KADIS® CSII-Studie

Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

Monozentrische Anwendungsbeobachtung
Mai 2011 - Oktober 2012

Abschlussbericht

Institut für Diabetes „Gerhardt Katsch“ Karlsburg
Greifswalder Str. 11e
D-17495 Karlsburg

Inhaltsverzeichnis

Durchführende Institutionen der Anwendungsbeobachtung

Liste der Abkürzungen

Hintergrund

Zielstellung

Studiendurchführung

Auswertung und Statistik

Ergebnisse

- Charakteristik der Studienpatienten
- Vergleich der primären und sekundären Bewertungsparameter T=0 vs. T=3 Monate vs. T=6 Monate
- KADIS® CSII-Prototypversion

Schlussfolgerungen

Anlagen

Case Records

Verbale Feasibility-Einschätzung durch das ärztliche Behandlungs-Team des klinischen Beobachtungszentrums

Q-Score

KADIS® Portfolio

Durchführende Institutionen der Anwendungs-beobachtung

Projektleitung:

Institut für Diabetes “Gerhardt Katsch” Karlsburg
Direktor: Dr. Eckhard Salzsieder
Greifswalder Str. 11e
17495 Karlsburg
Tel.: 038355 68440
Fax: 038355 68444
E-mail: salzsied@diabetes-karlsburg.de

Klinisches Studienzentrum:

Klinikum Karlsburg
Klinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Kerner
Tel.: 038355 70137
E-mail: prof.kerner@klinikumkarlsburg.de

Studienarzt: Frau Dipl.-med. Elke Genz

Sponsor:

Medtronic Deutschland GmbH
Earl-Bakken-Platz 1
40670 Meerbusch

Wissenschaftlicher Manager:
Dr. Andreas Thomas
Tel.: 03501 528772
Mobil: 0160 93962980
E-mail: andreas.thomas@medtronic.com

Regionalmanager:
Thomas Kehrein
Tel.: 0 2159 8149370
Fax: 02159 8149110
E-mail: thomas.kehrein@medtronic.com

Liste der Abkürzungen

AUC_{hyper}	Fläche oberhalb des Glukose Zielbereiches (3,9-8,9 mmol/l, [70-160 mg/dl])
AUC_{hypo}	Fläche unterhalb des Glukose Zielbereiches (3,9-8,9 mmol/l, [70-160 mg/dl])
BG	Blutglukose Konzentration
BMI	Body Mass Index
BE	Broteinheiten
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CSII	Continuous Subcutane Insulin Infusion
CONGA	Continuous Overall Net Glycemic Action
DD	Diabetesdauer
GRADE	Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation
HBGI	High Blood Glucose Index
Hyper	Bereich der Hyperglykämie (BG>8,9 mmol/l [160 mg/dl])
Hypo	Bereich der Hypoglykämie (BG<3,9 mmol/l [70 mg/dl])
IDK	Institut für Diabetes “Gerhardt Katsch” Karlsburg
IE	Insulin Einheiten
IE_{basal}	basal verabfolgte Insulin Einheiten
IE_{bolus}	prandial verabfolgte Insulin Einheiten
IE_{Σ}	Insulintagesbedarf
KADIS®	Karlsburger Diabetes Management System
LBGI	Low Blood Glucose Index
MAGE	Mean Amplitude of Glucose Excursion
MBG	Mittlere Blood Glucose Konzentration
MODD	Mean of Daily Differences
p	Level of statistical significance
Range	Max/Min Difference of Glucose Excursion
SD	Standard Deviation
%ZB	prozentualer Anteil der Glukosetagesprofile im Zielbereich

Hintergrund

Um die zweifelsfrei nachgewiesenen Vorteile einer CSII-Therapie in der Betreuungspraxis auch tatsächlich wirksam werden zu lassen, bedarf es insbesondere einer subtilen Einstellung der Basalrate, die den mahlzeitenunabhängigen Insulinbedarf eines Patienten sicherstellt. Da die Insulinansprechbarkeit eines Patienten aber tageszeitlichen Schwankungen unterliegt, die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können, müssen die Basalraten an die jeweiligen Erfordernisse eines jeden Patienten personalisiert angepasst werden. Das erfordert in der Regel eine ausgeprägte Kompetenz und Erfahrung der behandelnden Ärzte bei der Einstellung eines Patienten auf eine CSII. Zudem ist es in der Regel erforderlich, im Rahmen des Einstellungsprozesses einzelne Mahlzeiten wegzulassen (Mahlzeiten-Auslassversuche), was sich zumeist über mehrere Tage hinzieht und neben dem erheblichen Aufwand zudem auch bei den betreffenden Patienten auf wenig Gegenliebe stößt. Mitunter erfolgt daher aus Zeit- und Akzeptanzgründen eine weniger subtile Anpassung, was sich dahingehend auswirken kann, dass die Vorzüge der CSII-Therapie nicht ausreichend zum Tragen kommen.

Auch die zweite wichtige Option, das mahlzeitenbezogene Bolus-Management, bedarf einer patientenspezifischen Anpassung. Hierbei ist von entscheidender Bedeutung, dass der Patient ausreichend Erfahrung darin gewinnt, wie er zu den einzelnen Mahlzeiten die für seine persönliche Stoffwechselsituation richtige Bolusverabfolgung ermittelt. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Ernährungsmöglichkeiten und Nahrungsangebote lassen sich diese Erfahrungswerte während der vergleichsweise kurzen klinischen CSII-Einstellzeit kaum in ausrechendem Maße gewinnen, so dass hier häufig eine Lücke bestehen bleibt, die letztendlich die Erschließung der potenziell vorhandenen Vorteile einer CSII-Therapie erschwert und somit die Erfolgschancen mindert.

Mit der Einführung der CGM-Technologie in die Diabetesbehandlung haben sich weitaus bessere Möglichkeiten für die Beurteilung und Beeinflussung von Glukosetagesprofilen ergeben. Damit ist auch die zielgerichtete Einstellung von Patienten auf eine CSII-Therapie erheblich erleichtert worden. Zweifellos erfordert aber die Interpretation von CGM-Profilen eine gewisse Erfahrung, da aus den gemessenen Glukosetagesprofilen nicht unmittelbar hervorgeht, was z.B. bei dem betreffenden Patienten

therapeutisch vorzugsweise getan werden muss, um zu einer verbesserten Glukosestoffwechselführung zu gelangen.

Mit dem am Karlsburger Diabetesinstitut in mehr als 30-jähriger Forschungstätigkeit entwickelten, personalisierbaren Beratungsprogramm KADIS® steht heute ein weltweit einzigartiges System zur Verfügung, welches prinzipiell geeignet ist, diese komplexen Prozesse der Einstellung eines Patienten auf eine CSII-Therapie nachhaltig zu unterstützen (s.a. Anlage KADIS® Portfolio). Durch die bislang nur mittels des KADIS® Programms möglich gewordene Abbildbarkeit der individuellen Stoffwechselsituation eines einzelnen Patienten auf dem PC in Form seines so genannten persönlichen „Metabolischen Fingerabdrucks“ besitzt KADIS® derzeit national wie auch international ein Alleinstellungsmerkmal.

Zielstellung

Das Ziel der KADIS® CSII-Anwendungsbeobachtungsstudie bestand in der Beantwortung der Frage nach der Effektivität einer mittels KADIS® unterstützten Einstellung auf eine CSII-Therapie bzw. der Optimierung einer CSII-Therapie.

Zur Beantwortung der Frage wurde primär der HbA1c-Wert vor (T=0) sowie 3 (T=3 Mo.) und 6 Monate (T=6 Mo.) nach Beginn der CSII-Therapie bestimmt und verglichen.

Sekundär wurden die CGM-Profile zu Beginn sowie nach 3 und 6 Monaten Laufzeit der CSII-Therapie gemessen und hinsichtlich ihrer Qualität anhand differenter Bewertungsparameter vergleichend evaluiert.

Zudem wurden die mittels KADIS® bestimmten CGM-Basalratenprofile mit den üblicherweise in der Diabetestherapie zur Anwendung kommenden Basalrateneinstellungen verglichen und bewertet.

Eine Einschätzung, ob durch KADIS® eine vereinfachte Einstellung auf eine CSII-Therapie erreichbar war, wurde verbal durch den Studienarzt vorgenommen.

Schließlich erfolgte die pilotartige Entwicklung einer spezifischen CSII-Variante des Beratungsprogramms KADIS® mit interaktivem Online-access und deren erstmalige, prototypische Implementierung auf einem iPAD.

Studiendurchführung

Die KADIS® CSII-Anwendungsbeobachtungsstudie wurde über den Zeitraum von Mai 2011 bis Oktober 2012 in der Klinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen des Klinikums Karlsburg durchgeführt. Insgesamt wurden 12 Patienten in die Studie einbezogen, die zur Einstellung auf eine CSII-Therapie oder zu deren Optimierung an das Klinikum Karlsburg überwiesen worden waren. Eine Randomisierung der Studienpatienten fand nicht statt.

Das gegenüber der ursprünglichen Fassung modifizierte Protokoll zur Studiendurchführung ist in Abbildung 1 zusammengefasst. Die Modifizierung wurde erforderlich, da die Patienten einerseits aus allen Teilen der Bundesrepublik Deutschland nach Karlsburg überwiesen wurden und somit z.T. extrem lange Anfahrtswege hatten und andererseits innerhalb eines Kalenderjahres eine zweite oder dritte kassenfinanzierte Einweisung nicht in Betracht kam. Daher wurde das zweite und dritte CGM am jeweiligen Wohnort der Studienpatienten durch das einschlägig erfahrene, mobile Monitoring Team des Diabetes Service Centers Karlsburg vorgenommen.

Der gesamte Studienablauf umfasste 3 Visiten: Visite 1 erfolgte grundsätzlich im Klinikum Karlsburg. Hier wurden durch das klinische Studienzentrum das 1. CGM durchgeführt und die für die KADIS®-basierte Identifikation der aktuellen Stoffwechselsituation der Studienpatienten (Bestimmung des persönlichen „Metabolischen Fingerabdrucks") erforderliche Daten erfasst und zusammen mit den CGM-Daten an das Diabetes Service Center zur Auswertung und zur Generierung der KADIS®-basierten Vorschläge für die individuellen Basalrateneinstellungen und für die Bolusraten übermittelt. Die Ergebnisse wurden anschließend dem Studienarzt zur Unterstützung der CSII-Einstellung des jeweiligen Studienpatienten zugeleitet. Dem Studienarzt oblag es, ob er die Vorschläge, so wie sie waren zur Anwendung brachte, oder entsprechend seinen Erfahrungen und Kenntnissen über den jeweiligen Patienten modifizierte.

In den Visiten 2 (3 Monate nach Visite 1) und 3 (6 Monate nach Visite 1) wurden am Wohnort des jeweiligen Studienpatienten erneut ein CGM durchgeführt sowie die HbA1c- und BMI-Werte erfasst und zur finalen Auswertung an das Studienzentrum in Karlsburg übermittelt.

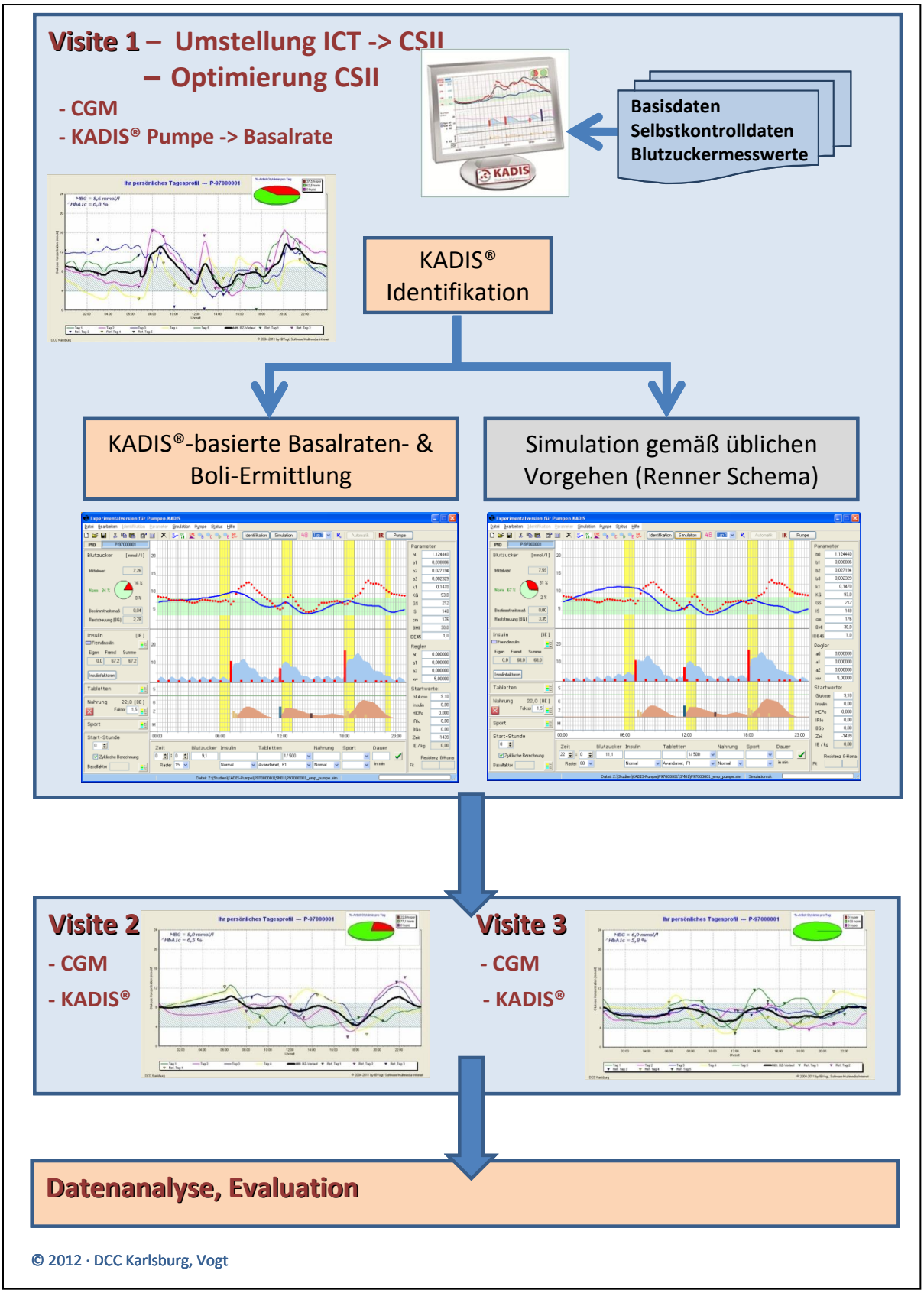
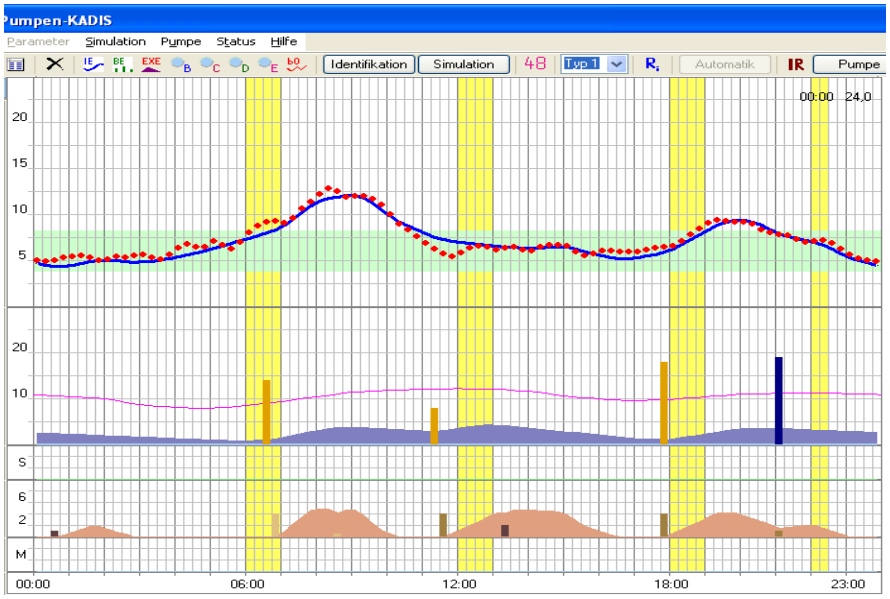


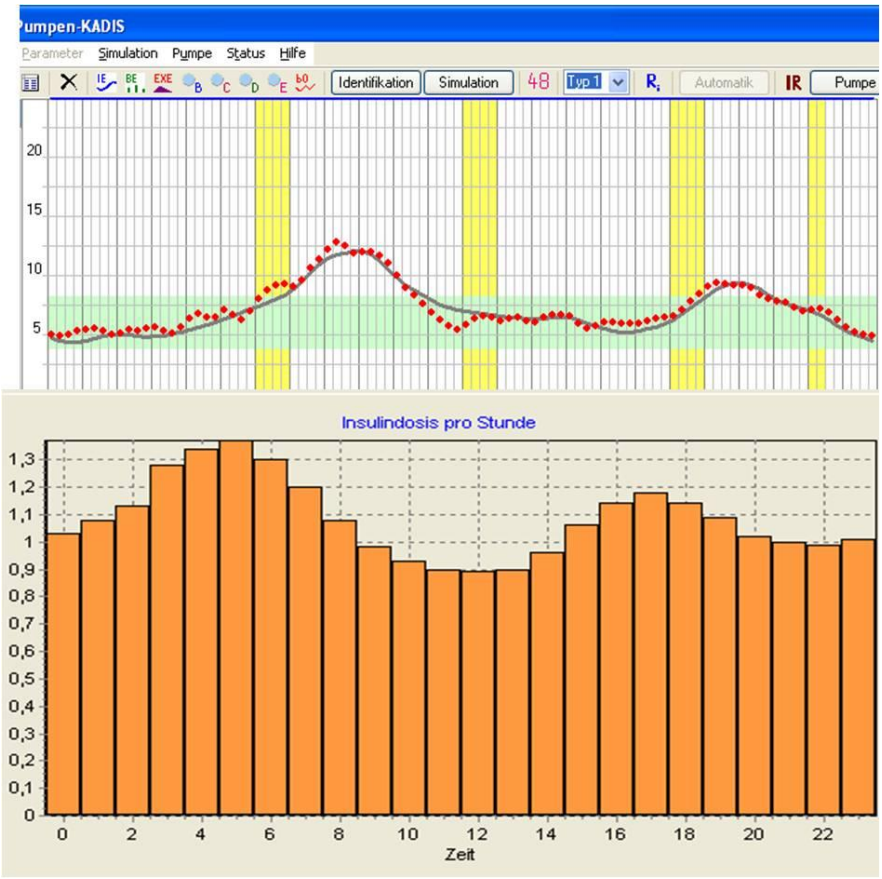
Abbildung 1: **Ablaufplan der KADIS® CSII-Beobachtungsstudie**

Der prinzipielle Ablauf der KADIS®-unterstützten Ermittlung der individuelle Basalratenprofile ist in Abbildung 2 im Überblick dargestellt. Der Ablauf gliederte sich grob in 5 Bearbeitungsschritte. Im 1. Bearbeitungsschritt erfolgte die personalisierte Anpassung des KADIS®-Programms an die individuelle Stoffwechselsituation des jeweiligen Studienpatienten durch Bestimmung seines persönlichen „Metabolischen Fingerabdrucks". Der 2. Bearbeitungsschritt umfasste die KADIS®-basierte Simulation des Wechsels von der Injektionstherapie auf eine CSII, wobei hier insbesondere mittels KADIS® ein individualspezifischer „Insulinpumpenfaktor" („IP-Faktor") mitbestimmt wurde, der die unterschiedliche Insulinwirkkinetik zwischen einer Insulin-Bolusinjektion und einer kontinuierlichen Insulininfusion berücksichtigte. Im 3. Bearbeitungsschritt wurde nunmehr unter simulierten Weglassens aller Nahrungsaufnahmen dasjenige individualspezifische Basalratenprofil simulativ ermittelt, welches in der Lage ist, das Glukosetagesprofil dieses Patienten vollständig in den Zielbereich zu führen. Der 4. Bearbeitungsschritt umfasste schließlich die simulative Wiederhinzunahme der Mahlzeiten und deren Kompensation mittels individuell angepasster Bolusinjektionen, wobei hier insbesondere die mittels KADIS® bestimmten tageszeitlichen Veränderungen der individualspezifischen Insulinsensitivität Berücksichtigung fanden. Im 5. und letzten Bearbeitungsschritt wurden dann anhand des „Renner-Schemas" für die gleichen Patienten retrospektiv diejenigen Basalratenprofile ermittelt, die theoretisch üblicher Weise ohne KADIS®-gestützte Beratung zur Anwendung gekommen wären und mit denen aus der KADIS®-basierten Simulationsstrategie resultierenden hinsichtlich der ermittelten Basalratentagesdosierungen und der Basalratenprofile verglichen.

1. Ausgangslage mit KADIS®-basierter Bestimmung des personalisierten „Metabolischen Fingerabdrucks“

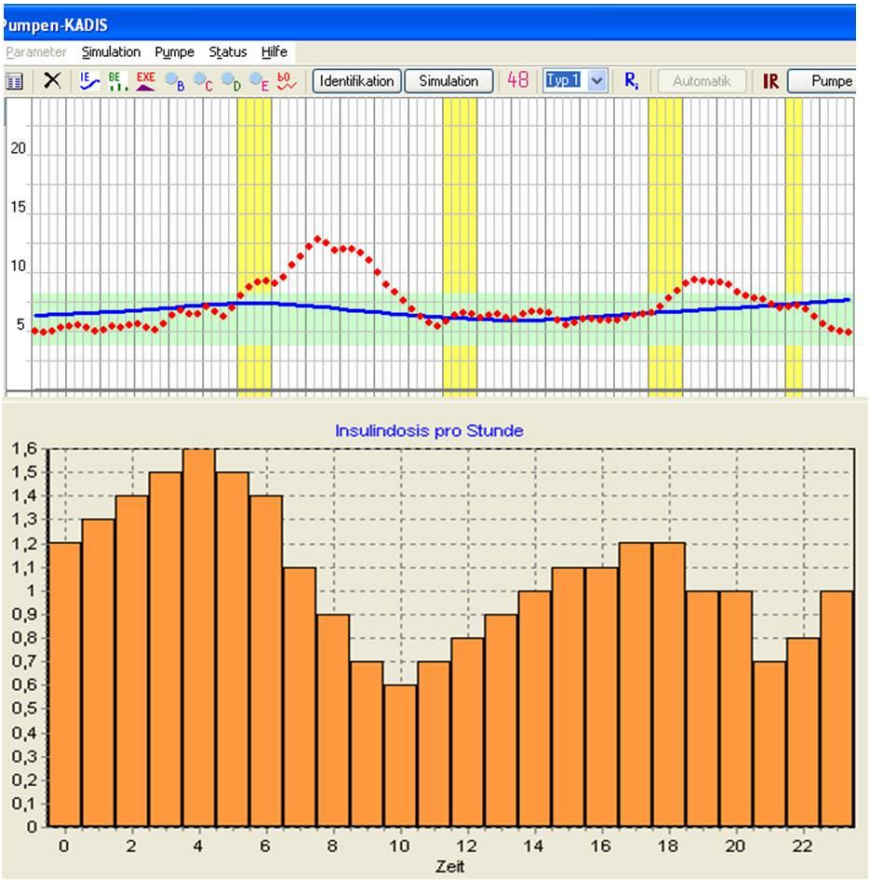


2. Ausgangslage, wobei die Injektionstherapie mittels KADIS®-basierter Simulationsstrategie in eine CSII-Therapie überführt wurde



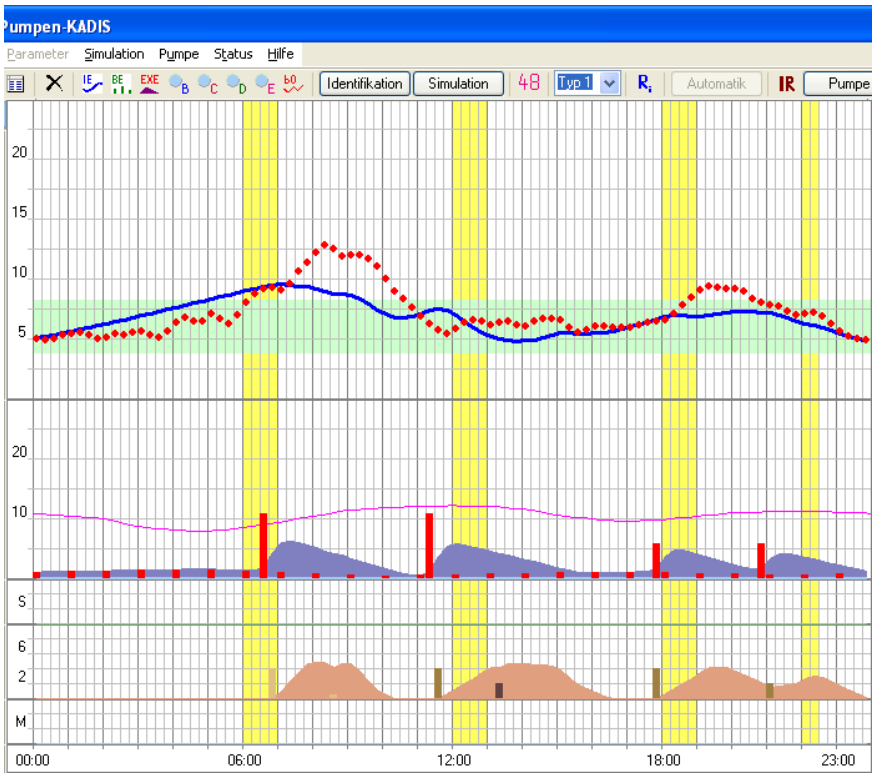
26 IE

3. Mittels interaktiver KADIS® Simulation unter Weglassen der Mahlzeiten ermitteltes individuelles Basalratenprofil



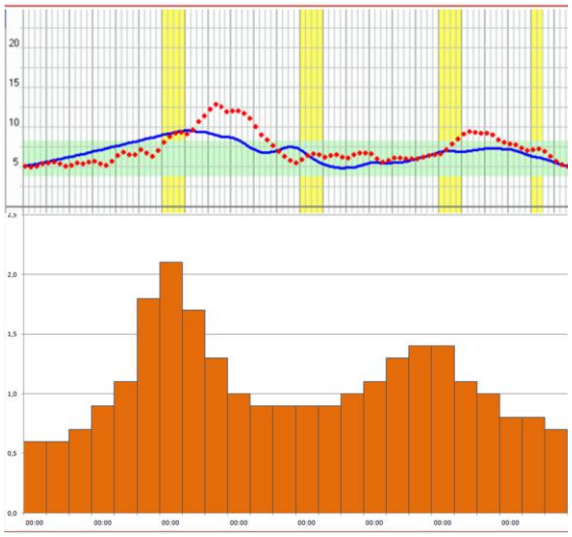
27 IE

4. KADIS®-gestützt ermittelte finale Empfehlung zur individuellen CSII-Einstellung (Basalratenprofil + Mahlzeiten bezogene Bolusinjektionen)



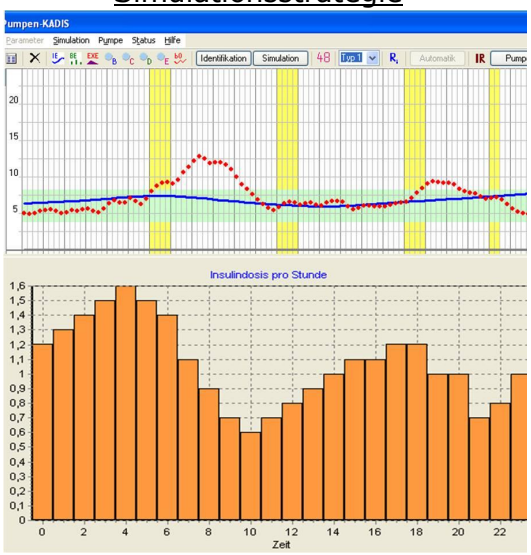
5. Vergleich der Basalratenprofile, die traditionell mittels des „Renner-Schemas“ oder mittels KADIS®-gestützter Simulationsstrategie bestimmt wurden

Traditionell („Renner-Schema“)



26 IE

KADIS®-basierte Simulationsstrategie



27 IE

Abbildung 2: **Beispielhafte Darstellung der KADIS®-unterstützten Bestimmung der individuellen Basal- und Bolusraten eines Patienten bei Umstellung von einer Injektions- auf eine CSII-Therapie**

Auswertung und Statistik

Auswertungen

Bestimmung der Effektivität einer KADIS®-unterstützten CSII-Einstellung

Zur Evaluierung der Effektivität wurden die HbA1c-Werte, die CGM-Profile und der BMI am Beginn der Beobachtungstudie sowie nach 3 und 6 Monaten Laufzeit der Beobachtung gemessen und vergleichend bewertet.

Zur Bewertung der CGM-Profile fand neben den üblichen Bewertungsparametern, wie MBG, SD, Zeitdauer und Fläche im hyperglykämischen Bereich, Zeitdauer und Fläche im hypoglykämischen Bereich, HBGI, LBGI, Range, MAGE, GRADE und CONGA erstmalig der im IDK neu entwickelte Q-Score (s.a. Anlage Q-Score) im Rahmen einer klinischen Studie Anwendung. Im Q-Score werden die Bewertungsparameter MBG, Zeitdauer im hyperglykämischen Bereich, Zeitdauer im hypoglykämischen Bereich, Range und MODD, die zusammengenommen sowohl die Glykämielage als auch die Variabilität der gemessenen CGM-Profile beschreiben zu einem einzigen Bewertungsparameter zusammengeführt, quantifiziert und dann gemäß nachstehendem, objektiven Bewertungsschlüssel vergleichend zu Beginn sowie nach 3 und 6 Monaten automatisiert qualitative beurteilt:

Q-Score	Bewertung
>12,0	unzureichend (Glykämie zumeist außerhalb des Ziel-Bereiches [>80%], sehr hohe Glukosevariabilität)
8,5 – 12,0	schlecht (Glykämie häufig außerhalb des Ziel-Bereiches [50-80%], hohe Glukosevariabilität)
6,0 – 8,5	akzeptabel (Glykämie teilweise außerhalb des Ziel-Bereichs [30-50%], mittlere Glukosevariabilität)
4,0 – 6,0	gut (Glykämie selten außerhalb des Zielbereiches [0-30%], geringe Glukosevariabilität)
<4,0	sehr gut (Glykämie im Zielbereich, äußerst geringe Glukosevariabilität)

Statistik

Die statistischen Auswertungen und Ergebnisbewertungen erfolgten mittels des Statistical Package for the Social Sciences (Version 12.0; SPSS, Chicago, Ill). Ein Unterschied in den Ergebnisparametern wurde als signifikant angesehen, wenn der Signifikanzlevel p einen Wert von <0,05 erreichte.

Ergebnisse

Charakteristik der Studienpatienten

Insgesamt wurden 12 Typ-1-Diabetiker in die Beobachtungsstudie einbezogen (Tabelle 1). 2 Patienten waren nicht bereit oder in der Lage, die Beobachtungstudie gemäß Protokoll zu beenden und schieden daher aus der finalen Auswertung aus.

Pat.-ID	Alter (Jahre]	Geschlecht (w/m)	DD (Jahre)	BMI (kg/m^2)	IE/Tag (IE)	HbA1c (%)	MBG mmol/l [mg/dl]
P-970001	38	m	26	30,0	66	8,0	8,6 [155]
P-970002	25	w	19	29,0	50	8,0	7,1 [128]
P-970003	23	w	14	22,4	41	8,5	6,6 [119]
P-970004	25	w	22	23,5	39	10,3	6,3 [113]
P-970005	61	w	5	27,4	36	7,6	8,5 [153]
P-970006	26	w	19	24,1	61	8,4	7,5 [135]
P-970007	28	w	16	25,5	54	7,5	8,4 [151]
P-970008	36	m	15	25,4	66	8,1	7,6 [137]
P-970009	25	w	13	23,5	60	8,5	7,2 [129]
P-970010	24	m	18	21,5	42	8,7	6,0 [107]
P-970011	40	m	2	22,6	42	7,3	7,8 [140]
P-970012	25	w	19	27,4	64	7,5	8,2 [148]
N=12	**31,3 ±11,1**	**8/4**	**15,7 ±6,7**	**25,2 ±2,7**	**51,8 ±11,4**	**8,2 ±0,8**	**7,5 [135] ±0,9 [±16]**

Tabelle 1: Charakteristik der Studienpatienten

Das Durchschnittsalter der Studienpatienten betrug 31,3 Jahre, wobei der jüngste Studienteilnehmer 24 und der älteste Teilnehmer 61 Jahre alt waren. 8 Patienten waren Frauen und 4 Patienten Männer. Die mittlere Diabetesdauer betrug 15,7 Jahre und überstrich einen Bereich von 2 bis 26 Jahre. Mit einem BMI von 25,2 kg/m^2 lag das Körpergewicht an der oberen Grenze des Normbereiches. Der tägliche Insulinbedarf betrug bei den Studienpatienten 51,8 IE (36 bis 66 IE/Tag). Der mittlere HbA1c Wert lag zu Beginn der Beobachtungsstudie bei 8,2% und der MBG bei 7,5 mmol/l [135 mg/dl].

Vergleich der primären und sekundären Bewertungsparameter T=0 vs. T=3 Monate vs. T=6 Monate

Die Evaluierung der Effektivität einer KADIS® unterstützen Einstellung auf eine CSII-Therapie erfolgte anhand der primären und sekundäre Bewertungsparameter HbA1c, MBG, Q-Score und prozentualer Anteil der Glykämie im Zielbereich (%ZB), die zu Beginn sowie nach 3 und 6 Monaten der Beobachtung erhoben, ausgewertet und verglichen wurden (Tabelle 2).

Der HbA1c-Wert war zu Beginn 8,2% und fiel nach 3 und 6 Monaten auf 7,6% ab. Der MBG stieg zunächst nach 3 Monaten von 7,5 mmol/ [135 mg/dl] auf 8,3 mmol/l [149 mg/dl] an und fiel dann nach 6 Monaten auf 7,3 mmol/l [131 mg/dl] ab.

Der Q-Score und der prozentuale Anteil der Glykämie hatten sich nach 3 und 6 Monaten Laufzeit der Beobachtungstudie signifikant verbessert. Der Score-Wert war von 12,6 (unzureichend) zu Beginn auf 9,7 (schlecht) nach 3 Monaten auf 8,5 (akzeptabel) nach 6 Monaten signifikant abgefallen während der prozentuale Anteil der Glykämie im Zielbereich von 3,9-8,9 mmol/l [70-160 mg/dl] von 72,7% zu Beginn auf 74,5% nach 3 Monaten und 86,0% nach 6 Monaten signifikant angestiegen war. Zudem zeigte sich, dass bei 4 der 10 Studienpatienten die Glykämie vollständig (100%) in den Zielbereich geführt werden konnte, während das zu Beginn der Studie bei keinem der Patienten der Fall war. Diese Ergebnisse weisen bei einer vergleichsweise sehr geringen N-Zahl von 10 auf eine bemerkenswert deutliche Abnahme der Variabilität der Glukose-

tagesprofile bei einer KADIS®-unterstützten Einstellung der Studienpatienten auf eine CSII-Therapie hin.

Die Ergebnisse der KADIS®-basierten Ermittlung der individuellen Basalratenprofile und der Bolusraten im Vergleich zu den traditionell mit Hilfe des „Renner-Schemas" bestimmten sowie zu den tatsächlich von den Patienten zur Anwendung gebrachten Profile und Raten sind in Tabelle 3 und Anlage „Case Records" zusammenfassend dargestellt. Zudem sind in den Darstellungen in der Anlage für jeden Studienpatienten sein persönlicher „Metabolischer Fingerabdruck", die individualspezifische, KADIS®-basierte Empfehlung zur CSII-Einstellung und die gemessenen CGM-Profile zu Beginn sowie nach 3 und 6 Monaten einschließlich deren Bewertung vergleichend dargestellt.

Der im ursprünglichen Studienprotokoll angedachte Wechsel zwischen KADIS®-Gruppe und Vergleichsgruppe nach 3 Monaten Beobachtungszeit konnte aus genannten Gründen so nicht stattfinden. Um dennoch zu einer vergleichenden Einschätzung der mittels KADIS®-basierter Simulationsstrategie ermittelten, individualisierten Basalratenprofile zu gelangen, wurden retrospektiv bei den 12 Studienpatienten anhand der vorliegenden Ausgangsdaten diejenigen Basalratenprofile mittels des „Renner-Schemas" ermittelt, die üblicher Weise ohne KADIS®-unterstützte Beratung mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Anwendung gekommen wären. Anschließend wurden dann diese Basaratenprofile mit denen, die mittels KADIS®-basierter Simulationsstrategie bestimmt wurden sowie mit denjenigen, die dann tatsächlich durch jeden einzelnen Studienpatienten zur Anwendung gebracht wurden, verglichen (Tabelle 3). In der Anlage „Case Records" sind diese Basalratenprofile für jeden der 12 Studienpatienten vergleichend dargestellt, wobei für die anhand des „Renner-Schemas" ermittelten Profile und Basalinsulingesamtdosen der Begriff „konventionell" und für die tatsächlich zur Anwendung gebrachten Profile und Basalinsulindosierungen der Begriff „Ergebnis" gewählt wurden.

	T = 0				T = 3 Monate				T = 6 Monate			
Pat.-ID	**HbA1c** (%)	**MBG** (mmol/l)[mg/dl]	**Q-Score**	**%ZB**	**HbA1c** (%)	**MBG** (mmol/l)[mg/dl]	**Q-Score**	**%ZB**	**HbA1c** (%)	**MBG** (mmol/l)[mg/dl]	**Q-Score**	**%ZB**
P-970001	8,0	8,6 [155]	15,6	62,5	7,6	8,0 [144]	9,4	77,1	7,9	6,9 [124]	5,1	100,0
P-970002	8,0	7,1 [128]	7,7	81,6	7,4	7,6 [137]	9,2	83,3	7,2	8,1 [146]	8,7	90,6
P-970003	8,5	6,6 [119]	9,8	89,9	8,5	8,4 [151]	10,7	71,5	8,5	6,6 [119]	7,4	98,3
P-970004	10,3	6,3 [113]	9,2	96,5	7,3	7,3 [131]	5,8	93,1	7,3	7,5 [135]	5,8	100,0
P-970005	7,6	8,5 [153]	15,1	57,6	7,3	7,9 [142]	9,7	75,0	7,5	9,1 [164]	9,9	52,4
P-970006	8,4	7,5 [135]	13,6	73,6	7,6	8,2 [148]	12,0	52,1	7,8	5,5 [99]	10,3	100,0
P-970007	7,5	8,4 [151]	17,3	76,7	7,5	9,6 [173]	13,2	56,9	7,4	7,8 [141]	9,4	72,2
P-970008	8,1	7,6 [137]	18,2	68,8	7,8	8,0 [143]	7,0	92,7	7,8	5,8 [105]	4,7	100,0
P-970009	8,5	7,2 [129]	7,4	77,8	**Abbruch**							
P-970010	8,7	6,0 [107]	13,3	56,6	8,4	8,4 [151]	7,8	79,8	8,4	7,6 [138]	5,3	83,0
P-970011	7,3	7,8 [140]	14,6	74,7	6,9	10,1 [181]	12,2	34,4	6,9	8,1 [146]	13,5	63,9
P-970012	7,5	8,2 [148]	9,2	55,9	**Abbruch**							
N=12	**8,2** **±0,8**	**7,5 [135]** **±0,9 [±16]**	**12,6** **±3,8**	**72,7** **±13,1**	**7,6** **±0,5**	**8,3 [149]** **±0,9 [±16]**	**9,7[1)]** **±2,4**	**74,5** **±13,8**	**7,6** **±0,5**	**7,3 [131]** **±1,1 [±20]**	**8,0[1)]** **±3,4**	**86,0[1)]** **±17,6**

[1)] $p<0,05$

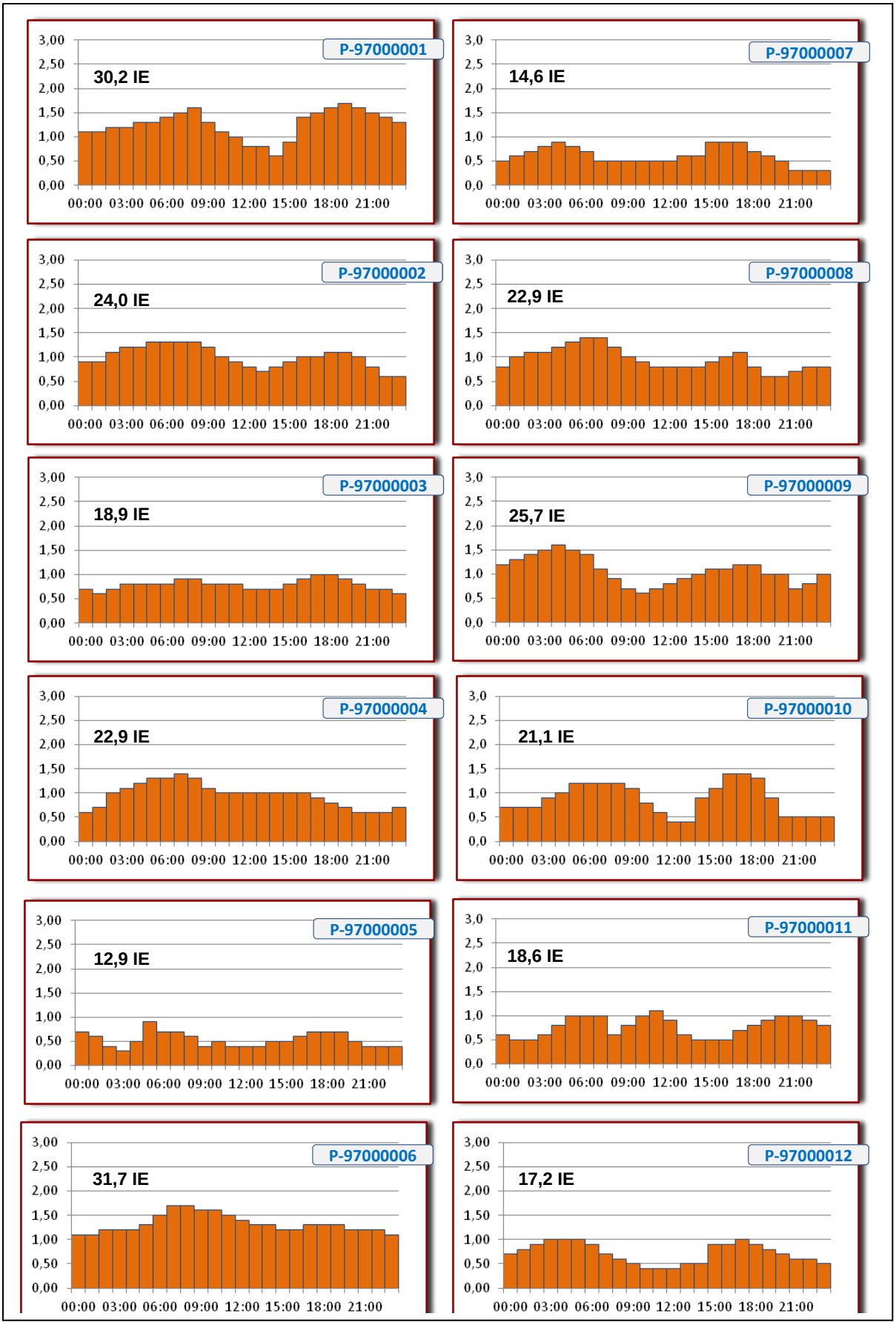
<u>Tabelle 2:</u> Vergleich der primären (HbA1c) und sekundären (Glykämie) Bewertungsparameter am Beginn der Beobachtungsstudie sowie nach 3 und 6 Monaten Laufzeit

	tradi tionell T= 0				KADIS® Empfehlung T= 0				Er gebnis T= 6 Mo.			
Pat.-ID	**IE_{basal}** (IE)	**IE_{bolus}** (IE)	**$IE_{\sum}$** (IE)	**BE** (BE)	**IE_{basal}** (IE)	**IE_{bolus}** (IE)	**$IE_{\sum}$** (IE)	**BE** (BE)	**IE_{basal}** (IE)	**IE_{bolus}** (IE)	**$IE_{\sum}$** (IE)	**BE** (BE)
P-970001	32,0	33,5	65,5	22,0	30,2	35,2	65,4	22,0	25,4	22,0	47,4	18,5
P-970002	26,0	24,8	50,8	18,0	24,0	24,6	48,6	18,0	24,8	33,5	58,3	19,0
P-970003	20,0	20,6	40,6	17,5	18,9	21,0	39,9	20,0	17,7	11,5	29,2	12,0
P-970004	24,0	14,9	38,9	19,0	22,9	15,6	38,5	16,0	23,9	11,0	34,9	12,0
P-970005	14,0	16,2	30,2	14,5	12,9	21,5	34,4	18,0	13,2	14,5	27,7	12,0
P-970006	34,0	14,0	48,0	21,0	31,7	29,3	61,0	21,0	28,3	17,0	45,3	19,0
P-970007	14,0	33,0	47,0	20,0	14,6	39,8	54,4	20,0	15,1	31,0	46,1	21,0
P-970008	26,0	32,0	58,0	18,0	22,9	40,0	62,9	17,5	19,4	15,7	35,1	16,5
P-970009	19,0	40,0	59,0	16,5	25,7	34,0	59,7	16,5	**Abbruch**			
P-970010	28,0	20,0	48,0	19,0	21,1	20,5	41,6	19,0	21,1	27,0	48,1	15,5
P-970011	18,0	20,0	38,0	16,5	18,6	23,6	42,2	18,5	19,8	22,4	42,2	16,0
P-970012	17,5	47,0	64,5	24,0	17,2	47,0	64,2	24,0	**Abbruch**			
N=12	**22,7 ±6,6**	**26,3 ±10,6**	**49,0 ±11,1**	**18,8 ±2,6**	**21,7 ±5,7**	**29,3 ±9,7**	**51,1 ±11,4**	**19,2 ±2,3**	**20,9 ±4,8**	**20,6 ±7,9**	**41,4 ±9,6**	**16,2 ±3,3**

<u>Tabelle 3:</u> **Vergleich der traditionell mit Hilfe des „Renner-Schemas“ und der mittels KADIS®-basierter Simulationsstrategie ermittelten, individuellen Basalratenprofile und Bolusinjektionen am Beginn mit den nach 6 Monaten Laufzeit der Beobachtungsstudie im Ergebnis tatsächlich von den Studienpatienten angewendeten**

Während die KADIS®-basiert ermittelten, individuellen Basalratentagesdosen mit einem mittleren Tagesbedarf von 21,7 IE im Vergleich mit den anhand des „Renner-Schemas“ bestimmten in Höhe von 22,7 IE nach 6 Monaten näher bei den tatsächlich praktisch angewandten in Höhe von 20,9 IE lagen, lagen die mittels KADIS® prognostizierten Bolusraten mit 29,3 IE deutlich über den nach 6 Monaten von den Studienpatienten angewendeten in Höhe von 20,6 IE. Diese Aussage traf prinzipiell auch für die anhand des „Renner-Schemas“ ermittelten Bolusraten in Höhe von 26,3 IE zu. Die Ursache hierfür ist in einer durch die Patienten selbst deutlich verringerten BE-Aufnahme (18,8 vs. 16,2 BE) mit konsekutiv verringerten Bolusraten während des 6-monatigen Beobachtungszeitraumes zu sehen. Während sich die Vorhersage der Basalratenprofile sehr gut mit den erwarteten Ergebnissen in Übereinstimmung befand, führten die reduzierten Bolusraten auch insgesamt zu einem geringeren CSII-Gesamtinsulintagesbedarf in Höhe von 41,1 IE als mittels KADIS® (51,1 IE) bzw. anhand des „Renner-Schemas“ (49,0 IE) zu erwarten gewesen wäre.

Die mittels KADIS® bestimmten, personalisierte Basalratenprofile waren insgesamt durch deutliche individualspezifische Unterschiede, sowohl in den Amplituden und im zeitlichen Verlauf der Profile als auch in der kalkulierten Insulin-Gesamtdosis gekennzeichnet (Abbildung 3). Ein derart deutlicher Unterschied im zeitlichen Verlauf der individuellen Basalratenprofilen wäre mittels des „Renner-Schemas“ nicht zustande gekommen, da hierbei im wesentlichen nur die Amplituden der Basalratenprofile in Relation zur Gesamtbasalratentagesdosis verändert werden (s.a. Anlage „Case-Records“).



<u>Abbildung 3:</u> Mittels KADIS®-basierte Simulationsstrategie bestimmte, individuelle Basalratenprofile

Die Ergebnisse der vergleichenden Bewertung der CGM-Profile unter Verwendung der aus der Literatur bekannten, üblichen Bewertungsparameter am Beginn der Beobachtungsstudie sowie nach 3 und 6 Monaten Laufzeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst. In Übereinstimmung mit der Ergebnissen aus der Evaluierung der CGM-Profile mittels des Q-Scores wurden hinsichtlich der Verbesserungen in der Glukosekontrolle für die Parameter SD, Zeit und Fläche im hypoglykämischen Bereich, LBG, Range, MAGE und CONGA im Ergebnis signifikant Verbesserungen ermittelt. Für alle anderen Bewertungsparameter einschließlich des HbA1c und des BMI konnten tendenzielle Verbesserungen beobachtet werden, die z.T. (HbA1c, MBG) aber die Signifikanzgrenze von 0,05 nur minimal verfehlten.

Parameter	T=0	T=3 Mo.	T=6 Mo.	p
MBG (mmol/l) [mg/dl]	7,5 [135]	8,3 [149]	7,3 [131]	0,065
SD (mmol/l) [mg/dl]	2,8 [50]	2,2 [40]	1,8 [32]	**0,010**
Hyper (h)	6,87	8,22	5,54	0,359
AUChyper	19,50	17,03	12,31	0,166
Hypo (h)	2,87	0,65	1,02	**0,008**
AUChypo	2,35	0,41	0,54	**0,010**
HBGI	2,51	2,59	1,94	0,166
LBGI	1,70	0,42	0,65	**0,011**
Range (mmol/l) [mg/dl]	10,5 [189]	8,6 [155]	6,9 [124]	**0,006**
MAGE(mmol/h) [mg/dl/h]	1,63 [29]	1,09 [20]	0,91[16]	**0,001**
GRADE	7,27	6,89	5,61	0,115
CONGA	4,34	3,63	2,65	**0,007**
HbA1c (%)	8,2	7,6	7,6	0,055
BMI (kg/m^2)	25,2	24,9	24,8	0,801

Tabelle 4: Vergleichende Bewertung der üblichen Ergebnisparameter zu Beginn der Beobachtungsstudie sowie nach 3 und 6 Monaten Laufzeit

KADIS® CSII-Prototypversion

Im Verlauf der Beobachtungsstudie wurde eine speziell auf die Anwendung bei einer CSII-Therapie zugeschnittene Variante des KADIS®-Programms entwickelt und erstmalig prototypisch auf einem iPAD erfolgreich implementiert (Abbildung 4). Mit diesem Ergebnis konnten im Rahmen dieser Beobachtungsstudie entscheidende Voraussetzung für eine nachfolgende Weiterentwicklung und Praxiseinführung des KADIS® CSII-Programms zur effizienten Unterstützung bei der Ermittlung patienten-zentrierter Basalratenprofile bei der Umstellung eines Patienten von einer Insulininjektionstherapie auf eine CSII-Therapie geschaffen werden.

Abbildung 4: KADIS® CSII Prototypversion

Schlussfolgerungen

Die mit der Durchführung der KADIS® CSII-Beobachtungsstudie erzielten Ergebnisse weisen aus, dass mittels des KADIS® Programms grundsätzlich der komplexe Prozess der individualspezifischen Anpassung der Basalraten und der Bolusraten einer anstehenden CSII-Therapie an die individuelle Stoffwechselsituation eines gegebenen Patienten effizient unterstützt werden kann.

Die Umstellung eines Patienten auf eine CSII-Therapie bzw. die Optimierung einer bereits bestehenden CSII-Therapie führt unter Einbeziehung der KADIS®-basierten Empfehlungen zu einer signifikanten Verbesserung der Glukosetagesprofile sowie zu einer tendenziellen Verbesserung der HbA1c-Werte um ca. 0,6% innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten.

Das Risiko für das Auftreten der gefürchteten Hypoglykämien wird durch die KADIS®-unterstützte CSII-Therapie signifikant gesenkt.

Durch den Einsatz von KADIS® können die in der diabetologischen Praxis heute üblichen „Mahlzeiten-Auslassversuche“ weitgehend entfallen bzw. auf ein unbedingt erforderliches Minimum reduziert werden.

Aufgrund der geringen Zahl der Studienpatienten und der Komplexität der CSII-Einstellung, an welchem sowohl die behandelnden Ärzte und ihre Behandlungsteams, die KADIS®-basierte Beratung als auch die Patienten selbst ihren Anteil haben, sowie der grundsätzlich vorhandenen Kombination aus ärztlicher Kompetenz und Erfahrung und der KADIS®-basierten Entscheidungsunterstützung im Behandlungsprozess, ist jedoch eine allgemein gültige, differenzierte Bewertung des tatsächlichen Anteils von KADIS® am verbesserten Outcome im Rahmen dieser Beobachtungsstudie nur bedingt möglich.

Ein über die Outcome-Bewertung hinausgehendes, wesentliches Ergebnis der Studie ist die Entwicklung einer spezifischen CSII-Version des KADIS® Programms und dessen erstmalige, prototypische Implementierung mittels iPAD-Technologie, womit eine entscheidende Voraussetzung für eine Weiterentwicklung des Programms zu einer in der alltäglichen Routine anwendungsfähigen KADIS® CSII-Version geschaffen worden ist.

Abschlussbericht

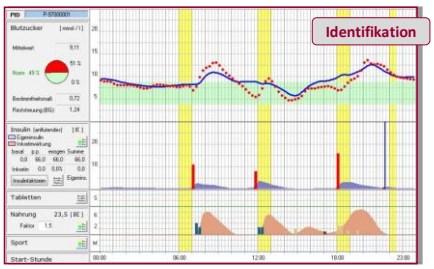
Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

Anlage

Case Records

Diabetes-Typ 1, seit 1986
Männlich, 38 Jahre

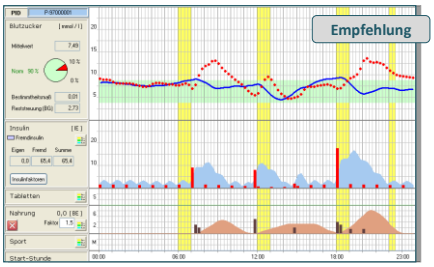
bei Studieneintritt:
HbA1c = 8,0 %
BMI = 30,0 kg/m²
ICT: 65,5 IE/Tag



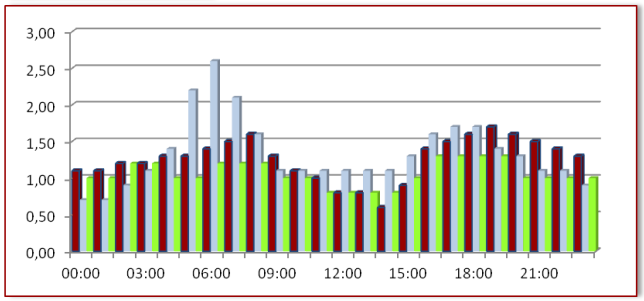
KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

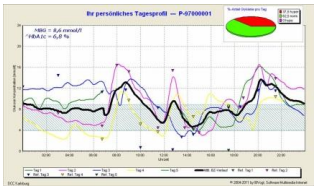
KADIS Diabetes-Management

P-97000001



	Σ Basal-Insulin
KADIS®	30,2
konventionell	32,0
Ergebnis	25,4

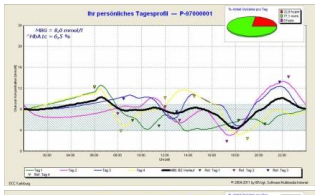




T= 0

HbA1c = 8,0 %
MBG = 8,6 mmol/l
BE: 22
ΣInsulin: 66 IE/Tag

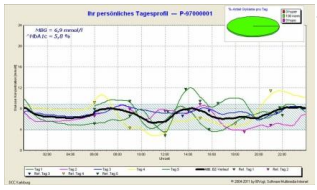
Q-Score: 15,6



T= 3 mo.

HbA1c = 7,6 %
MBG = 8,0 mmol/l
BE: 22
ΣInsulin: 65 IE/Tag

Q-Score: 9,4



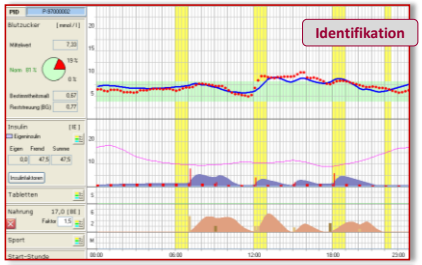
T= 6 mo.

HbA1c = 7,9 %
MBG = 6,9 mmol/l
BE: 18,5
ΣInsulin: 48 IE/Tag

Q-Score: 5,1

Diabetes-Typ 1, seit 1993
Weiblich, 25 Jahre

bei Studieneintritt:
HbA1c = 8,0 %
BMI = 29,0 kg/m²
ICT: 50,8 IE/Tag

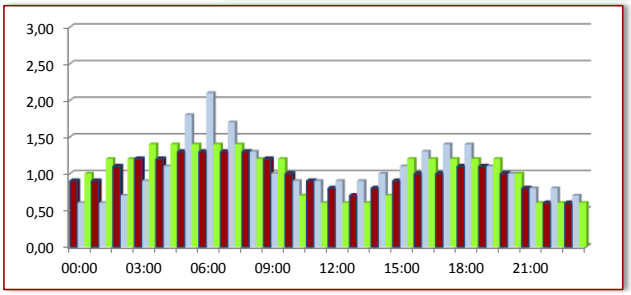


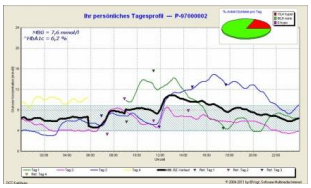
KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

KADIS Diabetes-Management

P-97000002

	Σ Basal-Insulin
KADIS®	24,0
konventionell	26,0
Ergebnis	24,8

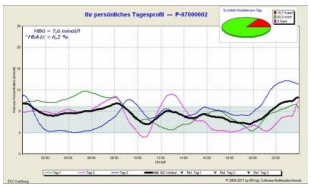




T= 0

HbA1c = 8,0 %
MBG = 7,1 mmol/l
BE: 18
ΣInsulin: 51 IE/Tag

Q-Score: 7,7



T= 3 mo.

HbA1c = 7,4%
MBG = 7,6 mmol/l
BE: 18
ΣInsulin: 49 IE/Tag

Q-Score: 9,2

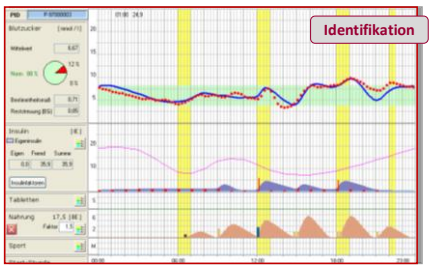
T= 6 mo.

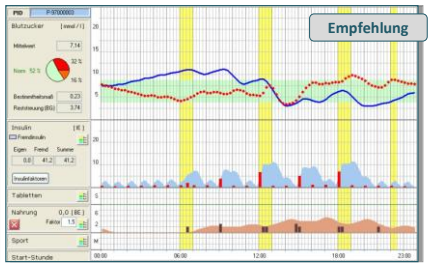
HbA1c = 7,2%
MBG = 8,1 mmol/l
BE: 19
Σ Insulin: 58 IE/Tag

Q-Score: 8,7

Diabetes-Typ 1, seit 1998
Weiblich, 23 Jahre

bei Studieneintritt:
HbA1c = 8,5 %
BMI = 22,4 kg/m²
ICT: 40,6 IE/Tag

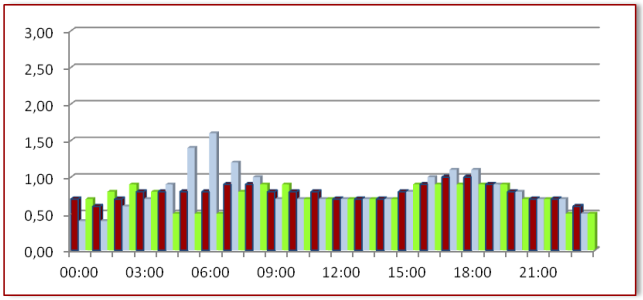


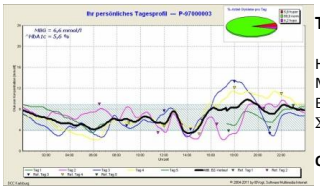


KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe
KADIS Diabetes-Management

P-97000003

		Σ Basal-Insulin
	KADIS®	18,9
	konventionell	20,0
	Ergebnis	17,7

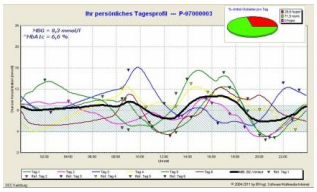




T= 0

HbA1c = 8,5 %
MBG = 6,6 mmol/l
BE: 17,5
Σ Insulin: 41 IE/Tag

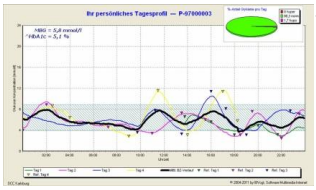
Q-Score: 9,8



T= 3 mo.

HbA1c = 8,5 %
MBG = 8.4 mmol/l
BE: 20
Σ Insulin: 40 IE/Tag

Q-Score: 10,7



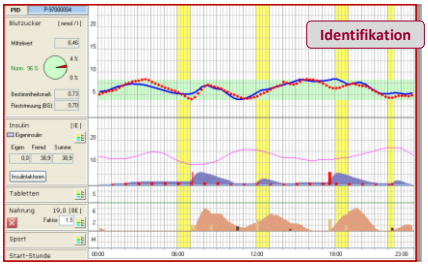
T= 6 mo.

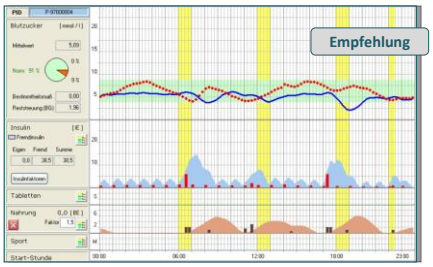
HbA1c = 8,4%
MBG = 5,8 mmol/l
BE: 12
ΣInsulin: 29 IE/Tag

Q-Score: 7,4

Diabetes-Typ 1, seit 1990
Weiblich, 25 Jahre

bei Studieneintritt:
HbA1c = 10,3 %
BMI = 23,5 kg/m²
ICT: 38,9 IE/Tag

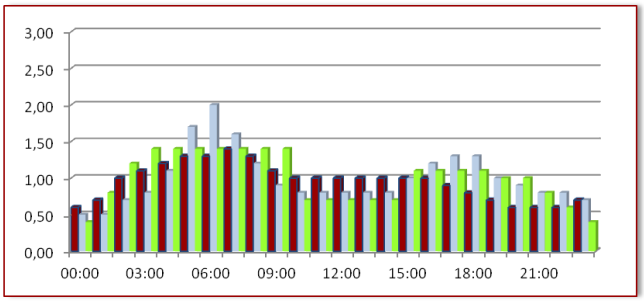


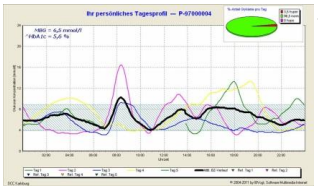


KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe
KADIS Diabetes-Management

P-97000004

		Σ Basal-Insulin
	KADIS®	22,9
	konventionell	24,0
	Ergebnis	23,9

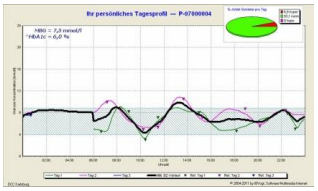




T= 0

HbA1c = 10,3 %
MBG = 6,3 mmol/l
BE: 19
Σ Insulin: 39 IE/Tag

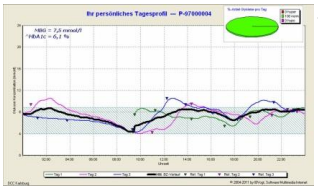
Q-Score: 9,2



T= 3 mo.

HbA1c = 7,3
MBG = 7,3 mmol/l
BE: 19
Σ Insulin: 38 IE/Tag

Q-Score: 5,8



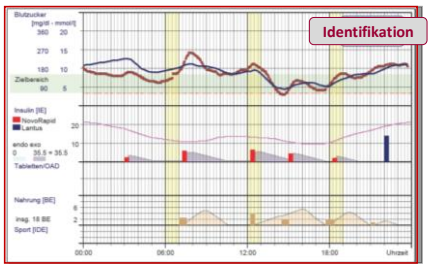
T= 6 mo.

HbA1c = 7,3
MBG = 7,5 mmol/l
Σ Insulin: 35 IE/Tag

Q-Score: 5,8

Diabetes-Typ 1, seit 2007
Weiblich, 61 Jahre

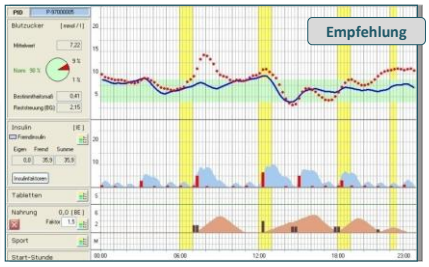
bei Studieneintritt:
HbA1c = 7,6 %
BMI = 27,4 kg/m²
ICT: 30,2 IE/Tag



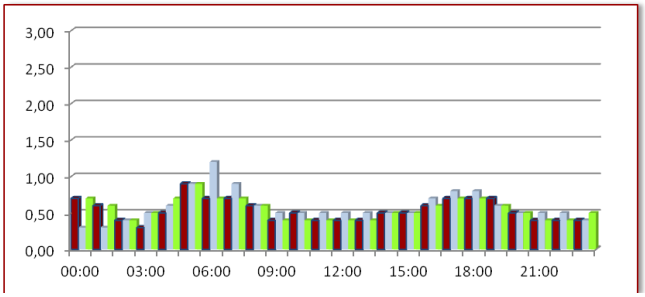
KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

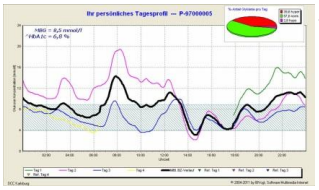
KADIS Diabetes-Management

P-97000005



	Σ Basal-Insulin
KADIS®	12,9
konventionell	14,0
Ergebnis	13,2

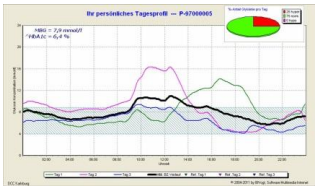




T= 0

HbA1c = 7,6 %
MBG = 8,5 mmol/l
BE: 14
Σ Insulin: 30 IE/Tag

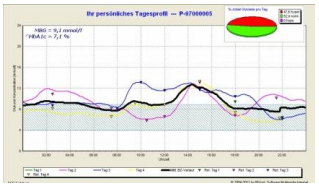
Q-Score: 15,1



T= 3 mo.

HbA1c = 7,3 %
MBG = 7,9 mmol/l
BE: 18
Σ Insulin: 34 IE/Tag

Q-Score: 9,7



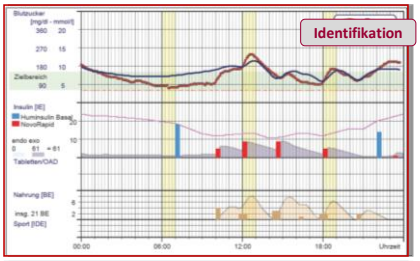
T= 6 mo.

HbA1c = 7,5 %
MBG = 9,1 mmol/l
BE: 12
Σ Insulin: 28 IE/Tag

Q-Score: 9,9

Diabetes-Typ 1, seit 1993
Weiblich, 26 Jahre

bei Studieneintritt:
HbA1c = 8,4 %
BMI = 24,1 kg/m²
ICT: 48,0 IE/Tag

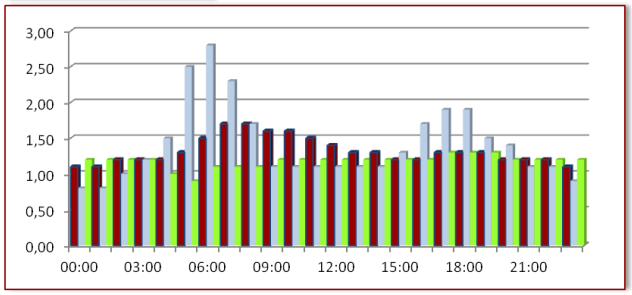


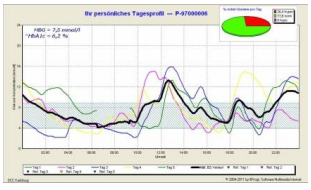
KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

KADIS Diabetes-Management

P-97000006

	Σ Basal-Insulin
KADIS®	31,7
Renner	34,0
Ergebnis	28,3

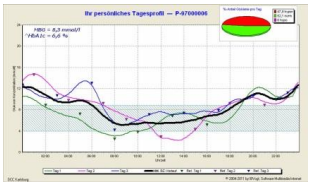




T= 0

HbA1c = 8,4 %
MBG = 7,5mmol/l
BE: 21
ΣInsulin: 48 IE/Tag

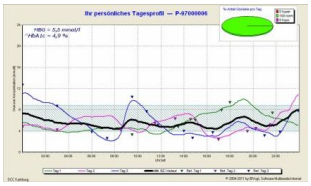
Q-Score: 13,6



T= 3 mo.

HbA1c = 7,6 %
MBG = 8,2 mmol/l
BE: 21
Σ Insulin: 61 IE/Tag

Q-Score: 12,0



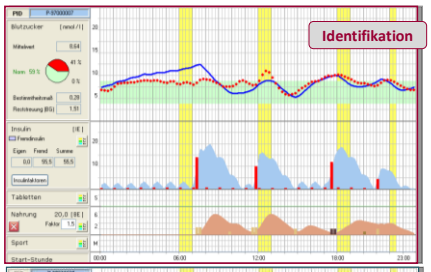
T= 6 mo.

HbA1c = 7,8 %
MBG = 5,5 mmol/l
BE: 19
ΣInsulin: 45 IE/Tag

Q-Score: 10,3

Diabetes-Typ 1, seit 1996
Weiblich, 28 Jahre

bei Studieneintritt:
HbA1c = - %
BMI = 25,5 kg/m²
ICT: 47,0 IE/Tag

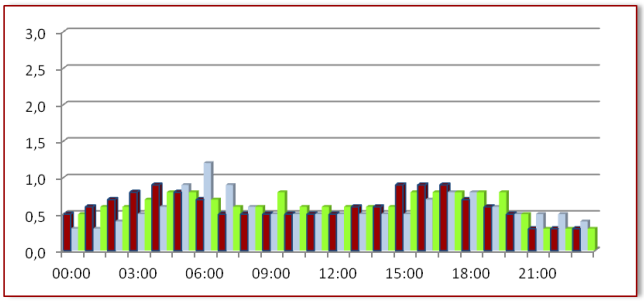


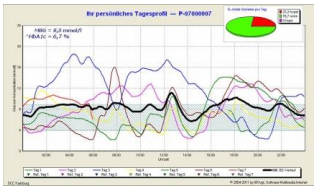
KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

KADIS Diabetes-Management

P-97000007

	Σ Basal-Insulin
KADIS®	14,6
konventionell	14,0
Ergebnis	15,1

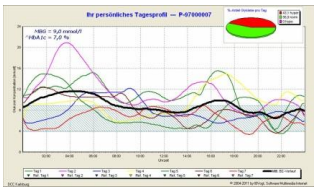




T= 0

HbA1c = 7,5
MBG = 8,4 mmol/l
BE: 20
ΣInsulin: 47 IE/Tag

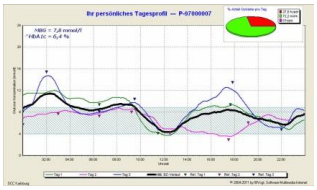
Q-Score: 17,3



T= 3 mo.

HbA1c = 7,5 %
MBG = 9,6 mmol/l
BE: 20
Σ Insulin: 54 IE/Tag

Q-Score: 13,2



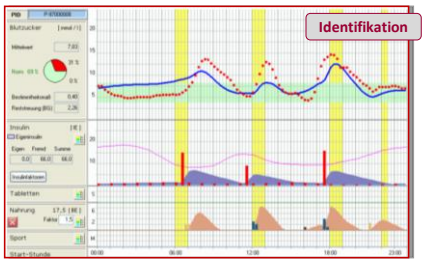
T= 6 mo.

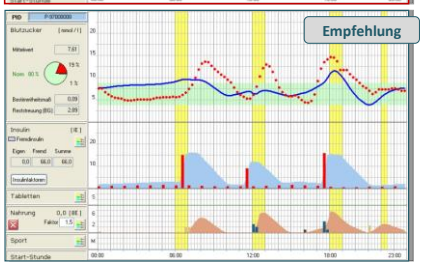
HbA1c = 7,4 %
MBG = 7,8 mmol/l
BE: 21
Σ Insulin: 46 IE/Tag

Q-Score: 9,4

Diabetes-Typ 1, seit 1997
Männlich, 36 Jahre

bei Studieneintritt:
HbA1c = 8,1 %
BMI = 25,4 kg/m²
ICT: 58,0 IE/Tag



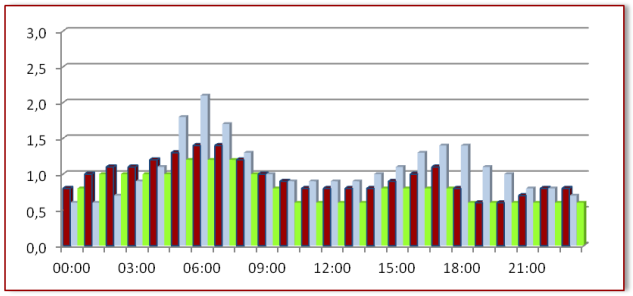


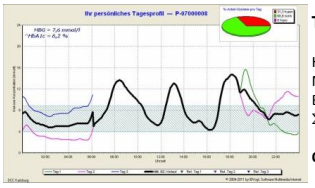
KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

KADIS Diabetes-Management

P-97000008

	Σ Basal-Insulin
KADIS®	22,9
konventionell	26,0
Ergebnis	19,4

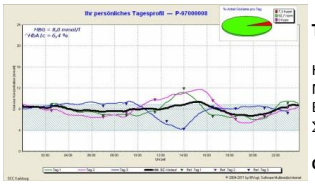




T= 0

HbA1c = 8,1 %
MBG = 7,6 mmol/l
BE: 18
Σ Insulin: 58 IE/Tag

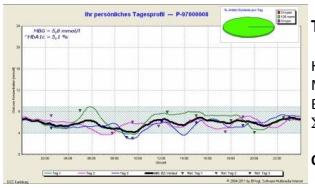
Q-Score: 18,2



T= 3 mo.

HbA1c = 7,8 %
MBG = 8,0 mmol/l
BE: 18
Σ Insulin: 63 IE/Tag

Q-Score: 7,0



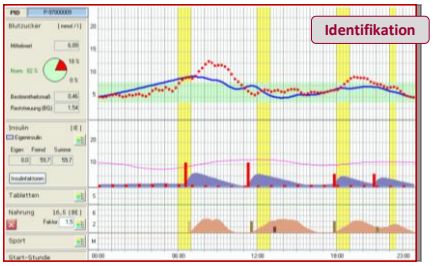
T= 6 mo.

HbA1c = 7,8 %
MBG = 5,8 mmol/l
BE: 16
Σ Insulin: 35 IE/Tag

Q-Score: 4,7

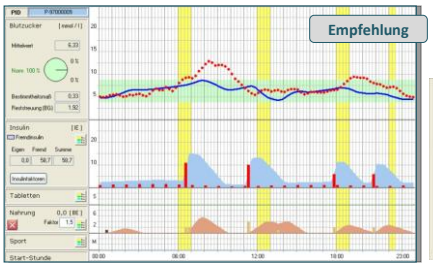
Diabetes-Typ 1, seit 1999
Weiblich, 25 Jahre

bei Studieneintritt:
HbA1c = 8,5 %
BMI = 23,5 kg/m²
ICT: 59,0 IE/Tag



KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe
KADIS Diabetes-Management

P-97000009

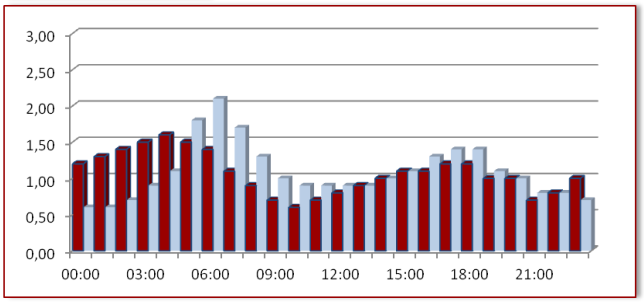


	Σ Basal-Insulin
KADIS®	25,7
konventionell	26,0
Ergebnis	-

T= 0

HbA1c = 8,5 %
MBG = 7,2 mmol/l
BE: 16
Σ Insulin: 59 IE/Tag

Q-Score: 7,4



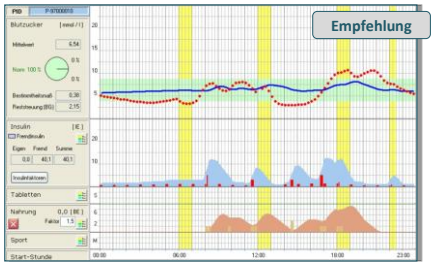
Abbruch

Diabetes-Typ 1, seit 1994
Männlich, 24 Jahre

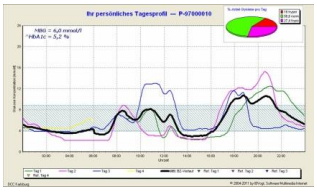
bei Studieneintritt:
HbA1c = 8,7 %
BMI = 21,5 kg/m²
ICT: 48,0 IE/Tag

KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe
KADIS Diabetes-Management

P-97000010



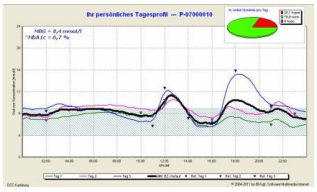
	Σ Basal-Insulin
KADIS®	21,1
konventionell	22,0
Ergebnis	21,1



T= 0

HbA1c = 8,7 %
MBG = 6,0 mmol/l
BE: 19
Σ Insulin: 48 IE/Tag

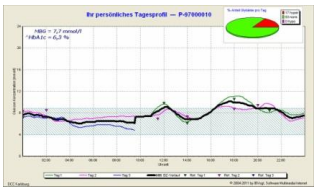
Q-Score: 13,3



T= 3 mo.

HbA1c = 8,4 %
MBG = 8,4 mmol/l
BE: 19
Σ Insulin: 42 IE/Tag

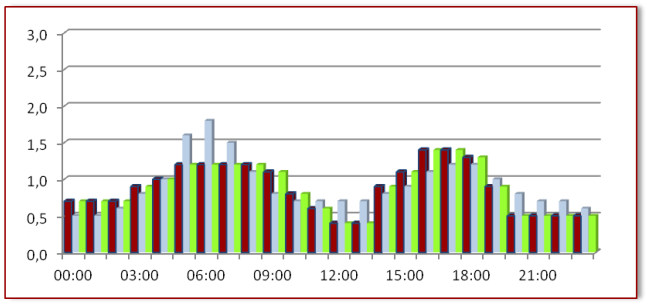
Q-Score: 7,8



T= 6 mo.

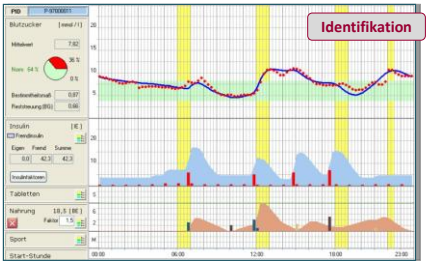
HbA1c = 8,4
MBG = 7,6 mmol/l
BE: 16
Σ Insulin: 48 IE/Tag

Q-Score: 5,3



Diabetes-Typ 1, seit 2010
Männlich, 40 Jahre

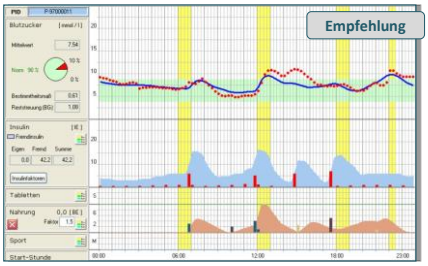
bei Studieneintritt:
HbA1c = 7,3 %
BMI = 22,6 kg/m²
ICT: 38,0 IE/Tag



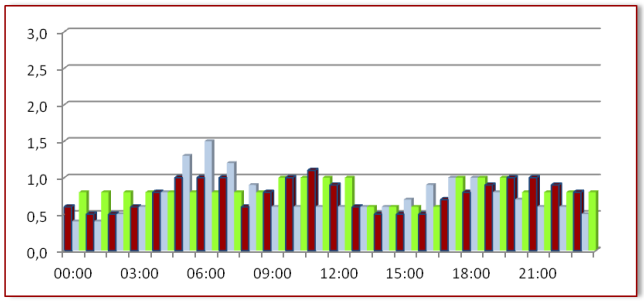
KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

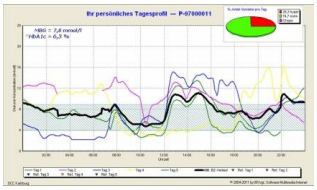
KADIS Diabetes-Management

P-97000011



	Σ Basal-Insulin
KADIS®	18,6
konventionell	18,0
Ergebnis	19,8

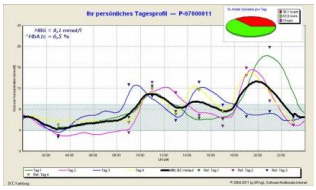




T= 0

HbA1c = 7,3 %
MBG = 7,8 mmol/l
BE: 16
Σ Insulin: 38 IE/Tag

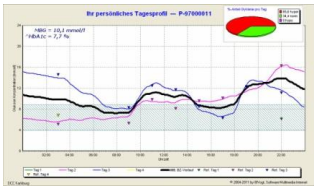
Q-Score: 14,6



T= 3 mo.

HbA1c = 6,9 %
MBG = 10,1 mmol/l
BE: 18
Σ Insulin: 42 IE/Tag

Q-Score: 10,1



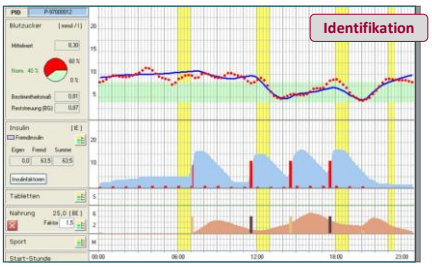
T= 6 mo.

HbA1c = 6,9 %
MBG = 8,1 mmol/l
BE: 16
Σ Insulin: 42 IE/Tag

Q-Score: 13,5

Diabetes-Typ 1, seit 1993
Weiblich, 25 Jahre

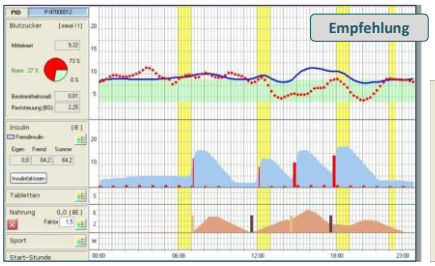
bei Studieneintritt:
HbA1c = 7,5 %
BMI = 27,4 kg/m²
ICT: 64,5 IE/Tag



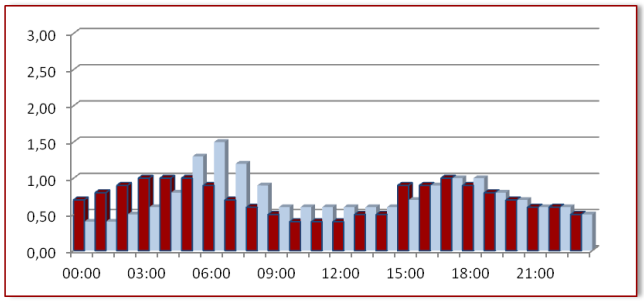
KADIS® Pumpen-Studie
„Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

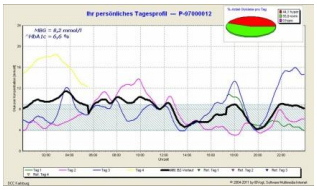
KADIS Diabetes-Management

P-97000012



	Σ Basal-Insulin
KADIS®	17,2
konventionell	18,0
Ergebnis	-





T= 0

HbA1c = 7,5 %
MBG = 8,2 mmol/l
BE: 24
Σ Insulin: 64 IE/Tag

Q-Score: 9,2

Abbruch

Abschlussbericht

Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

Anlage

Verbale Feasibility-Einschätzung durch das ärztliche Behandlungs-Team des klinischen Beobachtungszentrums

Feasibility-Einschätzung

zum Gebrauch des Beratungsprogramms KADIS® bei der klinischen Einstellung von Patienten auf eine CSII-Therapie

Bedingt durch seine hohe Komplexität erfordert die passgenaue Einstellung eines Patienten auf eine CSII-Therapie einerseits viel Erfahrung und andererseits ausgeprägte Kompetenzen in der Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus. Dennoch ist es zuweilen schwierig bei einem gegebenen Patienten während seines vergleichsweise kurzen klinischen Aufenthalts unter Berücksichtigung aller Aspekte dieses komplexen Einstellungsprozesses die für diesen Patienten optimal an seine individuelle Stoffwechselsituation angepasste CSII-Therapie zeitnah aufzufinden und zur Patienten-zentrierten Anwendung zu bringen.

Hier kann eine KADIS®-basierte Entscheidungsunterstützung eine wichtige Hilfeleistung bieten, wenn sie geeignet mit den vorhandenen Kompetenzen des klinischen Behandlungs-Teams kombiniert wird, wie unsere ersten positiven Erfahrungswerte im Rahmen dieser KADIS® CSII-Beobachtungsstudie es deutlich werden lassen.

Für eine dedizierte Beurteilung der Wirksamkeit einer KADIS®-basierten Beratung und Entscheidungsunterstützung bei der individualspezifischen Einstellung von Patienten auf eine CSII-Therapie könnten jedoch noch weiterführende Erfahrungssammlungen und Erkenntnisgewinne mit einem größeren und breiter angelegten Patienten Clientel sehr zweckmäßig sein.

Dipl.-med. Elke Genz
Studienarzt

Abschlussbericht

Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

Anlage

Q-Score

A new and innovative method for objective evaluation of CGM profiles to structure diagnosis and therapy in type 2 diabetes

E. Salzsieder[1,2], P. Heinke[1], L. Vogt[2], P. Augstein[1], C. Rackow[3], R. Vogt[1]

[1]Institute of Diabetes “Gerhardt Katsch” Karlsburg, [2]Diabetes Service Center Karlsburg, [3]Kreiskrankenhaus Wolgast, Germany

Background

Continuous glucose monitoring (CGM) has a high potential to improve significantly diabetes care and management. A variety of parameters has been developed for the analysis of CGM profiles. However, each parameter addresses only a certain aspect for example mean sensor glucose, variability or risk for hypo- and hyperglycaemia. However, an easy, objective and practicable tool to evaluate the quality of measured glucose profiles is missing.

Aim

The aim of our study was therefore to develop an evaluation score (Q-Score) that considers all aspects of CGM profiles and can be applied for a complex and objective analysis.

Materials and Methods

Database

1495 CGM profiles from routine diabetes care which are stored in the Diabetes Service Center Karlsburg

Development of the Q-Score

Measures to assess of quality of CGM profiles were calculated on 3 following days and then averaged:

mean sensor glucose (MSG), standard deviation (SD), **R**ange, **M**ean **A**mplitude of **G**lycaemic **E**xcursions (MAGE[2]), **C**ontinous **O**verall **N**et **G**lycaemic **A**ction 6 h (CONGA[3]), **M**ean **O**f **D**aily **D**ifferences (MODD[3,4]), times and areas outside target range (sensor glucose <3.9 and >8.9 mmol/l) (t-hypo, AUC-hypo, t-hyper, AUC-hyper), Low **B**lood **G**lucose **I**ndex (LBGI[5,6]), High **B**lood **G**lucose **I**ndex (HBGI[5,6]), Glycaemic **R**isk **A**ssessment **D**iabetes **E**quation (GRADE[1])

A **factor analysis** with Principal Component Analysis (PCA) and varimax rotation addressing all quality affecting parameters was performed to identify factors with major impact.
For each factor an easy calculable parameter was selected and the Q-Score developed.
Definition of limits for assessment of the Q-Score was performed by subjective assessment of diabetes specialists (DS).

Verifying of Q-Score

To verify the Q-Score 3 diabetes specialists diagnosed 766 CGM profiles independently and categorised the profile into *very good, good, satisfactory,* fair and poor.
The results were analysed to evaluate the interindividual assessment error and to correlated the Q-Score with parameters describing the quality of metabolic control (e.g. A1c, mean sensor glucose, SD).

Statistics

The strength of dependence between two continuous variables were assessed with Pearson’s correlation coefficient and by ordinal variables with Kendall’s Tau-b correlation.
The assessments of CGM through diabetes specialists is tested by McNemar-Bowker test of symmetry.

Characteristics of Patients

Parameter		Range
N	1495	
Gender (f/m)	477/1018	
Age (years)	65.8 9.1	26 -81
Duration of diabetes (years)	10 (5 – 17)	1 - 51
BMI (kg/m²)	30.9 5.4	18.5 – 55.4
Diabetes type (1/2)	49/1446	
Therapy (Diet/OAD/ OAD+Insulin/Insulin)	119/485/413/478	
CHO intake (BU/d)	11.9 3.2	4 - 33
A1c (%)	7.0 1.0	4.5 – 13.4

Mean SD or Median (Interquartile range); BMI: Body Mass Index; OAD: Oral antidiabetic drugs CHO: carbohydrate; BU: Bred Unit

Literatur

[1] **Hill** NR et al, Diabet Med. 24(2007), 753-8 → GRADE
[2] **Service** FJ et al, Diabetes 19819709; :644-655 → MAGE
[3] **Service** FJ et al, Diabetes Care 3(1980), 58-62 → MODD
[4] **Molnar** GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. Diabetologia. 8(1972), 342–348.
[5] **Kovatchev** BP, Diabetes Care 21(1998), 1870-1875 → LBGI, HBGI
[6] **Kovatchev** BP, Diabetes Care 29(2006), 2433-2438 → LBGI, HBGI
[7] **McDonnell** CM, Diabetes Technol Ther 7(2005), 253-263 → CONGA

Results

Development of the Q-Score

Factor analysis

Parameter	Factor 1	2	3	4
Range	.320	**.905**	.168	.071
SD	.347	**.900**	.202	.101
MAGE	.282	**.897**	.187	.078
CONGA-6h	.326	**.904**	.183	.040
MSG	**.912**	.246	-.287	.064
t-hyper	**.875**	.320	-.158	.083
AUC-hyper	**.910**	.295	-.050	.070
HBGI	**.931**	.300	-.094	.073
GRADE	**.888**	.266	.027	.047
t-hypo	-.113	.180	**.957**	.035
AUC-hypo	-.052	.185	**.961**	.020
LBGI	-.190	.175	**.953**	.028
MODD	.376	**.650**	.151	**.643**

Parameter selection

(Selecting of easy calculable parameters)

Factor 1: Central tendency → mean sensor glucose (MSG)
Factor 1: Hyperglycemia → t-hyper
Factor 2: Variabilyty on one day → range
Factor 3: Hypoglycemia → t-hypo
Factor 4: Variability between days → MODD :

Standardization of parameters

(Costumization of different ranges of values)

$$P_{stand} = (P - \mu_P)/\sigma_P \qquad \mu_P = \sum P_i / N \qquad \sigma_P^2 = \sum (P_i - \mu_P)^2 / N$$

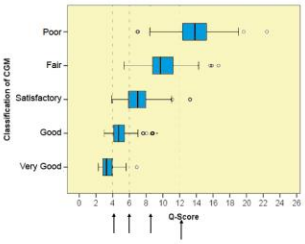
Construction of the Q-Score

(Summation up of all parameters and move in positive range)

$$\text{Q-Score} = 8 + \frac{\text{MSG}-7.8}{1.7} + \frac{\text{Range}-7.5}{2.9} + \frac{\text{t-hypo}-0.6}{1.2} + \frac{\text{t-hyper}-6.2}{5.7} + \frac{\text{MODD}-1.8}{0.9}$$

Classification of the Q-Score

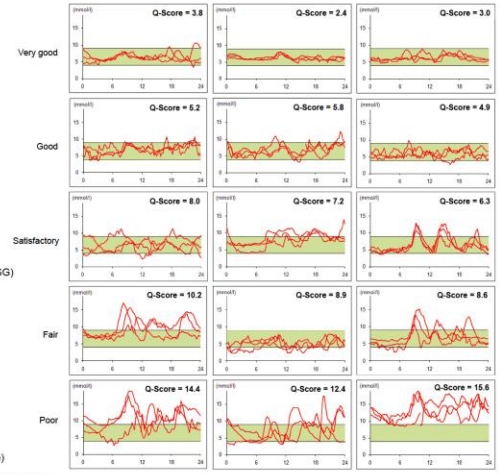
(Assessment of CGM profiles with the Q-Score)
→ The limits were defined according CGM assessments of the DS.



> 12.0	Poor
8.5 – 12.0	Fair
6.0 – 8.5	Satisfactory
4.0 – 6.0	Good
< 4.0	Very Good

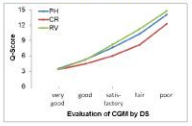
Representative CGM profiles

Typical CGM profiles in relation to the Q-Score



Verifying

Comparison with assessments of diabetes specialists



- The McNemar-Bowker tests of symmetry which checked the symmetry around the diagonal of the table is significant (p<.001), which means that one DS had the tendency to provide a better diagnosis as an other DS.
- The high nonparametric correlation between DS (Kendalls-Tau 0.671, 0.787 and 0.751; p<0.001) indicates an agreement in the assessment of the CGM profiles.
- It exist a high correlation between the Q-Score and assessments of DS (Kendalls-Tau 0.783, 0.695 and 0.786; p<0.001).

Generally applied quality parameters to describe CGM profiles in relation to the Q-Score (n=1495)

Parameter	Q-Score: Very good (n=66)	Good (n=155)	Satisfactory (n=222)	Fair (n=184)	Poor (n=101)
Q-Score	3.3 ± 0.5	5.0 ± 0.6	7.2 ± 0.7	10.0 ± 1.0	14.3 ± 1.9
A1c (%)	6.4 ± 0.7	6.6 ± 0.7	6.9 ± 0.7	7.2 ± 0.9	7.8 ± 1.2
MSG (mmol/l)	6.3 ± 0.5	6.8 ± 0.6	7.4 ± 0.8	8.3 ± 1.2	10.0 ± 2.3
Range (mmol/l)	3.8 ± 0.8	5.3 ± 0.9	7.1 ± 1.3	9.0 ± 1.8	11.7 ± 2.6
SD (mmol/l)	0.8 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.6 ± 0.3	2.1 ± 0.5	2.9 ± 0.8
MAGE (mmol/l)	2.1 ± 0.5	3.1 ± 0.8	4.3 ± 1.0	5.7 ± 1.5	7.6 ± 2.4
t-hypo (min)	0 (0-0)	0 (0-22)	7 (0-55)	11 (0-74)	11 (0-92)
AUC-hypo (mmol•h/l)	0.0 (0-0)	0.0 (0-0.12)	0.03 (0-0.44)	0.07 (0-0.8)	0.08 (0-1.2)
LBGI	0.2 (0.0-0.4)	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.6)	0.2 (0.0-0.8)	0.2 (0.0-1.0)
t-hyper (h)	0.2 (0-0.5)	1.6 (0.9-2.7)	4.7 (3.2-6.6)	9.0 (6-12)	14.2 (10-19)
AUC-hyper (mmol•h/l)	0.0 (0.0-0.2)	1.2 (0.5-2.3)	5.9 (3.7-8.4)	17 (11-24)	46 (29-68)
HBGI	0.2 (0.1-0.3)	0.6 (0.4-0.9)	1.4 (1.0-1.8)	2.7 (1.8-3.6)	5.6 (3.7-7.9)
GRADE	2.1 ± 0.9	3.4 ± 1.1	5.0 ± 1.4	7.6 ± 4.4	12.0 ± 4.1
MODD (mmol/l)	0.8 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.6 ± 0.4	2.2 ± 0.5	3.3 ± 1.0

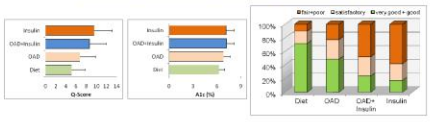
Mean SD or Median (Interquartile range)

The Q-Score is significantly correlated with A1c, mean sensor glucose, range, MODD and times above and below target range.

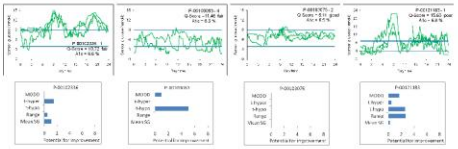
	A1c	MSG	Range	MODD	t-hyper	t-hypo
Q-Score	0.50 **	0.69 **	0.88 **	0.88 **	0.86 **	0.24 **

** p<0.001

Q-Score and A1c in relation to therapeutic measures



CGM curves and potential for improvement as derived from the Q-Score



- Demonstrations of potentials of improvements as indicated by the Q-Score.
- Great differences in quality of CGM curves by comparable A1c values.

Conclusion

The Q-Score combines all essential quality criteria for describing blood glucose profiles in only one parameter.
The Q-Score is independent of subjective opinions and can be used therefore for automatic evaluation of CGM curves.
The Q-Score has the potential to become a practical tool in diagnosis and therapy of type 2 diabetic patients.

Bundesministerium für Bildung und Forschung

Research and development of the Diabetes Health Care Network including KADIS®-based health care services was performed at the Institute of Diabetes “Gerhardt Katsch” Karlsburg supported by the Federal Ministry of Education and Research (FKZ: 03i2700) between 2000 and 2006.

Abschlussbericht

Evaluierung des Programms KADIS® zur Optimierung der Einstellung auf eine Insulinpumpe

Anlage

KADIS® Portfolio