (z.B. Muesli) oder mit hohem Fettanteil spielt die Nutzung verschiedenen Bolusoptionen eine große Rolle²⁴. Um verschiedene Bolusoptionen erfolgreich in den Alltag zu integrieren, benötigen die Patienten spezielles Wissen über Ballaststoff-, Eiweiß-, Fettgehalt und den glykämischen Index der Mahlzeiten. Der ‚duale Bolus‘ ermöglicht eine effiziente Abdeckung von fett- und eiweißhaltigen Mahlzeiten insbesondere am Abend. Ein typischer dualer Bolus für eine fettreiche Mahlzeit am Abend teilt sich in einem

Verhältnis von 70% Normalbolus und 30% verzögerter Bolus über 2-3 Stunden. Je höher der Eiweißanteil der Mahlzeit, desto höher und länger wird der verzögerte Anteil des dualen Bolus programmiert. Weiterhin hat der duale Bolus eine besondere Stellung bei großen Mahlzeiten mit hohem Fett- und Eiweißanteil, was wissenschaftlich gut belegt ist ^{20,26}.

Es ist bekannt, dass bei Diabetes-Patienten verschiedene Faktoren den postprandialen Glukoseverlauf beeinflussen: präprandialer Glukosewert, Insulindosis, Insulinwirkdauer, Injektionsstelle, aktives Insulin, Tageszeit, Spritz-Ess Abstand, KH-Menge, Fett- und Eiweißgehalt, Zeit nach der letzten Mahlzeit, Variabilität der Magenentleerung und Glukoseabsorption usw. Durch die SuP werden aber mögliche postprandiale Glukoseexkursionen optimiert. Absolute Voraussetzung ist die entsprechende Schulung des Patienten. Der Patient soll in der Lage sein, den Effekt von diesen Faktoren auf den postprandialen Glukoseverlauf zu erkennen um diesen auch durch therapeutischen Interventionen beeinflussen zu können ²⁴.

4.2.7.3 Bolusrechner

Im Rahmen der Studie konnte eine seltene Nutzung des Bolusrechners festgestellt werden. Einer der häufigsten Auslöser von Hypoglykämien und repetitiven Hypoglykämien während der Studie waren zu hohe Korrekturboli und chaotisches Bolusmanagement mit der Folge der Insulinüberlappung.

Die Nutzung der Bolusrechner ist nicht nur zur Verminderung der Hypoglykämiegefahr sehr hilfreich. Sie ermöglicht auch ein standardisiertes und verlässliches Vorgehen für die Patienten. Die Einstellungsoptionen sind sehr diffiziler anwendbar, da die Berechnung des Bolus durch einen ‚Computer‘ übernommen wird. KE-Faktoren können in 0,1 I.E. Schritten, Korrekturfaktoren und BZ-Zielwerte nach circadianer Rhythmik programmiert werden. Die Programmierung der Insulinwirkdauer ist für das Diabetesmanagement ebenso wichtig. In der Praxis hat sich die Programmierung der Insulinwirkdauer mit 3-4 Stunden für Erwachsene Patienten und mit 2 Stunden für Kinder bei kurzwirksamen Insulinanalogon bewährt. In vielen Fällen handelte es sich dabei um Patienten mit einer hohen Insulinempfindlichkeit und stark schwankenden Glukoseverläufe. Bei solchen Patienten ist die dauerhafte Anwendung des Bolusrechners zur feinen Insulindosisberechnung extrem wichtig. Als zusätzlicher Vorteil kommt hinzu, dass

bei konsequenter Anwendung des Bolusrechners eine lückenlose Dokumentation der Diabetestherapie vorliegt. Diese Dokumentation ist eine absolute Voraussetzung, um Therapieoptimierung durchführen zu können ²⁵.

4.2.7.4 Kalibrierung von CGM

Bei der Betrachtung der CGM-Profile wurde deutlich, dass die Fehlkalibrierung ein großes Problem in der SuP Therapie darstellt. Die Kalibrierung wurde häufig bei rascher Glukoseveränderung vorgenommen. Damit entstanden „Sprünge“ in den CGM-Kurven (gekennzeichnet durch steile An- bzw. Abstiege in der Kurve), diese waren dann in ihrer absoluten Höhe verfälscht. Diese Messwertabweichungen stellen keinen Messfehler dar, sondern sind physiologisch bedingt durch die Messung in unterschiedlichen Kompartimenten. Diesem Umstand ist es auch geschuldet, dass für therapeutische Entscheidungen (zum Beispiel Spritzen von Insulin) nach wie vor zusätzliche Blutzuckermessungen notwendig sind. Die Patienten brauchen hier eine strukturierte Schulung und müssen lernen, Messergebnisse und die Glukoseverläufe selbständig zu interpretieren, um die Therapie entsprechend anzupassen.

Durch geeignete Schulungsprogramme muss den Patienten verständlich gemacht werden, dass zu anderen Zeitpunkten (mit mehr oder weniger raschen Änderungen in der Glukosekonzentration) diese Korrelation deutlich schlechter sein kann. Diesen physiologisch bedingten Unterschieden steht allerdings ein wesentlicher Vorteil von CGM-Systemen gegenüber: durch die ständig zur Verfügung stehenden Informationen über die Glukosedynamik und den Glukosetrend ist die Anforderung an die Güte der Glukosemessung für den einzelnen Messwert deutlich geringer als bei einer punktuellen Blutzuckermessung ⁴⁵.

4.2.7.5 Sensoranwendung: Einstellung der Alarmer, Warnsignale und LGS-Schwelle

Ein wichtiger Punkt bei der SuP Therapie ist die Notwendigkeit der sinnvollen Alarmerstellung. Im Rahmen der Studie wurde festgestellt, dass viele Patienten eine nicht sinnvolle Alarmerstellung benutzen. Die Folge ist, dass auftretende Fehlalarme belastend sind und das Vertrauen in das CGM System und die Compliance schwächen.

Die Festlegung der Alarmgrenzen bedarf Fingerspitzgengefühl. Einerseits sollen die Alarme rechtzeitig das Verlassen des normnahen Glukosebereichs anzeigen, andererseits darf der Patient dadurch nicht genervt oder übermäßig zum Beispiel in der Nachtzeit gestört werden. Die Alarme müssen also eine therapeutische Konsequenz haben. Folglich sind die Grenzen für Alarme und Voralarme sinnvoll und individuell zu wählen. Diese lassen sich tageszeitabhängig programmieren. Die Alarmwiederholungen sind ebenso einstellbar. Insgesamt lässt sich sagen, dass die subtile Anpassung an die Bedürfnisse des Patienten notwendig ist (Abb. 80,81).

Die Analyse der Daten zeigte, dass bei fast 50% der Patienten die Abschaltsschwelle unter 60 mg/dl eingestellt war. Die damit erreichte hohe Spezifität hat aber den Preis, dass bei „wahren“ Hypoglykämien im Bereich <70 mg/dl (3,9 mmol/l) der Algorithmus nicht aktiviert wurde. 11,94% der Patienten nutzten diese Funktion gar nicht. Eine Festlegung des HA-alarms im Bereich <60 mg/dl erschien bisher in den bisher publizierten Studien nicht günstig zu sein. In diesem Bereich zeigt jeder HA-Alarm mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Hypoglykämie, eine Unterbrechung der Insulinzufuhr kann jedoch die Hypoglykämie nicht mehr verhindern.

Danne et. al haben gezeigt dass die Festlegung des HA-alarms auf 70 mg/dl bei gleichzeitigem Hypoglykämie Alarm auf 75 mg/dl als günstig zur Vermeidung oder Abschwächung von Hypoglykämien erscheint⁵⁸. Die Festlegung des HA-alarms ist ein wichtiger Bestandteil der SuP, damit der Patient von dieser Therapieoption profitieren kann. Insbesondere bei Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung oder rezidivierende Hypoglykämien kann die automatische Hypoglykämieabschaltung zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage führen. Bei Patienten mit Angst vor Hypoglykämien ist die effektive Nutzung der LGS-Abschaltung genauso wichtig, weil diese zur Verbesserung der Lebensqualität führen kann. Bei diesen Patienten reicht aber jegliche Unterstützung durch die Technologie nicht aus, eine parallele psychologische Behandlung ist angeraten.

Alarm	CGM bei Kindern 6-8 Jahre	CGM bei jungen Schulkindern bis 12 Jahre	CGM ab 12 Jahre
Niedrigalarm (Ton)	80 mg/dl	80 mg/dl	80 mg/dl
Wiederholungsintervall in Minuten	15 - 20	15 - 20	15 - 20
Voralarm tief (Ton) in Minuten/Empfindlichkeit	AUS	AUS	AUS
Änderungsratenalarm tief (Ton)	AUS	AUS	AUS
Bei einer Insulinpumpe mit LGS	60 mg/dl	60 mg/dl	60 mg/dl
Hochalarm^c (Vibration)	250 mg/dl	250 mg/dl	250 mg/dl
Wiederholungsintervall in Minuten (Vibration)	90	90	90
Voralarm hoch (Vibration) in Minuten/Empfindlichkeit	AUS	AUS	AUS
Änderungsratenalarm hoch (Vibration)	AUS	AUS	AUS

^c: Grenzwert bzw. Aktivierung des Alarms soll individuell angepasst werden.

Abb. 80: Sinnvolle Alarmgrenze bei CGM-Beginn

Alltagssituation	Besondere Einstellung	Sonstige Alarmer
Neigung zu rasch fallenden BZ-Werten mit repetitiven Hypoglykämien	Extra Alarmer einstellen	Voralarm z.B. 20 Minuten vor Erreichen der unteren Alarmgrenze Änderungsratenalarm: 2 mg /dl/min entspricht 40 mg/dl (2,2 mmol/l) in 20 Minuten

Z .n. schweren Hypoglykämien	Untere Alarmgrenze bzw. Hypoglykämie-Abschaltung höher setzen	Bei Hypoglykämie-Wahrnehmungsproblematik ggf. Voralarm und/ oder Änderungsratenalarm
Neigung zu rascher Ketonbildung nachts bei hohen Werten mit Ketonämie und Übelkeit morgens	Mehrere Alarmgrenzen einstellen, dabei nachts Hochalarm tiefer als tagsüber Wichtig: hier Ton aktivieren, keine Vibration!	keine

Abb. 81: Sinnvolle Einstellungen je nach Alltagssituation

4.2.7.6 Automatische Hypoglykämieabschaltung und Sicherheit

Der Algorithmus mit einer maximal zweistündigen Unterbrechung der Insulinzufuhr und der dann über einen Zeitraum von vier Stunden nicht mehr zu unterbrechenden Insulinlieferung erschien bisher in den publizierten Studien optimal und sicher ⁵⁸.

Im Rahmen aber der vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, dass eine Wiederaufnahme der Basalinsulingabe 2 Stunden nach Hypoglykämieabschaltung verhindert werden kann. Dies kann geschehen wenn der Patient sich die Glukose-Grafik während einer Hypo-Abschaltung auf dem Pumpen-Display aufruft und danach weiterhin diese Grafik auf dem Display angezeigt lässt. Wenn dies passiert gibt die Pumpe 3 Mal alle 15 Minuten Alarmsignal ab, um zu erinnern dass die Insulinabgabe ausgesetzt wurde. Die Basalinsulinabgabe startet nicht wieder, solange die Glukose-Grafik auf dem Bildschirm angezeigt wird. Das Problem lässt sich mit der richtigen Einstellung im Menüpunkt der Pumpe „Glukose Grafik Time out“ vermeiden.

Diese Beobachtung könnte die Sicherheit des HA-Algorithmus in Frage stellen. Wenn die automatische Wiederaufnahme der Basalinsulingabe nach einer Abschaltung verhindert wird, kann als Folge eine schwere Hyperglykämie auftreten. Entscheidend ist hier wieder die entsprechende Schulung des Patienten.

4.3 CGM-Einsatz aus Sicht des Diabetesteam

Die strukturierte Auswertung der SuP Daten in Bezug auf Dateninterpretation und Handlungskonsequenz durch das Diabetesteam und die Besprechung der Daten mit den Patienten sind absolute Voraussetzungen, um eine effektive Anwendung des Systems in der Alltagstherapie zu erreichen. Für den Betrachter retrospektiver Messwerte fallen eine Menge Daten an, ähnlich wie bei der Blutzuckermessung. Allerdings sind beim CGM deutlich mehr: die Datenmenge erhöht sich für einen vergleichbaren Zeitraum um das 60 bis 300-fache. Das Diabetesteam braucht Unterstützung und standardisierte Schemata bzw. Materialien zur schnelleren und effektiveren Beurteilung der CGM Profile. Zur besseren Analyse bieten verschiedene Softwares eine Darstellung diabetesrelevanter Ereignisse und ermöglichen die Analyse und statistische Auswertung der Messkurven über viele Tagen und Wochen. Diese unterstützen zwar, ersparen aber dem Betrachter nicht die Mühe der Detailanalyse. Auf jeden Fall hängt die Schnelligkeit und die Präzision der Analyse maßgeblich von der Erfahrung des Betrachters ab und natürlich auch davon, wie prägnant ein durch die Messung sichtbares Glukosestoffwechselproblem ist.

Es ist zu vermuten, dass die bisher nur sporadische Verbreitung von CGM nicht nur an der in Deutschland fehlenden Kostenerstattung liegt, sondern dass das auch mit der sich auf den ersten Blick scheinbar ergebenden Komplexität von CGM zusammenhängt ⁸⁰. Das bedeutet insbesondere, dass sich die Auswertung nicht primär am einzelnen Messwert orientiert, sondern dass die CGM Profile als ein charakteristisches Muster, als ein Bild aufgefasst werden, aus welchem die wesentlichen Details abgeleitet werden können.

Ein Anliegen der vorliegenden Arbeit war es, die Diabetesteam an dieser Stelle zu unterstützen. Mit Hilfe eines Flusschemas ⁷⁹ erfolgte die strukturierte Analyse von CGM-Profilen. Durch die Analyse der CGM-Daten ist dieses gleichzeitig ein Hilfsmittel zur schnellen Beurteilung der Therapie. Dieses Flusschema wurde während der Studie getestet und optimiert. Mit der entwickelten Vorgehensweise zur strukturierten Auswertung der Daten wird eine erfolgreichere Anwendung der SuP erreicht.

Die Indikationen, Kontraindikationen, Zugang und Maßnahmen für die Nutzung von CGM sind im Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft diabetologische Technologie

(AGDT) der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) für die Wissenschaftliche Bewertung von CGM und medizinische Beurteilung des Nutzens für die Diabetestherapie ausführlich beschrieben⁴⁶. Damit die SuP Therapie von Patienten effektiv genutzt werden kann, bedarf es einer gezielten Schulung des Anwenders.

Die Verordnung von SuP Therapie und die Betreuung der Patienten sollte durch ein multidisziplinäres Team aus Diabetologen, Diabetesberatern, Ernährungsberatern und Psychologen vorgenommen werden. Eine wesentliche Voraussetzung sind dabei Erfahrungen und Kenntnisse in Bezug auf die praktische Nutzung von CGM-Systemen. Das betrifft einerseits die technische Seite, insbesondere aber andererseits die Interpretation der Daten in Hinsicht auf eine Optimierung der Therapie. Die richtige Patientenauswahl, eine entsprechende Schulung und eine engmaschige psychologische Begleitung zur Motivationsstärkung sind Voraussetzungen, damit der Patient die Technik erfolgreich in seiner Therapie adaptieren kann. Besonders bei Kindern ist der persönliche Wunsch und die Eigenebereitschaft zu überprüfen⁶⁸. Eine Verordnung der SuP Therapie nur auf Wunsch der Eltern ist nicht zielführend und könnte Probleme bei der Adhärenz hervorrufen. Bei der Auswahl der Patienten ist das Ziel, Patienten zu identifizieren, die den Sensor dauerhaft tragen und ihn auch in angemessener Art und Weise anwenden. Es sollten nicht nur die Indikationen und Kontraindikationen überprüft werden, aber auch die Erwartungen des Patienten evaluiert werden. Das Diabetesteam soll von überhöhten Erwartungen warnen, dem Patient soll klar sein, dass der Einsatz der SuP Therapie ihm nicht von der Selbstverantwortung und aktiven Mitarbeit an der Therapie befreit.

Initial und bevor die SuP Therapie verordnet wird, sollte der Patient an einer informativen Schulung mit Informationen und technische Grundeinweisungen teilnehmen. Im Verlauf ist eine engmaschige Betreuung sowie die Teilnahme an einer strukturierten und an die jeweiligen Fähigkeiten der Patienten angepassten Schulung zur bestimmungsmäßigen Anwendung des CGM-Systems sowie zur Interpretation und Bewertung der ausgegebenen Werte notwendig (wie z.B. Ernährungsschulung, Hypoglykämiewahrnehmungstraining, ggf. Psychotherapie). Das betrifft einerseits die technische Seite, insbesondere aber andererseits die Interpretation der Daten in Hinsicht auf eine Optimierung der Therapie. Die Patienten sollen eine strukturierte Schulung für die Nutzung ihres CGM-Systems erhalten. Dies schließt die selbständige Interpretation der Messergebnisse für die Anpassung der

Therapie ein. Bei jeder Schulung sollte die sorgfältige Beachtung und Umsetzung/ Befolgung der Schulungsinhalte überprüft werden. Dabei sind die CGM-Daten herunterzuladen und die Insulintherapie (Basalrate, KE-Faktoren, BZ Zielwerte, Korrekturfaktoren, Insulinwirkdauer), die Sensor- Einstellungen (Alarmer, Voralarme, LGS-Schwelle) und die Nutzung von erweiterten Pumpenfunktionen (temporäre Basalrate, verschiedene Bolusoptionen) zu überprüfen. Ziel ist, dass der CGM-Anwender nach der Schulung die aktuellen Informationen zum kontinuierlichen Glukoseverlauf (Glukosewerte und Trendinformationen) besser in korrekte Therapieentscheidungen umsetzen kann. Im Alltag ist entscheidend, dass der Patient neben dem aktuellen Glukosewert den Glukosetrend für seine Therapie nutzt⁷⁹.

Bei einer Nutzung von CGM ist eine Erfolgskontrolle ebenfalls in Abhängigkeit von der Indikation notwendig. Als vernünftiger Zeitraum sind hier Kontrollen alle 6 Monate sinnvoll. Bei Misserfolg und wenn der Patient vom System nicht profitiert (glykämische Kontrolle, patientenspezifischer Nutzen), soll die sensorunterstützte Insulinpumpentherapie eingestellt werden. Gegebenenfalls ist nach einem gewissen Zeitraum und bei einer veränderten Situation des Patienten bei noch immer vorliegender Indikation ein erneuter CGM-Versuch sinnvoll⁴⁶.

Die Entwicklung von strukturierten Schulungsprogrammen um das Verständnis für die verschiedenen Pumpenfunktionen zu verbessern und die Möglichkeiten der SuP auszuschöpfen, erscheint als absolut notwendig. Bisher gibt es nur Schulungen, die von den Herstellern der CGM-Systeme erstellt wurden⁹⁹. In einer Arbeitsgruppe der AGDT wird zurzeit ein validiertes und firmenneutrales Schulungsprogramm entwickelt, in dem die zuerst elementaren Grundlagen erläutert werden. Die Patienten sollen dann in weiteren Modulen eine Einführung in die physiologischen Grundlagen und eine detaillierte Einweisung in die Handhabung von CGM-Systemen erhalten.

4.4 Ausblick

Unsere Arbeit hat gezeigt, dass die sensorunterstützte Pumpentherapie mit Hypoglykämieabschaltung unter Alltagsbedingungen nur nach standardisierter Datenanalyse und entsprechender Beratung und Schulung ein therapeutisches Hilfsmittel darstellen kann um die Diabetestherapie zu optimieren und den Stoffwechsel datenbasiert pro-aktiv zu beeinflussen. Die Schaffung von Registern, in

denen die Daten von allen CGM-Nutzern kontinuierlich erfasst werden, um Aussagen zum Nutzen von CGM im Alltag machen zu können, wäre von besonderer Bedeutung.

Trotz technischer Entwicklung im Bereich der Diabetestherapie und Entwicklung von Schulungsmodulen sowohl für Diabetesteams als auch für Patienten, ist eine gute glykämische Kontrolle weiterhin eine besondere Herausforderung. Aus diesem Grund erscheinen die technischen Lösungen und die automatisierten Systeme für eine optimale Diabetestherapie weiterhin notwendig, um sowohl die Patienten als auch die Diabetesteams zu entlasten. Die künstliche Bauchspeicheldrüse ist nicht mehr Zukunftsmusik in der Diabetestherapie, die ersten Schritte sind schon erfolgt.

Die automatische Abschaltung der Insulinzufuhr in der SuP Therapie bei Hypoglykämie (LGS) und der neue vorausschauende Abschaltalgorithmus (PLGM: predictive low glucose management) mit automatischer Zuschaltung der Insulinzufuhr beim Glukoseanstieg stellen die erste Schritte von der CSII Therapie zum Closed Loop System dar. Die Semi-Closed-Loop Systeme mit Zuhilfenahme von Eingaben der Patienten zu Mahlzeiten und bei körperlicher Aktivität und die voll automatisierte Closed-Loop Systeme sind die letzten Schritte auf dem Weg zum künstlichen Pankreas. Besonders die Steuerung der Glukosekonzentration über die Nacht wurde mit der Entwicklung von partiellen Closed-Loop Systeme eine Realität. Durch eine konstante Anpassung der Basalrate und zusätzliche automatische Bolusgaben entsprechend den aktuellen kontinuierlich gemessenen Glukosewerten und den vorausgegangenen individuellen Sensorglukose- und Insulininfusionsdaten werden Hypo- und Hyperglykämien vermieden und die Glukosevariabilität minimiert. Weiterhin bleibt jedoch die Insulinwirkung ein ungelöstes Problem.

Ein voll automatisiertes Closed-Loop System wird durch mathematische Algorithmen zur vollkommen normoglykämischen Einstellung führen. Verschiedene Algorithmen und Systemen werden von den Arbeitsgruppen von Hovorka^{100,101} und Philipp¹⁰²⁻¹⁰⁴ zur Zeit überprüft und optimiert.

4.4.1 Neuer Algorithmus zur Hypoglykämieabschaltung

Bisher haben alle Studie gezeigt dass der HA-Algorithmus als sicher anzusehen ist, denn er verhindert Hypoglykämien bzw. vermindert ihre Ausprägung und führt nicht zu einer reaktiven schweren Hyperglykämie bzw. sogar diabetischen

Ketoazidose^{91,92,105}. Bei Betrachtung allerdings von CGM-Glukoseprofilen von Patienten, welche LGS unter Alltagsbedingungen benutzen, fällt auf, dass die automatische Unterbrechung der Insulinzufuhr über zwei Stunden zu einer durchschnittlichen Erhöhung des Glukosespiegels um ca. 70 bis 80 mg/dl führt. Eine automatische Wiederaufnahme der Insulinabgabe bei Glukoseanstieg wäre sicherlich wünschenswert gewesen.

Ein neuer, vorausschauender Abschaltalgorithmus (PLGM: predictive low glucose management) wurde in der PILGRIM Studie von Danne et. al. (PILGRIM: Predictive low glucose management in realtime sensing insulin pump therapy) getestet¹⁰⁶. Bei diesem Algorithmus wurde zunächst eine Hypoglykämieschwelle von 70 oder 80 mg/dl festgelegt. Allerdings schaltet die Insulinpumpe nicht erst an dieser Schwelle ab, sondern bereits, wenn die Gefahr besteht, dass bei fallenden Glukosewerten diese erreicht werden würde. In der Studie wurde dieser Zeithorizont auf 30 Minuten festgelegt. Nach einer Aktivierung des Algorithmus und automatischem Abbruch der Insulinzufuhr schaltet die Insulinpumpe die Insulinzufuhr wieder bei einem Glukoseanstieg zu. Dazu muss die Glukosekonzentration einen vorher festgelegten Wert überschreiten. In die Studie wurden 22 Patienten mit DM Typ 1 unter Insulinpumpentherapie eingeschlossen. Der Algorithmus wurde unter Bedingungen einer Fahrradergometer induzierten Hypoglykämie getestet. Während des Trainings erreichten 16 von 22 Patienten den Schwellenwert für eine Hypoglykämie. Dabei wurde in 15 von 16 Fällen der PLGM-Algorithmus aktiviert, was in 12 der 15 Fälle eine Hypoglykämie erfolgreich vermeiden konnte. Im Mittel erfolgte die prädiktive Unterbrechung der Insulinzufuhr bei einem Glukosewert von 92 ± 7 mg/dl. Der tiefste nach der Abschaltung erreichte Blutglukosewert betrug 77 ± 22 mg/dl. Die Unterbrechung der Insulinzufuhr dauerte 90 ± 35 Minuten (Bereich: 30 bis 120 Minuten), die Glukosekonzentration bei Wiederaufnahme der Insulinzufuhr betrug 97 ± 19 mg/dl (Abb. 82). Diese Studie zeigte, dass mit dem PLGM-Algorithmus Hypoglykämien auch unter körperlicher Aktivität verhindert werden können. Dabei lassen sich stabile Glukosewerte erreichen¹⁰⁶. Dieser Algorithmus wird in der im April 2015 auf dem deutschen Markt eingeführten neuen MiniMed 640G Insulinpumpe verwendet.

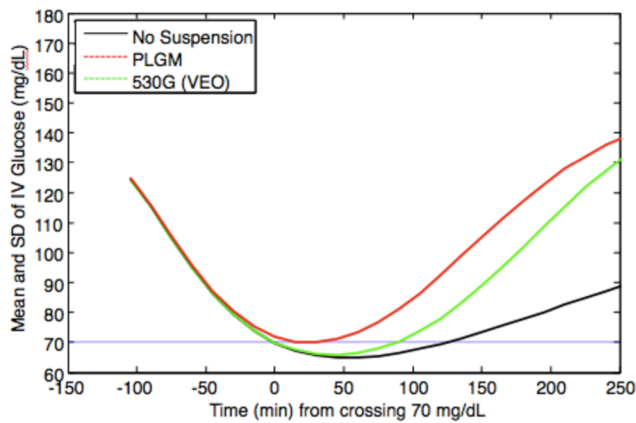


Abb.82 Schematischer Vergleich des Glukoseverlaufs bei sinkenden Glukosewerten ohne Abschaltung der Insulinzufuhr, mit dem LGS-Algorithmus und dem PLGM-Algorithmus¹⁰⁶

4.4.2 Zusammenschalten von Glukosesensor und Insulinpumpe zum Closed-Loop-System

Die Entwicklung eines künstlichen Pankreas, des sogenannten Closed-Loop-Systems gehört zu den Visionen von Insulinpumpenherstellern und Träumen von Diabetespatienten. Der Gedanke dazu entstand aus dem technischen Verständnis für einen geschlossenen Kreislauf von Glukosemessung, Insulinabgabe und dem sich daraus ergebenden metabolischen Zustand. Die Hardware eines Closed-Loop-System kann die gleiche sein wie bei der SuP. Sie besteht aus dem Glukosesensor und der Insulinpumpe. Das noch fehlende, aber entscheidende Bindeglied ist die Software, welche die Algorithmen zur gesteuerten Insulinabgabe auf Grundlage der gemessenen Glukosewerte beinhaltet. Bedingt durch die physiologischen Abweichungen von interstitieller Glukose und Blutglukose und durch die Pharmakodynamik des Insulins stellt die Entwicklung der Insulinabgabealgorithmen damit eine Herausforderung dar. Bei der gesteuerten Insulinabgabe auf Grundlage der gemessenen subkutanen Glukosewerte geht es nicht nur um die aktuelle Glukoseregulation, sondern auch um die prädiaktiv erfolgende Insulinabgabe. Der Algorithmus soll vorausschauend die Entwicklung des Glukosespiegels über den Zeitraum der nachfolgenden 2-3 Stunden berücksichtigen⁶⁴.

Bezüglich der nächtlichen Glukosekontrolle hat die Entwicklung vom partiellem „Closed-Loop“ System rasante Fortschritte gemacht. Um den Insulinbedarf während der Nacht abzudecken und eine gute Blutzuckereinstellung zu gewährleisten, entwickelte die Arbeitsgruppe von Philip et. al. ein Closed-Loop-System, das derzeit im Rahmen der internationalen DREAM-Studien untersucht wird. Hierbei erfolgt eine konstante Anpassung der Basalrate bzw. zusätzliche automatische Bolusgabe entsprechend der aktuellen kontinuierlich gemessenen Sensorwerte und den

vorausgegangen individuellen Sensorglukose- und Insulininfusionsdaten mit Vermeidung von Hypoglykämien und Hyperglykämien^{102-104,107}. Mit Erfolg wurde es bereits in den DREAM-Studien 1 und 2 unter klinischen Bedingungen auf seine Tauglichkeit überprüft. In der Übernacht-Sessions erreichten die Patienten mit dem Closed-Loop-System im Vergleich zu den Kontrollnächten mit der üblichen Insulinpumpentherapie eine deutliche Absenkung der mittleren Blutzuckerwerte. Zudem war das Blutzuckerprofil insgesamt flacher und damit das Risiko für Hyper- und Hypoglykämien geringer. In der Machbarkeitsstudie DREAM 1 wurden in Israel sieben junge Patienten eingeschlossen. Im Verlauf wurde der Algorithmus in einer multizentrischen Studie (DREAM 3) bei mehr als 50 jungen Menschen mit Typ 1 Diabetes erstmals außerhalb der Krankenhaus-umgebung überprüft. Die Glukoseeinstellung war besser, es traten weniger Hypoglykämien auf als unter der herkömmlichen Pumpentherapie. In der nun als herausragenden Forschungsarbeit ausgezeichneten DREAM 4- Studie wird das System unter häuslichen Bedingungen evaluiert. Dazu werden die Patienten das Closed-Loop-System zuhause einsetzen. Anhand der Ergebnisse wird überprüft, ob sich die bisherigen guten Resultate aus der Klinik und den Diabetes-Camps bestätigen lassen.

Die Arbeitsgruppe von Hovorka et. al evaluieren die Effektivität eines Algorithmus mit konstanter Anpassung der Basalinsulinsubstitution¹⁰¹. In zwei Crossover-Studien wurde gezeigt, dass die Insulinsubstitution durch das Closed-Loop System das Risiko der nächtlichen Hypoglykämien minimiert und die Zeit im hypoglykämischen Bereich bei Patienten mit Typ 1 Diabetes reduziert. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 12 Jugendlichen Patienten wurde die Effektivität der Closed-Loop Insulinsubstitution über 36 Stunden, während der Nacht und tagsüber postprandial und nach körperliche Aktivität evaluiert¹⁰⁰. Die Closed-Loop Basalinsulinsubstitution erhöhte die Zeit im normoglykämischen Bereich (median 84% [interquartile range 78–88%] vs. 49% [26–79%], P = 0.02) und reduzierte den Mittelwert der Glukosekonzentration (128 [19] vs. 165 [55] mg/dL, P = 0.02). Die Plasmaglukosewerte lagen im Zielbereich (zwischen 71 und 180 mg/dl) in 100% der Zeit in 17 von 24 Nächten unterm Closed-Loop System. Insgesamt wurde gezeigt, dass die tägliche und nächtliche Closed-Loop Basalinsulinsubstitution die Glukosekontrolle optimieren kann. Jedoch bleibt die Hypoglykämievermeidung durch Anpassung der Insulinsubstitution bei ungeplant moderater körperlichen Aktivität und Prandialinsulingabe weiterhin eine Herausforderung.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es das therapeutische Nutzen der Sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP) mit Hypoglykämieabschaltung unter Alltagsbedingungen zu beurteilen sowie Erfahrungen bei der Anwendung zu sammeln. Es wurde gezeigt, dass die sensorunterstützte Pumpentherapie ein therapeutisches Hilfsmittel im Alltag darstellt und nach entsprechender Beratung und Schulung als Hilfsmittel für die Kontrolle und Optimierung der Diabetes-Therapie verwendet werden kann. Durch SuP Therapie kann die Anzahl von Hypoglykämien reduziert werden und eine geringere Variabilität der Glukosewerte erreicht werden. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist aber nur erreichbar wenn der Patient die bessere glykämische Kontrolle mit seiner Lebensqualität korreliert.

In unserem Patientenkollektiv waren die Hypoglykämien die Hauptindikation die zur Verordnung der sensorunterstützten Therapie geführt hat (bei 70% der Patienten). Die repetitive Hypoglykämien, insbesondere die nächtliche Hypoglykämien, stellten tatsächlich während der Beobachtungsstudie ein besonderes Problem dar und deren Vermeidung stand im Vordergrund. Es wurde gezeigt dass die Anzahl der Hypoglykämien linear mit dem Stabilitätsindex korreliert. Nach entsprechender Beratung konnte während der Studie die Anzahl von Hypoglykämien (Exkursionen <70 mg/dl) reduziert werden ($1,26 \pm 0,69$ vs. $0,98 \pm 0,59$ pro Sensortag, Wilcoxon p 0,001) und es wurde entsprechend eine geringere Variabilität der Glukosewerte erreicht. Der SG-Mittelwert zeigte einen Anstieg ($154,80 \pm 24,21$ vs. $159,06 \pm 25,78$ mg/dl, t-Student p -Wert 0,03). Insgesamt lässt sich damit sagen, dass die Reduktion der Exkursionen im hypoglykämischen Bereich mit einer Verschiebung der Glukosekurve nach oben kombiniert war, ohne dass damit eine Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung erfolgt wäre (HbA1c- Wert in der zweiten Phase: $7,90 \pm 0,97$ % vs. Ausgangswert von $7,96 \pm 0,93$ %, $p = 0,30$).

Auf Grundlage der Anwendungsbeobachtung wurden Defizite bei der Anwendung der SuP aufgezeigt. Sowohl die Nutzung standardmäßiger Funktionen der CSII als auch die Sensoranwendung beschränkt sich auf die Basisfunktionen. Besonders interessant war die Frage nach der Nutzung der Hypoglykämieabschaltung.

Insgesamt haben 59 Patienten (88 %) die Hypoglykämieabschaltung genutzt. 8 Patienten (11,94%) nutzten diese Funktion nicht. Interessanterweise wurde die automatische Hypoglykämieabschaltung auch von Patienten mit Hypoglykämieangst

nicht benutzt. Die Analyse der Daten zeigte, dass bei fast 50% der Patienten die LGS-Abschaltschwelle unter 60 mg/dl eingestellt war. Die erschien in den bisher publizierten Studien nicht günstig zu sein. In diesem Bereich zeigt jeder HA-Alarm mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Hypoglykämie, eine Unterbrechung der Insulinzufuhr kann jedoch die Hypoglykämie nicht mehr verhindern.

Trotz der rasanten technischen Fortschritten im Bereich der Diabetestherapie und Entwicklung von Schulungsmodulen ist aber weiterhin eine gute glykämische Kontrolle, sowohl aus Patientensicht als auch aus Sicht des Diabetesteam, eine besondere Herausforderung. Die Patienten sind unter SuP Therapie zwar in der Lage, auf wechselnde alltägliche Herausforderungen zu reagieren, die Diabetestherapie stellt jedoch in Hinsicht auf eine entsprechender Anpassung und Applizierung der Insulindosen weiterhin eine hohe Belastung dar. Um eine effektive Umsetzung in der Alltagstherapie zu erreichen, bedarf es aber auch eine ausführliche Besprechung der Daten mit den Patienten. Ein besseres Verständnis der Glukosdaten zur optimalen Implementierung in die Therapiegestaltung ist erforderlich und muss entsprechend geschult werden.

Die in der Studie erarbeitete Vorgehensweise bei der Analyse und Auswertung von CGM- Profilen wurde an den eingeschlossenen/eingebundenen Patienten getestet und stellt nun eine Möglichkeit des strukturierten Vorgehens dar. Eine optimale Nutzung der SuP Therapie verlangt nicht nur gut geschulte Patienten, diese müssen auch bereit und fähig sein, die Möglichkeiten, die diese aufwändige Technik bietet, wirklich auszuschöpfen. Für die Patienten wäre optimal, wenn die Insulintherapie den Erfordernissen des Organismus entspricht, ohne wesentlichen eigenen Aufwand betreiben zu müssen. Mit der Entwicklung von Hypoglykämie-Abschaltungs- Algorithmen (sowohl LGS ^{58-60,66,92,105,108} als auch PLGM ¹⁰⁹) ist die Diabetestherapie einem in sich geschlossenen System einen Schritt näher gekommen. Die ersten Schritte zur direkten Rückkopplung zwischen gemessenen Glukosewerten und automatischen Insulinsubstitution sind schon erfolgt. Die Patienten mit Diabetes Typ 1 profitieren im Alltag schon von diesen Entwicklungen.

Im Rahmen von Studien ^{100,101,104} wird gezeigt, dass die technischen Voraussetzungen für automatisierte Systeme weit gediehen sind. Besonders bezüglich der nächtlichen Glukosekontrolle hat die Entwicklung von „Closed-Loop“ Systemen schon rasante Fortschritte gemacht. Durch eine konstante Anpassung der Basalrate und zusätzliche automatische Bolusgabe entsprechend der aktuellen

kontinuierlich gemessenen Glukosewerten und den vorausgegangenen individuellen Sensorglukose- und Insulininfusionsdaten werden Hypo- und Hyperglykämien vermieden und die Glukosevariabilität minimiert^{102,103}. Der Einsatz solcher Systeme mit mathematischen Algorithmen zur Ermittlung der Insulindosierung und vorausschauend des Glukosespiegels wird noch auf Studienbedingungen beschränkt, erscheint aber weiterhin die ideale Lösung zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Der Übergang von der Glukosevariabilität zur Variabilität des Insulins erscheint unabdingbar um eine optimale Glukoseeinstellung ohne Hypoglykämien zu erreichen.

Mit der Entwicklung von „Closed Loop“ Systemen ist zu erwarten dass durch eine bedarfsgerechte Insulininjektion in möglicher Annäherung an die physiologischen Insulinausschüttung eine Glukoseeinstellung erreicht wird. Solchen Systeme könnten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 das Leben sehr erleichtern und die Angst vor Hypoglykämien nehmen. Bis zur Verfügbarkeit eines Closed-Loop Systems im klinischen Alltag sollten die vorhandenen Möglichkeiten im Interesse der Patienten sinnvoll genutzt werden. Die Ausbildung von Diabetesteams und die Schulung der Patienten bleibt heute besonders wichtig, wird aber in Zukunft gerade wegen der raschen technischen Entwicklungen weniger wichtig.

6. Literaturverzeichnis

1. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2012;35 Suppl 1:S64-71.
2. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 1997;20:1183-97.
3. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;2:1279-83.
4. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983;222:1337-9.
5. Wiest-Ladenburger U, Hartmann R, Hartmann U, Berling K, Bohm BO, Richter W. Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. *Diabetes* 1997;46:565-71.
6. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003;52:1128-36.
7. Torn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ, Participating L. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 2008;51:846-52.
8. Schlosser M, Mueller PW, Torn C, Bonifacio E, Bingley PJ, Participating L. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia* 2010;53:2611-20.
9. Martin S, Kolb H. Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1. *Diabet Stoffw* 1998;7:17-24.
10. Böhm B.O., Dreyer M., Fritsche A., Fuchtenbusch M., Götz S., S. M. Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes Deutsche Diabetes Gesellschaft; 2011.
11. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group. *Diabetes care* 1990;13:427-33.
12. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141:413-20.
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
14. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
15. Hürter P, Kordonouri O, Lange K, Danne T. Methoden der Stoffwechsellkontrolle. *Kompndium pädiatrischer Diabetologie: Springer Medizin Verlag*; 2007:179-204.
16. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes and Point-of-Care Testing (IFCC-SD-WG-SEPOCT). *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1486-90.
17. Hürter P, Kordonouri O, Lange K, Danne T. Ambulante Langzeitbehandlung. *Kompndium pädiatrische Diabetologie: Springer Medizin Verlag*; 2007:233-321.

18. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Stand der technischen Entwicklung von modernen Insulinpumpen. Sensorunterstützte Therapie (SuT) und Sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP): UNI-MED Verlag; 2011:10-24.
19. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes* 2012;13:1-5.
20. Lee SW, Cao M, Sajid S, et al. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged post-prandial hyperglycaemia better than standard bolus in Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:211-6.
21. Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes technology & therapeutics* 2005;7:233-40.
22. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes care* 2008;31:1491-5.
23. Pankowska E, Blazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes technology & therapeutics* 2012;14:16-22.
24. Heinemann L. Insulin pump therapy: what is the evidence for using different types of boluses for coverage of prandial insulin requirements? *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1490-500.
25. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Einstellung auf die Sensorunterstützte Therapie- Bolusgabe. Sensorunterstützte Therapie (SuT) und Sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP): UNI-MED Verlag 2011:100-2.
26. Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Blasig S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2012;13:540-4.
27. Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes technology & therapeutics* 2003;5:365-9.
28. Shashaj B, Busetto E, Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre- and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabet Med* 2008;25:1036-42.
29. Liebl A HH, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A. Evidenz und Konsens für den klinischen Einsatz von CGM. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2012;Band 21:32-47.
30. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Charakteristik den kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGM). Sensorunterstützte Therapie (SuT) und sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP): UNI-MED Verlag; 2011:44-6.
31. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Beck RW, Hirsch IB, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes care* 2009;32:1378-83.
32. Rigla M, Hernando ME, Gomez EJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring together with telemedical assistance improves glycemic control and glucose stability in pump-treated patients. *Diabetes technology & therapeutics* 2008;10:194-9.

33. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes technology & therapeutics* 2008;10:377-83.
34. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Tamborlane WV, Beck RW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.
35. Thomas A HL. Unblutiges Glukosemonitoring: Enttäuschungen und Hoffnungen. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2006;13.
36. Rebrin K, Steil GM, van Antwerp WP, Mastrototaro JJ. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol* 1999;277:E561-71.
37. Vaddiraju S, Burgess DJ, Tomazos I, Jain FC, Papadimitrakopoulos F. Technologies for continuous glucose monitoring: current problems and future promises. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:1540-62.
38. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Messsysteme für das kontinuierliche Glukosemonitoring. *Diabetes aktuell* 2014;12 (1):30-5.
39. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Technische Entwicklungen auf dem Gebiet des kontinuierlichen Glukosemonitorings. *Sensorunterstützte Therapie (SuT) und Sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP)*: UNI-MED Verlag 2011.
40. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes technology & therapeutics* 2010;12:221-31.
41. Kulcu E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes care* 2003;26:2405-9.
42. Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the arm: risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes care* 2002;25:956-60.
43. Kovatchev BP, Shields D, Breton M. Graphical and numerical evaluation of continuous glucose sensing time lag. *Diabetes technology & therapeutics* 2009;11:139-43.
44. D'Archangelo MJ. New guideline supports the development and evaluation of continuous interstitial glucose monitoring devices. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:332-4.
45. Koschinski T HS, Heinemann L. Continuous Glucose Monitoring Allows for larger Measurement Errors than for SMBG: A new Application of the Diabetes Errors Test Model. *Diabetes care* 2007;56 (Suppl. 1), A109.
46. Henrichs H. Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) in der Gewebeflüssigkeit. In: *DDG AdTeVd, ed.: Diabetes DE*; 2010.
47. Mazze RS SE, Stout P, Racchini J, Wesley D, Borgman S. A novel methodology to evaluate continuous glucose monitoring accuracy and clinical representation of glucose exposure and variability. *Diabetes* 2007;56 (Suppl. 1):A107.
48. Wolpert HA. The nuts and bolts of achieving end points with real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes care* 2008;31 Suppl 2:S146-9.
49. Iscoe KE, Davey RJ, Fournier PA. Is the response of continuous glucose monitors to physiological changes in blood glucose levels affected by sensor life? *Diabetes technology & therapeutics* 2012;14:135-42.
50. Yardley JE, Sigal RJ, Kenny GP, Riddell MC, Lovblom LE, Perkins BA. Point accuracy of interstitial continuous glucose monitoring during exercise in type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2013;15:46-9.

51. Danne T, Lange K, Kordonouri O. Real-time glucose sensors in children and adolescents with type-1 diabetes. *Horm Res* 2008;70:193-202.
52. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes care* 2003;26:662-7.
53. Hay LC, Wilmschurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes technology & therapeutics* 2003;5:19-26.
54. McGarraugh G, Bergenstal R. Detection of hypoglycemia with continuous interstitial and traditional blood glucose monitoring using the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes technology & therapeutics* 2009;11:145-50.
55. Ryan EA, Germsheid J. Use of continuous glucose monitoring system in the management of severe hypoglycemia. *Diabetes technology & therapeutics* 2009;11:635-9.
56. Bode B, Gross K, Rikalo N, et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes technology & therapeutics* 2004;6:105-13.
57. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Aspekte der Kombination von Glukosesensor und Insulinpumpe- Sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP). Sensorunterstützte Therapie (SuT) und Sensorunterstützte Pumepentherapie (SuP): UNI-MED Verlag 2011:67-8.
58. Danne T, Kordonouri O, Holder M, et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes technology & therapeutics* 2011;13:1129-34.
59. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32.
60. 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;310:1240-7.
61. Elleri D, Acerini CL, Allen JM, et al. Parental attitudes towards overnight closed-loop glucose control in children with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2010;12:35-9.
62. Buckingham B, Cobry E, Clinton P, et al. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes technology & therapeutics* 2009;11:93-7.
63. Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes care* 1998;21:817-21.
64. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Aspekte der Kombination von Glukosesensor und Insulinpumpe: Zusammenschalten von Glukosesensor und Insulinpumpe zum Closed-Loop-System. Sensorunterstützte Therapie (SuT) und Sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP): UNI-MED Verlag 2011:69-71.
65. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, Askari S, Yang Q, Kaufman FR. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:1137-41.
66. Pickup JC. Semi-closed-loop insulin delivery systems: early experience with low-glucose insulin suspend pumps. *Diabetes technology & therapeutics* 2011;13:695-8.

67. Reichel A, Rietzsch H, Kohler HJ, Pfutzner A, Gudat U, Schulze J. Cessation of insulin infusion at night-time during CSII-therapy: comparison of regular human insulin and insulin lispro. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:168-72.
68. Phillip M, Danne T, Shalitin S, et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents (*). *Pediatr Diabetes* 2012;13:215-28.
69. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycaemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes care* 2006;29:2730-2.
70. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:1250-7.
71. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010;53:2487-95.
72. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Beck RW, Buckingham B, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2009;32:1947-53.
73. 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.
74. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2011;34:795-800.
75. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes care* 2009;32:2245-50.
76. Conget I, Battelino T, Gimenez M, et al. The SWITCH study (sensing with insulin pump therapy to control HbA(1c)): design and methods of a randomized controlled crossover trial on sensor-augmented insulin pump efficacy in type 1 diabetes suboptimally controlled with pump therapy. *Diabetes technology & therapeutics* 2011;13:49-54.
77. Norgaard K SA, Bratina N, Lalic NM, Jarosz-Chobot P, Kocsis G, Verkauskiene R, De Block C, Carrette O, Castaneda J, Cohen O. Sensor-Augmented Pump therapy in real life: results of the INTERPRET observational study. 5th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes; 2012 8-11 February 2012; Barcelona, Spain.
78. Ludwig-Seibold CU, Holder M, Rami B, et al. Continuous glucose monitoring in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes mellitus: analysis from the prospective DPV diabetes documentation and quality management system from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2012;13:12-4.
79. Thomas A, Tsioli C, Kolassa R, Danne T. Vorgehensweise für die Beurteilung von CGM-Profilen. *Diabetes Stoffwechsel und Herz* 2014;23:77-89.
80. Thomas AT, C. Kolassa, R. Danne, T. . Algorithmus für die Beurteilung von CGM-Profilen, RANSuP Studiengruppe 2013.
81. Hirsch IB. Glycemic variability: it's not just about A1C anymore! *Diabetes technology & therapeutics* 2005;7:780-3.
82. Rodbard D. The challenges of measuring glycemic variability. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:712-5.

83. Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes technology & therapeutics* 2009;11:551-65.
84. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes technology & therapeutics* 2009;11 Suppl 1:S55-67.
85. Rodbard D. Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability. *Postgrad Med* 2011;123:107-18.
86. Rodbard D. Glycemic variability: measurement and utility in clinical medicine and research--one viewpoint. *Diabetes technology & therapeutics* 2011;13:1077-80.
87. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2006;29:20-5.
88. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:178-88.
89. Bode BW, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2001;24:69-72.
90. Tsioli C, Danne T. RANSuP-Registerstudie: Anwendung der Sensorunterstützten Pumpentherapie unter Alltagsbedingungen. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013.
91. Cengiz E, Swan KL, Tamborlane WV, Steil GM, Steffen AT, Weinzimer SA. Is an automatic pump suspension feature safe for children with type 1 diabetes? An exploratory analysis with a closed-loop system. *Diabetes technology & therapeutics* 2009;11:207-10.
92. Choudhary P, Shin J, Wang Y, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes care* 2011;34:2023-5.
93. Davis SN, Horton ES, Battelino T, Rubin RR, Schulman KA, Tamborlane WV. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 1 diabetes: research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects. *Diabetes technology & therapeutics* 2010;12:249-55.
94. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011;28:1158-67.
95. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012;55:3155-62.
96. Jankovec. Frequency of available insulin pump functions use by patients with diabetes mellitus 1th ATTD Meeting; 2008; Prague.
97. Renner RL, H-J, Hepp KD. Analyse von Basalratenprofilen und Bolusabruf bezüglich HbA1c und Hypoglykämierate. *Diabetes und Stoffwechsel* 1994;3:178.
98. Lüddecke H-JR, R Hepp, KD. Ein Expertensystem zur Ermittlung optimaler Basalratenprofile und Bolusgaben für multiprogrammierbare Pumpen. *Diabetes und Stoffwechsel* 1994;3:178-9.
99. Heinemann L. Kontinuierliches Glukosemonitoring: Aktuelle Daten. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013;Volume 8:R47-R56.

100. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes care* 2013;36:838-44.
101. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, et al. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *Bmj* 2011;342:d1855.
102. Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013;368:824-33.
103. Nimri R, Danne T, Kordonouri O, et al. The "Glucositter" overnight automated closed loop system for type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Pediatr Diabetes* 2013;14:159-67.
104. Nimri R, Muller I, Atlas E, et al. Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: a single blind, randomized crossover trial-interim analysis. *Pediatr Diabetes* 2013.
105. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes care* 2012;35:1462-5.
106. Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, et al. The PILGRIM Study: In Silico Modeling of a Predictive Low Glucose Management System and Feasibility in Youth with Type 1 Diabetes During Exercise. *Diabetes technology & therapeutics* 2014.
107. Nimri R, Lebenthal Y, Shalitin S, Benzaquen H, Demol S, Phillip M. Metabolic control by insulin detemir in basal-bolus therapy: treat-to-target study in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013;14:196-202.
108. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes technology & therapeutics* 2012;14:205-9.
109. Danne T, Tsioli C, Blaesig S, et al. Feasibility Data Of The Predictive Low Glucose Management Algorithm - The Pilgrim Study. *ADA 2013. Chicago, IL2013.*



**Medizinische Hochschule
Hannover**

MHH Ethikkommission OE 9515
30623 Hannover

Herrn
Prof. Dr. T. Danne
Kinderkrankenhaus auf der Bult
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover

**Ethikkommission
Vorsitzender:
Prof. Dr. H. D. Tröger**

Sekretariat:
Liane Höft
Telefon: 0511 532-9812
Fax: 0511 532-5423
ethikkommission@mh-hannover.de

Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Telefon: 0511 532-0
www.mh-hannover.de

12.03.12/Hö

**Nr. 6133
Registerstudie: Anwendung und Nutzen der Sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP)
unter Alltagsbedingungen (Sup Register, „RANSuP“)**

Sehr geehrter Herr Kollege Danne,

als Vorsitzender habe ich im Auftrag der Mitglieder der Ethikkommission Ihr Schreiben vom 05.03.12 und die überarbeiteten Unterlagen geprüft. Es bestehen keine weiteren Bedenken gegenüber der Durchführung der Studie.

Mit besten Grüßen bin ich
Ihr

Prof. Dr. H. D. Tröger
Vorsitzender der Ethikkommission

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Danne, Leiter des Diabeteszentrums im Kinderkrankenhaus auf der Bult in Hannover, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat diese Arbeit unter seine Leitung durchzuführen. Besonders danke ich ihm für die Themastellung, die hervorragende Betreuung, seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und die mühevolle Arbeit des Korrekturlesens.

Besonderen Dank auch an die gesamte Arbeitsgruppe von Prof. Danne für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, die wertvolle Anregungen und die Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Kordonouri die mir den Weg in die Diabetologie gezeigt hat und mir vom ersten Tag an ihr Vertrauen entgegengebracht hat.

Der Firma Medtronic GmbH Deutschland möchte ich für die finanzielle Unterstützung danken. Mein besonderer Dank gilt auch Dr. rer. nat. habil. Thomas, Wissenschaftlicher Leiter des Geschäftsbereiches Diabetes der Medtronic GmbH, für die wertvolle Unterstützung. Seine wegweisenden und kreativen Ideen haben wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen.

Für die aufmerksame sprachliche Überprüfung des Textes danke ich Frau Margarita Georgiou.

Den größten Dank schulde ich meinem Mann Dr. med. Georgios Charitoudis. Bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit gewährte er mir jederzeit außerordentlich sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung. Er hat immer Verständnis gehabt, mich liebevoll unterstützt und stets motiviert meine Dissertation zu vollenden.

Insbesondere möchte ich mich bei meiner Familie dafür bedanken, dass sie mir immer beistehen.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum 26.11.1979
Geburtsort Korfu, Griechenland

AUSBILDUNG

01/2014 Anerkennung als Diabetologe Deutsche Diabetes Gesellschaft
12/2013 Zusatzbezeichnung Pädiatrische Diabetologie der ÄKN
06/2012 Facharzttitle für Kinder- und Jugendmedizin bei der ÄKN
02/2011 Beginn der Promotionsarbeit
05/2006 Erteilung der Approbation als Ärztin in Berlin
09/1997 – 10/2003 Medizinstudium an der Aristotelion Universität, Thessaloniki, Griechenland
1994 - 1997 Abschluss des Lyzeums Korfu, Griechenland

BERUFLICHE TÄTIGKEITEN

06/2012 bis dato Fachärztin im Diabetes-Zentrum im Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult in Hannover, Akademisches Lehrkrankenhaus der MHH
09/2011- 06/2012 Assistenzärztin im Diabetes-Zentrum im Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover
02/2009- 08/2011 Assistenzärztin im Kinderkrankenhaus Auf der Bult, Hannover
03/2007- 01/2009 Assistenzärztin in Kinderklinik Kreiskrankenhaus Hameln, Akademisches Lehrkrankenhaus der MHH
07/2004- 12/2005 Assistenzärztin im städtischen Versorgungszentrum, Korfu
04/2004- 07/2004 Assistenzärztin in den Abteilungen für Innere Medizin, Chirurgie, Kardiologie, städtisches Krankenhaus Korfu

HOSPITATIONEN

04.03.2013-08.03.2013 Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche an den DRK Kliniken Berlin, Westend, zertifiziertes Zentrum der Deutschen Diabetes Gesellschaft
11.02.2013- 15.02.2013 Diabetes-Zentrum Hannover Nord, zertifiziertes Zentrum der Deutschen Diabetes Gesellschaft
04.11.2013-07.11.2013 Institute for Endocrinology and Diabetes, National Center for Childhood Diabetes, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva, im Rahmen des Projekts „artificial Pancreas“
01.05.2006- 31.10.2006 Klinik für Allgemein-Pädiatrie, Charité, Universitätsmedizin Berlin

Erklärung

Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nrn. 6 und 7

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie unter Alltagsbedingungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Prospektive Analyse der aktuellen Therapie, Ermittlung von möglichen Defiziten bei der Anwendung und Entwicklung von Konzepten zur besseren Implementierung der Daten in die Therapie“ in der Abteilung für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie des Kinderkrankenhauses auf der Bult, Hannover unter Betreuung von Prof. Dr. med. Th. Danne ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Hannover, den 12.05.2015

Christiana Tsioli