

### CGMS diagnostische und therapeutische Anwendung

Teil 1 Grundlagen, Systeme, Indikationen



Insulinpumpenkurs 2013  
Priv. Doz.Dr. Marietta Stadler,  
King's College London  
Marietta.stadler@kcl.ac.uk



### Diagnostische und therapeutische Anwendung von CGMS

- CGMS Grundlagen
- Vorstellung der in Österreich zur Verfügung stehenden Systeme
- Indikationen

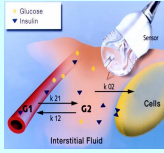


### CGMS- Grundprinzip


Sensor im s.c. Fettgewebe  
Enzym-beschichtet  
Microdialyse  
Iontophorese, optische Methoden

Registriert Glukosekonzentration im Interstitium

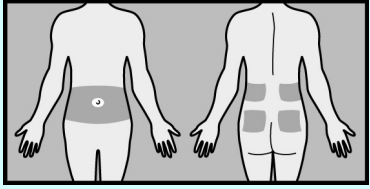
konvertiert in elektrisches Signal  
gespeichert fuer spaetere Analyse  
Übertragung in Echtzeit (real-time)

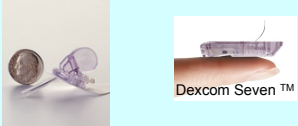


### Sensoren- wo platzieren?

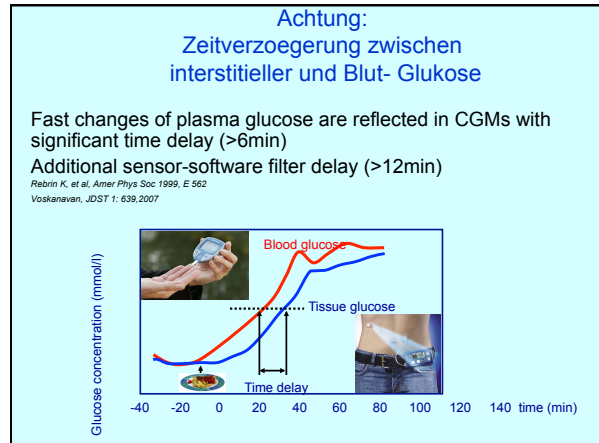
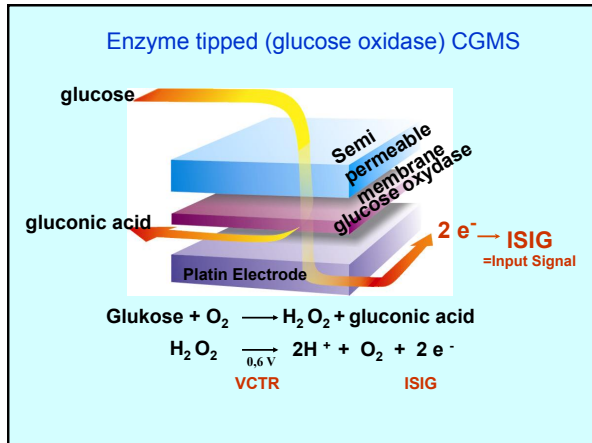


Enlite™





Dexcom Seven™



### Wozu CGMS?

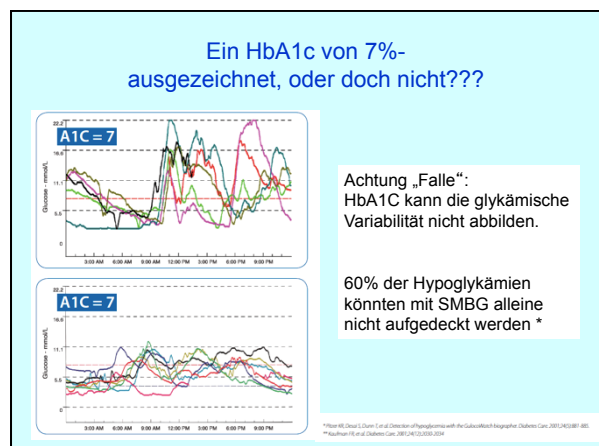
**Kapilläre BZ-Selbstmessungen** zeigen „Momentaufnahmen“

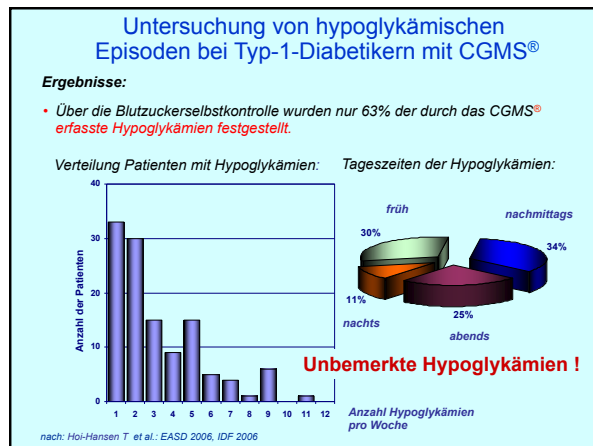
**HbA1c-Werte** als Maß für die durchschnittliche Glykämie der letzten 3 Monate

**Kontinuierliche Glukosemessung** hilft bei der

- Einschätzung der glykämischen Variabilität
- demaskiert unbemerkte Hypoglykämien und postprandiale Glukosespitzen

**Es ist daher sinnvoll alle drei Messmethoden der Glykämischen Kontrolle in der Therapie/Diagnostik einzusetzen!**





### Wie kann welches CGMS-System in Diagnostik und Therapie eingesetzt werden ?

- Unterteilung nach Art der Analyse
- Unterteilung nach Dauer der Anwendung

bzw.

- „Professional“ CGMS–d.h. Auswertung durch den Arzt
- „Personal“ CGMS- Patient kann die gewonnene Information unmittelbar umsetzen (Real-time Systeme)

### CGMS-Systeme

#### Unterteilung nach Art der Analyse

- Diagnostische Anwendung**  
zeitweise (nicht auf Dauer) um spezifische Glukose Exkursionen zu identifizieren  
mit diesem Wissen wird die bestehende Therapie optimiert
- Retrospektive Analyse**  
verblindete kontinuierliche interstitielle Glukosemessung retrospektiv auf Trends hin analysiert
- Real-time Monitoring:**  
kontinuierlich, Anzeige der Werte und Trends auf Display  
Alarme warnen den Patienten bei Über- oder Unterschreiten definierter Werte.

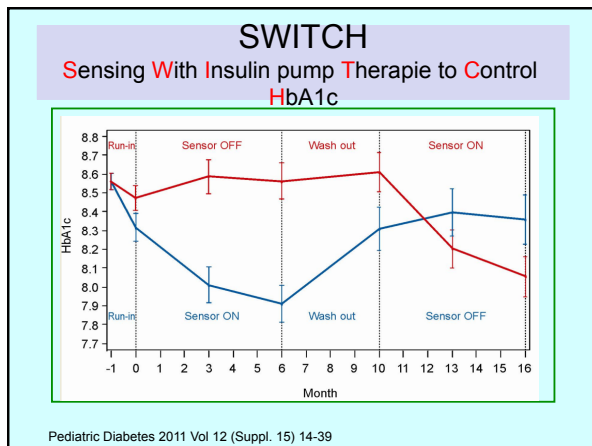
Schütz-Fuhrmann I. et al. ÖDG Positionspapier zur CGMS 2010

### CGM-Systeme



#### Unterteilung nach Dauer der Anwendung

- Intermittierende Anwendung von CGMS:**  
Die Systeme können verblindet, wie auch Real-time, zeitweise zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken eingesetzt werden.
- Kontinuierliche therapeutische Anwendung von CGMS:**  
Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung auf Dauer, welche es dem Anwender erlaubt auf Basis von Trends und Glukosewerten unmittelbare Therapieverbesserungen umzusetzen.

Schütz-Fuhrmann I. et al. ÖDG Positionspapier zur CGMS 2010



### Verblindet vs. Realtime CGMS

Verblindete (professional) CGMS	Echtzeit (personal) CGMS
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Verblindete Messung</b> für diagnostische Zwecke</li> <li>▪ Daten <b>unbeeinflusst</b> von CGMS selbst, da Pat. die aktuellen Meßwerte nicht kennt</li> <li>▪ Glykämische Variabilität</li> <li>▪ <b>Wenig Aufwand</b> für Patient</li> <li>▪ Für T1DM, T2DM und GDM geeignet</li> <li>▪ <b>Retrospektive</b> Analyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Echtzeit-Anzeige</b> der Glukosewerte</li> <li>▪ <b>Trendanzeige und Alarms</b></li> <li>▪ Patient kann unmittelbar auf BZ Werte reagieren</li> <li>▪ In Kombination mit CSII bzw. FIT sinnvoll</li> <li>▪ Erfolg abhängig von <b>Patientenschulung und -motivation</b></li> <li>▪ <b>Kontinuierlich oder intermittierend</b></li> </ul>
 CGMS Gold iPro2 Dexcom	 Guardian Real Time Minimed Paradigm Realtime Minimed Paradigm Veo Dexcom Navigator

### Diagnostische und therapeutische Anwendung von CGMS

- CGMS Grundlagen
- Vorstellung der in Österreich zur Verfügung stehenden Systeme
- Indikationen



### Vorstellung der in Österreich zur Verfügung stehenden Systeme

Firma Medtronic: <u>retrospektiv:</u>  <u>Realtime:</u> <u>Realtime+ Pumpe</u>	<b>iPro®2</b>  <b>Guardian Realtime ®</b>  <b>Minimed Paradigm Realtime ®</b> <b>Minimed Paradigm Veo ®</b>
Firma Nintamed: <u>retrospektiv oder Realtime:</u>	<b>Dexcom Seven®</b>
Firma Menarini: <u>retrospektiv:</u>	<b>GlucoDay®</b>
Abbot (nicht in Oesterreich erhaeltlich)	<b>Freestyle Navigator®</b>



### iPro™2

- iPro2 Rekorder und Glukosesensor (kein Monitor benötigt)
- Für den ärztlichen Gebrauch, retrospektiv
- Für Typ-1 und Typ-2 Patienten
- 7 Tage Aufzeichnung
- Glukosewerte alle 5 min gespeichert
- CareLink iPro™9 webbasierte Auswertung,
- 9 unterstützte Blutzuckermessgeräte
- Kurze Einschulung, da kein Monitor
- 4 Kalibrierungen pro Tag




### Real-Time CGMS-Systeme



- REAL-Time Trend Graphs**  
Show the effect of diet, exercise, medication and lifestyle on glucose levels
- REAL-Time Readings**  
• Help patients take action sooner  
• Up to 288 glucose readings per day... every 5 minutes, 24 hours a day
- REAL-Time Alarms**  
Protect patients by warning of low and high glucose levels
- Wireless Transmitter**  
Small, discreet, and waterproof
- Glucose Sensor**  
Up to 3-day continuous use
- REAL-Time Trend Arrows**  
Point up or down to show the direction and rate of change in glucose levels

### Real-Time CGMS-Systeme


**Guardian-Real-Time®/Paradigm VEO® (Medtronic):** Real Time System - hoch/tief Alarme, low-glucose suspend, Trendinformationen, vorausschauende Funktionen, ein Sensor ist 6 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte alle 5 min

**DexCom SEVEN® (DexCom):** Real Time System - hoch/tief Alarme, Trendinformationen, vorausschauende Funktionen, ein Sensor ist 7 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte alle 5 min

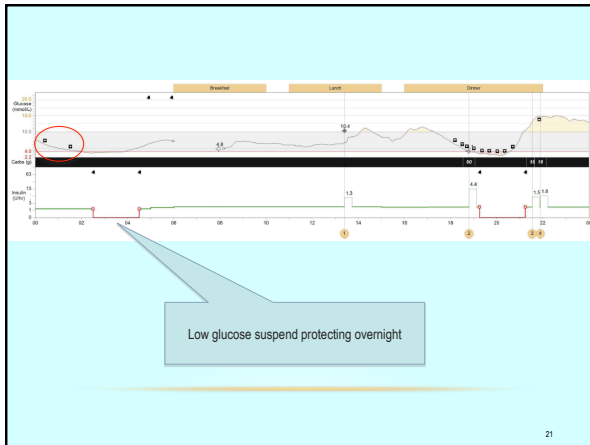
**FreeStyle Navigator® (Abbot):** Real Time System, hoch/tief Alarme, Trendinformationen, ein Sensor ist 5 Tage anwendbar (in Österreich nicht verfügbar), Anzeige interstitieller Glukosewerte jede Minute

### MiniMed Paradigm® VEO™/ MiniMed Paradigm® Realtime™

**Insulinpumpe MiniMed Paradigm VEO/Realtime**



- Reservoirfüllstand
- Uhrzeit
- Batteriefüllstand
- Aktueller Gewebsglukosewert
- 3-, 6-, 12- oder 24-Stunden-Grafik Gewebsglukose
- Trendpfeile bei Abfall/Anstieg der Gewebsglukose
- MiniLink™ REAL-Time Transmitter & Glukosesensor Sof-sensor™



### MiniMed Paradigm® VEO™ / MiniMed Paradigm® Realtime™ Trendpfeile im Display

Trendpfeile		
Ein Pfeil	↑ nach oben oder nach unten ↓	Der Glukosespiegel ist in den letzten 20 Minuten um 20–40 mg/dl (1.2 – 2.2 mmol/l) angestiegen oder abgefallen (d.h. pro Minute um 1 – 2 mg/dl oder 0.05 – 0.11 mmol/l)
Zwei Pfeile	↑↑ Nach oben oder Nach unten ↓↓	Der Glukosespiegel ist in den letzten 20 Minuten um mehr als 40 mg/dl (2.2 mmol/l) angestiegen oder abgefallen (d.h. pro Minute um mehr als 2 mg/dl oder 0.11 mmol/l)

### MiniMed Paradigm® VEO™ / MiniMed Paradigm® Realtime™ Glukoseverlauf der letzten Stunden

### Dexcom SEVEN® PLUS:

- Messung der Glukose in der interstitiellen Gewebeflüssigkeit
- Glukoseoxidase
- Funkübertragung der Werte vom Sensor zum Empfänger
- Erstkalibrierung nach 2 Stunden (2 Werte)
- Kalibrierungen alle 12 Stunden

\*1 Uptake S.I. Hick GP. Nature. 1967. (214) 986-988.

### Dexcom SEVEN® PLUS

Glukoseverlauf der letzten Stunden

160 159 359 69 129 249

1-Stunden-Gewebezucker-trendgraph 3-Stunden-Gewebezucker-trendgraph 6-Stunden-Gewebezucker-trendgraph 12-Stunden-Gewebezucker-trendgraph 24-Stunden-Gewebezucker-trendgraph

Gewebezucker  
Kurve + Wert + Trendgeschwindigkeit

SEVEN® PLUS User's Guide, DexCom, 2009 LBL 010004 Rev 8

### Real-Time CGMS-Systeme

Charakteristika	Guardian Real-time	FreeStyle Navigator	Dexcom SEVEN® PLUS
Abbildung			
Messdauer (Zulassung)	bis 6 Tage	bis 5 Tage	bis 7 Tage
Sensordurchmesser	23 Gauge (= 0,6 mm)	22 Gauge (= 0,7 mm)	26 Gauge (= 0,4 mm)
Sensorklänge	12,7 mm	6 mm	12,7 mm
Einführungswinkel	45 Grad	90 Grad	45 Grad
Erster Wert nach	2 Stunden	2 Stunden	2 Stunden
Kalibrierung	2, 8, alle 12 h	1, 2, 10, 24, 72h	2, dann alle 12 h
Kalibrierung bei Zucker-Schwankungen	nein	nein	ja
Neue Werte-Anzeige	alle 5 Minuten Durchschnitt	jede Minute all. Messwert	alle 5 Minuten all. Messwert
Display-Optionen	3, 6, 12, 24 h	2, 4, 6, 12, 24 h	1, 3, 6, 12, 24 h
Transmitergewicht			3g
Lag-time (Durchschnitt)	22 min	?	5 min
Verbindungsmöglichkeit	nein	nein	ja
Download	möglich	möglich	möglich

### Accuracy

Sensor	% MARD
Guardian Real Time	18 ± 6.5%
Freestyle navigator	10.1 ± 4.1%
Dexcom 7+	15.4 ± 4.2%

- ### Calibrieren des CGMS
- Wesentlich fuer die Qualitaet der Daten!
  - Calibrieren, wenn BZ stabil (i.e. keine Trendpfeile) und nicht extrem hoch oder niedrig
  - Wie oft ist Geraet-abhaengig (2-4x/Tag)

### Diagnostische und therapeutische Anwendung von CGMS

- CGMS Grundlagen
- Vorstellung der in Österreich zur Verfügung stehenden Systeme
- Indikationen



### Positionspapier des Insulinpumpenausschusses der OEDG zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGMS – Continuous Glucose Monitoring)

Ingrid Schütz-Fuhrmann, Edith Schober, Birgit Rami, Marietta Stadler, Martin Bischof, Sandra Fortunat, Markus Laimer, Raimund Weitgasser, Rudolf Prager

[http://www.oedg.org/1102\\_positionspapier.html](http://www.oedg.org/1102_positionspapier.html)

### ÖDG Consensus CGMS Diagnostische Anwendung

#### Retrospektiv

- Verdacht auf **nächtliche Hypoglykämien** oder **Hyperglykämien in den frühen Morgenstunden** bei Patienten mit T1DM und T2DM
- **Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung** – insbesondere bei niedrigem HbA1c, ohne dass über Hypoglykämien berichtet wird
- Wenn das HbA1c trotz intensiver Insulintherapie und optimalem Selbstmonitoring nicht abgesenkt werden kann
- In der **Schwangerschaft oder bei geplanter Schwangerschaft**, wenn das HbA1c größer/gleich 6,1 % ist, oder wenn trotz optimierter intensiver Insulintherapie wiederholt Hypoglykämien auftreten

[http://www.oedg.org/1102\\_positionspapier.html](http://www.oedg.org/1102_positionspapier.html)

### ÖDG Consensus CGMS Therapeutische Anwendung

#### CGM kann kontinuierlich angewendet werden

- bei **CSII oder funktioneller Insulintherapie** mit dem Pen, wenn auch **nach Therapieoptimierung** eine HbA1c-Senkung auf Dauer unter 7,5 % (Leitlinien der ÖDG/Version 2009) nicht möglich ist
- bei **schweren und/oder nächtlichen Hypoglykämien**, sowie bei **Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen**
- bei moderaten **Hyperglykämien** in speziellen Situationen z.B. in der **Schwangerschaft**
- bei **Kleinkindern**, welche eine schlechtere Hypoglykämie-Wahrnehmung aufweisen, sehr sensibel auf Nahrung und Bewegung reagieren und sich oft noch nicht artikulieren können

[http://www.oedg.org/1102\\_positionspapier.html](http://www.oedg.org/1102_positionspapier.html)

### ÖDG Consensus CGMS klinische Evidenz für CGMS (1)

- kontinuierlicher Einsatz von CGMS führt bei Erwachsenen unter funktioneller Insulintherapie zu einer **signifikanten HbA1c Senkung**
- HbA1c Senkung** sogar bei Patienten mit einem befriedigenden Ausgangs-HbA1c, **ohne dass es zu einer Zunahme der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien**

[http://www.oedg.org/1102\\_positionspapier.html](http://www.oedg.org/1102_positionspapier.html) (NEJM-JDRF 2008, STAR 3 2010)

## Erste Metaanalysen

**BMJ**

**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**

John C Pickup *professor of diabetes and metabolism*<sup>1</sup>, Suzanne C Freeman *medical statistics student*<sup>1,2</sup>, Alex J Sutton *professor of medical statistics*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diabetes Research Group, Division of Diabetes and Nutritional Sciences, King's College London School of Medicine, Guy's Hospital, London SE1 1UL, UK; <sup>2</sup>Department of Health Sciences, University of Leicester, Leicester, UK; <sup>3</sup>MRC Clinical Trials Unit, London

*J Diabetes Sci Technol*, 2011; Jul 1;5(4):952-65

**Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.**

Gandhi GJ, Kowalska M, Kudva Y, Walsh K, Elamir MB, Sheet M, Coyle C, Goslin M, Murad MS, Erwin PJ, Corcos J, Montori VM, Murad MH. *Division of Endocrinology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida 32224, USA.* [gandhi.gurjan@mayo.edu](mailto:gandhi.gurjan@mayo.edu)

## Metaanalyse RT- CGM

- RCT zwei oder mehr Monate
- Vergleicht Realtime Glucose Monitoring mit Blutzuckerselbstmessung
- Form der Insulinzufuhr in beiden Armen gleich
- Screening der Datenbanken Medline und EMBASE
- Parameter: HbA<sub>1c</sub>, Hypoglykämieraten, AUC und -Zeiten im hypo- und hyperglykämischen Bereich, Sensortragedauer
- In die 6 RTC'S waren eingeschlossen:  
892 Patienten, davon  
449 mit CGM  
443 mit BZM

BMJ, 2011 Jul 7;343:d3905. doi: 10.1136/bmj.d3905.  
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.  
Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ

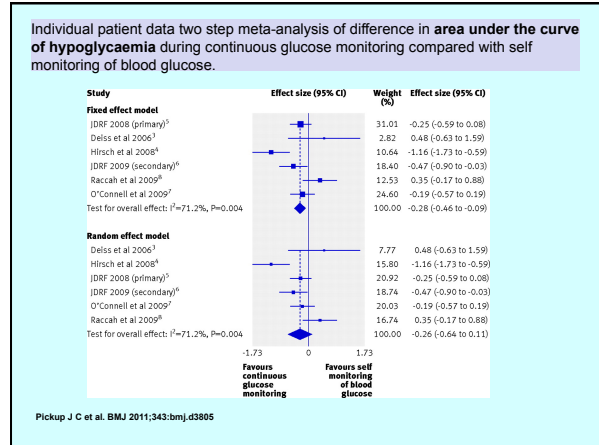
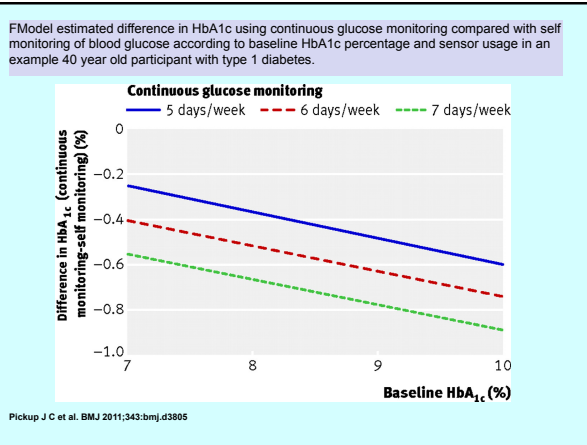
### Two step approach meta-analysis using individual patient data for difference in HbA1c percentage between continuous glucose monitoring and self monitoring of blood glucose using random effects model.

Study	Effect size, random effects (95% CI)	Weight (%)	Effect size, random effects (95% CI)
Deliss et al 2006 <sup>7</sup>	-0.71 (-1.10 to -0.32)	8.36	-0.71 (-1.10 to -0.32)
Hirsch et al 2008 <sup>8</sup>	-0.13 (-0.37 to 0.10)	17.08	-0.13 (-0.37 to 0.10)
JDRF 2008 (primary) <sup>2</sup>	-0.34 (-0.49 to -0.19)	26.73	-0.34 (-0.49 to -0.19)
JDRF 2008 (secondary) <sup>8</sup>	-0.43 (-0.74 to -0.12)	25.57	-0.43 (-0.74 to -0.12)
O'Connell et al 2009 <sup>9</sup>	-0.29 (-0.63 to 0.05)	11.85	-0.29 (-0.63 to 0.05)
Racchah et al 2009 <sup>6</sup>	-0.30 (-0.43 to -0.17)	10.41	-0.30 (-0.43 to -0.17)
Test for overall effect: I <sup>2</sup> =47.2%, P=0.092		100.00	

-1.1      0      1.1  
Favours continuous glucose monitoring      Favours self monitoring of blood glucose

**RT-CGM führt zu einer signifikante HbA1c-Reduktion (0,3 %) verglichen mit der Blutzucker-Selbstmessung**

BMJ, 2011 Jul 7;343:d3905. doi: 10.1136/bmj.d3905.  
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.  
Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ



### Ergebnisse

- Statistisch signifikant mit 0,3 % HbA1c-Reduktion verglichen mit der blutigen Selbstmessung
- 0,27 % in der zweiten Metaanalyse
- Reduktion von Hypoglykämien, in der 2. Metaanalyse keine klare Aussage in Hinblick auf Hypoglykämie-Inzidenz

### ÖDG Consensus CGMS klinische Evidenz für CGMS (2)

- Die Verbesserung der Glykämie hing von der **Tragedauer des Sensors** ab.
- Bei Kindern und Jugendlichen war der Erfolg nicht signifikant, v.a. da die Frequenz der Sensortragedauer geringer war.
- Evidenz zum Nutzen des retrospektiven Einsatzes von CGM in Hinblick auf eine HbA1c Verbesserung besteht zurzeit weder bei Kindern, noch bei Erwachsenen.

[http://www.oedg.org/1102\\_positionspapier.html](http://www.oedg.org/1102_positionspapier.html)  
 (NEJM-JDRF 2008, STAR 3 2010, Diabetologia –ONSET 2010)

### Improves outcomes in pregnancy

**Fig 2 | Mean HbA<sub>1c</sub> levels every four weeks in women receiving standard antenatal care (n=33) or antenatal care plus continuous glucose monitoring (n=38). Vertical lines are standard deviation at each time point.**

**OR for macrosomia reduced to 0.36**

Murphy et al; BMJ 2008

### RT-CGMS/CSII mit Hypoglykämieabschaltung (ASPIRE in home Studie)

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

#### Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia

Richard M. Bergenstal, M.D., David C. Klonoff, M.D., Satish K. Garg, M.D., Bruce W. Bode, M.D., Melissa Meredith, M.D., Robert H. Slover, M.D., Andrew J. Ahmann, M.D., John B. Welsh, M.D., Ph.D., Scott W. Lee, M.D., and Francine R. Kaufman, M.D., for the ASPIRE In-Home Study Group\*

Bergenstal RM et al. Reduction in Hypoglycemia and No Increase in A1C with Threshold-Based Sensor-Augmented Pump (SAP) Insulin Suspension: ASPIRE In-Home. 73th ADA Scientific Session 2013 Chicago, 48LB. Diabetes 2013, 62 (Suppl. 1), Appendix and Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, E t al. . Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. N Engl J Med 2013; 369:224-232

Bergenstal RM et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. N Engl J Med 2013; 369:224-232

### RT-CGMS/CSII MIT HYPOGLYKÄMIEABSCHALTUNG (ASPIRE IN HOME STUDIE)

Multicentre RCT (USA) ueber 3 Monate  
T1DM mit häufigen nächtlichen Hypoglykämien (≥ 2 in run-in-Phase):

SuP plus Hypoglykämieabschaltung

Run-in-Phase (2 Wochen) n=121, Alter: 41,6±12,8 Jahre, Diabetesdauer: 27,1±12,5 Jahre

n = 247

Monat 1 SuP ohne Hypoglykämieabschaltung

Monat 3

-Randomisierung: LGS an/aus  
-Analyse: Rate nächtlicher (22.00-08.00Uhr) Hypoglykämien (≤65 mg/dl, >20min), AUC<sub>Hypo</sub> pro Ereignis, HbA<sub>1c</sub>

Bergenstal RM et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. N Engl J Med 2013; 369:224-232

### RT-CGMS/CSII MIT HYPOGLYKÄMIEABSCHALTUNG (ASPIRE IN HOME STUDIE)

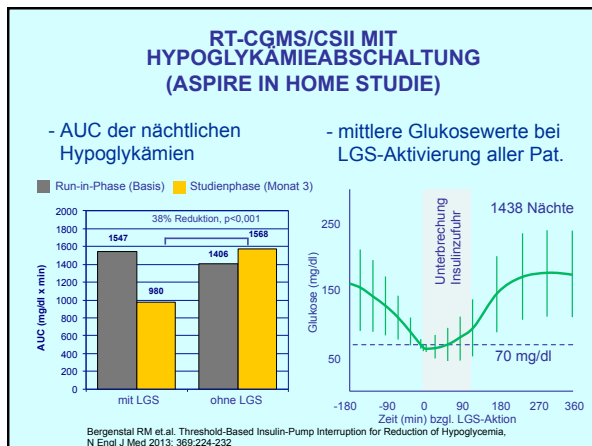
- Hypoglykämieraten (≤ 65 mg/dl (3,6 mmol/l), >20min) pro Patient/Woche

Ereignisse pro Patient/Woche

mit LGS ohne LGS mit LGS ohne LGS

Hypoglykämien nachts Hypoglykämien ganztags

Bergenstal RM et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. N Engl J Med 2013; 369:224-232



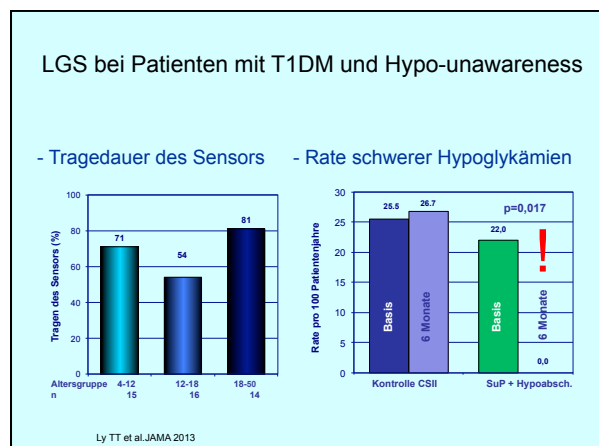
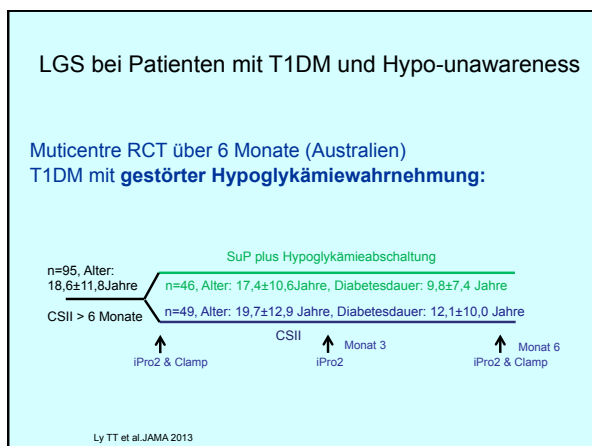
### LGS bei Patienten mit T1DM und Hypo-unawareness

Original Investigation

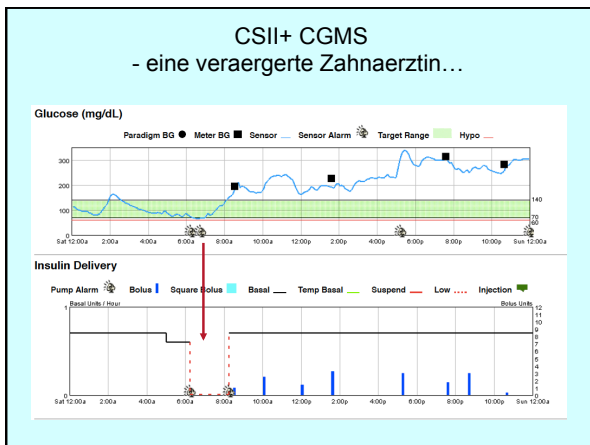
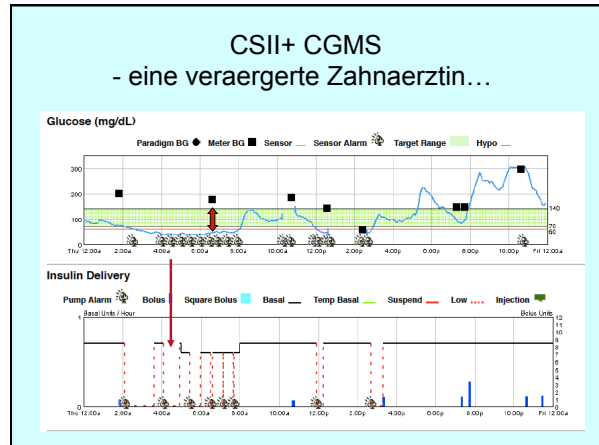
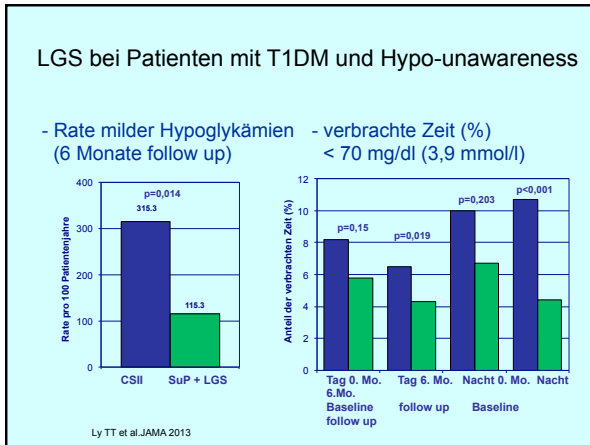
#### Effect of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension vs Standard Insulin Pump Therapy on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes A Randomized Clinical Trial

Trang T. Ly, MBBS, DCH, FRACP; Jennifer A. Nicholas, RN, CDE, MSc (Nursing); Adam Retterath, BSc(Biomed)(Hons); Ee Mun Lim, MBBS, FRCPA, FRACP; Elizabeth A. Davis, MBBS, FRACP, PhD; Timothy W. Jones, MBBS, FRACP, MD

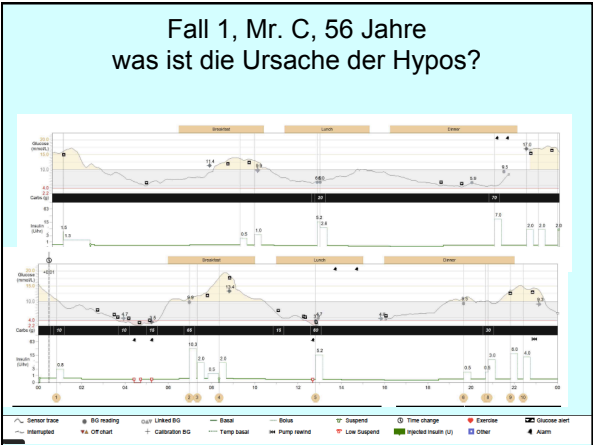
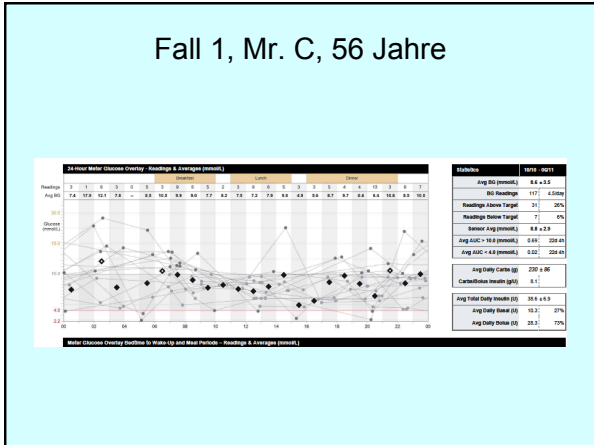
Ly TT et al. JAMA 2013











### Fall 1, Mr. C, 56 Jahre was ist die Ursache der Hypos?

Options	Low	High
Low (mmol/L)	4.0	13.0
High (mmol/L)	4.0	13.0

- Wir haben vergessen die Alarmgrenzen an die Indikation anzupassen!!!!

- ### Alarmgrenzen
- Wesentliches Tool bei der RT-CGMS!
  - "Sicherheitsnetz", besonders bei reduzierter Hypo-Wahrnehmung
  - Beginne mit "lockeren Grenzen", dann erst enger
  - Bedenke dass CGMS um ca 60mg/dl abweichen kann
  - Hypo- Alarmgrenze eher hoch waehlen (80mg/dl)
  - Zunaechst alle "hoch-Alarme" abdrehen!- Alarmermuedung, Ueberforderung

### Predicted- low Alarme

- Ueberlisten der 20-30 min  
Zeitverzögerung zwischen CGMS und BG
- auf 30min setzen
- kapillaere BZ Messung wenn predicted-low Alarm losgeht
- 10g CHO
- weiter beobachten

### Hypobehandlung bei Hypoalarm

- Hypo, oder predicted Hypo Warnung: 15g CHO essen
- nach 10-15 min wieder testen
- CGMS faellt oft weiter ab (time-lag!), daher CGMS alleine nicht gut um Hypo-Behandlung zu monitieren (ueberschiessende Behandlung)
- Option Pumpe abhaengen bei low/predictive low alert (max 1-2 std)

### Trendpfeile bei Mahlzeitenbolus

↑	10% increase
↑↑	20% increase
↓	10% decrease
↓↓	20% decrease

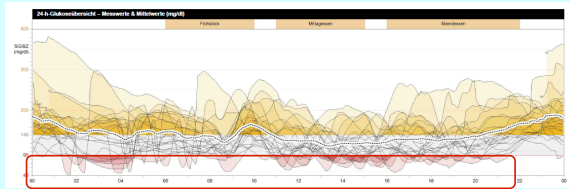
**Fall 2**  
Herr H., geb. 1932



Typ 1 DM seit 1962  
CSII seit 1980 (!)  
HbA1c meist <7%, oft <6%  
Hypounawareness, mehrfach bewußtlose Hypos, seine Frau hat ihn gerettet

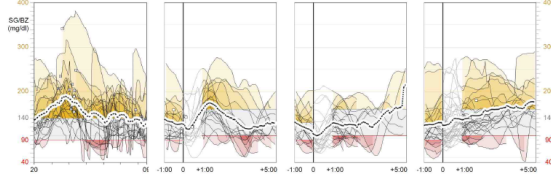
Evaluierung für sensorgestützte CSII,  
Dzt. Kurzfristiger diagnostischer Einsatz von Glukosesensor+ Realtime

**Herr H.**  
Sensordaten 1 Monatsübersicht  
-was fällt sofort auf?

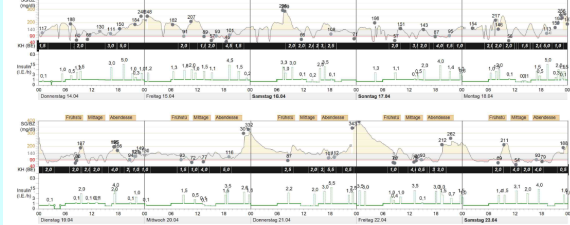


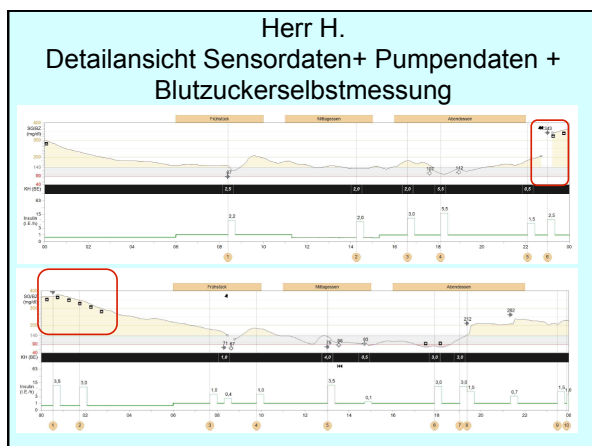
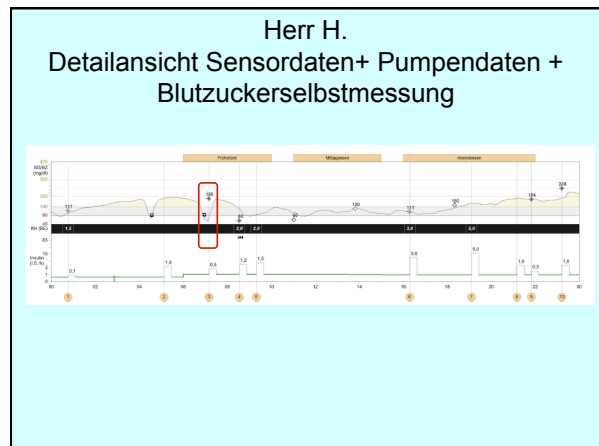
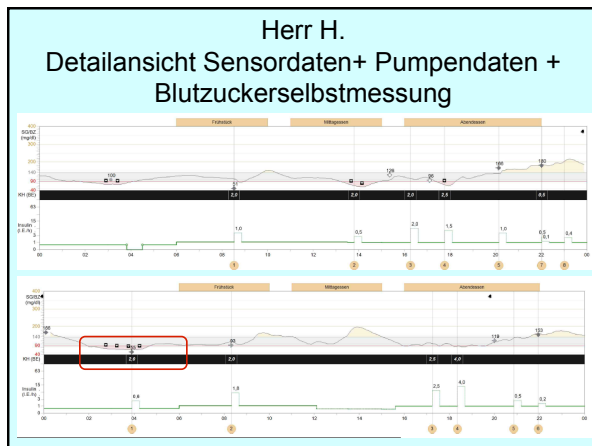
**Herr H.**  
Nachtverlauf, prä/postprandial

Schlafengehen bis Aufwachen	Frühstück: 09:00 - 10:00	Mittagessen: 11:00 - 15:00	Abendessen: 19:00 - 22:00
Schlafengehen: 20:00 - 00:00 Aufwachen: 05:00 - 09:00	Mahlzeiten analysiert: 23	Mahlzeiten analysiert: 30	Mahlzeiten analysiert: 48
	Ø-Wert KH: 2,06E Ø-Wert Insulin: 1,91 E Ø-Wert Insulin/KH: 0,91 E, BE	Ø-Wert KH: 2,06E Ø-Wert Insulin: 0,81 E Ø-Wert Insulin/KH: 0,41 E, BE	Ø-Wert KH: 2,96E Ø-Wert Insulin: 2,91 E Ø-Wert Insulin/KH: 0,91 E, BE



**Herr H.**  
Detailansicht Sensordaten+ Pumpendaten +  
Blutzuckerelbstmessung

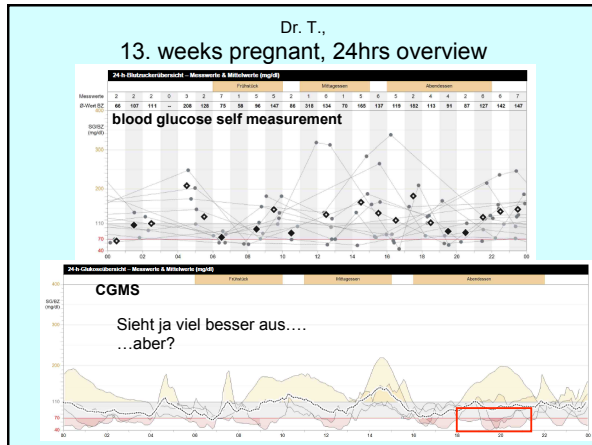




**Herr H.**  
Diagnostische Schlussfolgerungen

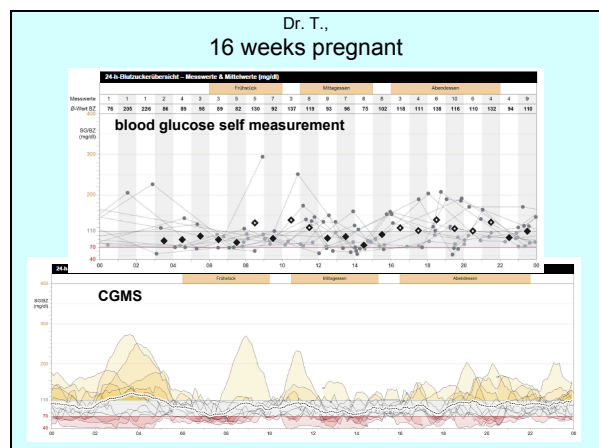
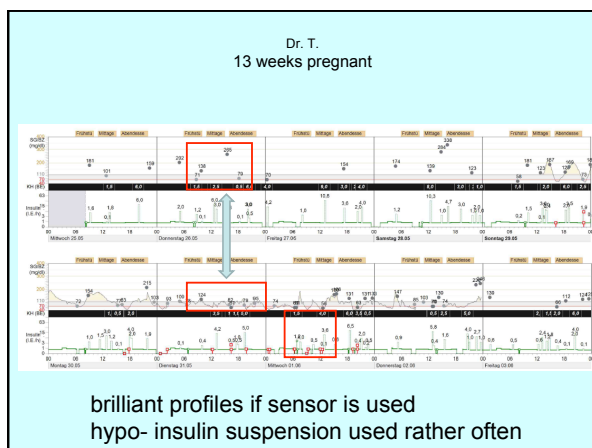
- Viel zu tief
- Nachtverlauf: häufig unbemerkte Hypos
- „weniger ist mehr“, weniger scharf korrigieren, höherer Zielbereich abends
- Hoher Lerneffekt für uns und den Patienten
- Da Herr H. nun nicht mehr von seiner Frau gerettet werden kann, würden wir ihn aufgrund der Sensordaten gerne mit einem VEO-System ausstatten.



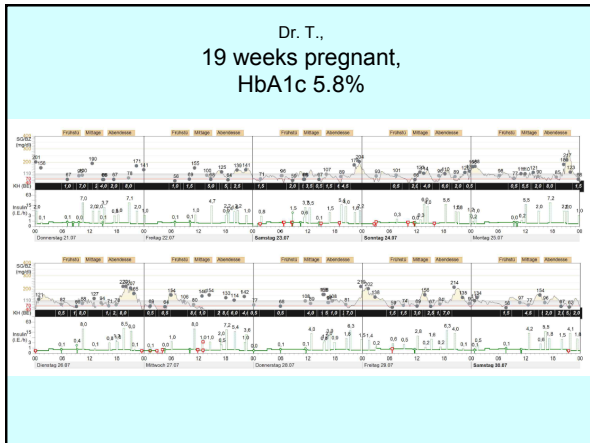


Dr. T.  
13 weeks pregnant  
CGMS often not used  
hidden Hypos???

Datum	Tageszeit	Insulin-Mengen					Pankreas			Ges. Menge Karbonsäure (g)	Ges. Menge Schweiß (l)	Dauer der (letzte) (h:min)
		BC-Messwerte	Trageinsulin (h: min)	Manuelle Dosis	Dosis/Tag (mg)	mit Multi-Dosis	mit Kort-Dosis	Risiko-vorschlag (mg/dl)	Rücklauf			
Freitag 25.08.2011	3				5	2	2	1				0:11
Donnerstag 26.08.2011	5			1	9	6	5	2	1		1	0:24
Freitag 27.08.2011	2			1	5	5	2					0:00
Samstag 28.08.2011	5				6	5	4	3				0:00
Sonntag 29.08.2011	8	11:00			12	7	8	2				0:17
Montag 30.08.2011	6	24:00		2	7	4	3	1	1		1	0:11
Donnerstag 01.09.2011	8	21:10		1	7	4	4	1				1:42
Freitag 02.09.2011	11	24:00		2	12	7	9	5				1:35
Donnerstag 03.09.2011	9	17:10			10	5	7	3				0:17
Freitag 04.09.2011	5			1	11	7	5	4				0:00
Sonntag 06.09.2011	9				13	6	8	5	1		1	0:13
Sonntag 06.09.2011	6				7	5	5	3				0:17
Montag 08.09.2011	6				9	6	5	5				0:17
Donnerstag 07.09.2011	3				3		2					0:17








Fall 1  
Frau P., born 1977

T1DM seit 1984  
HbA1c 6,6-8,0%  
Kinderwunsch

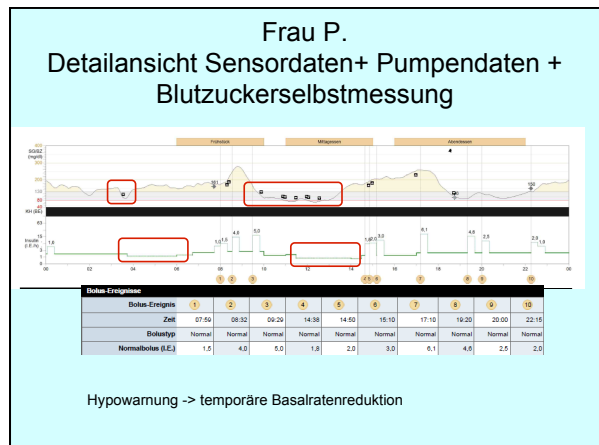
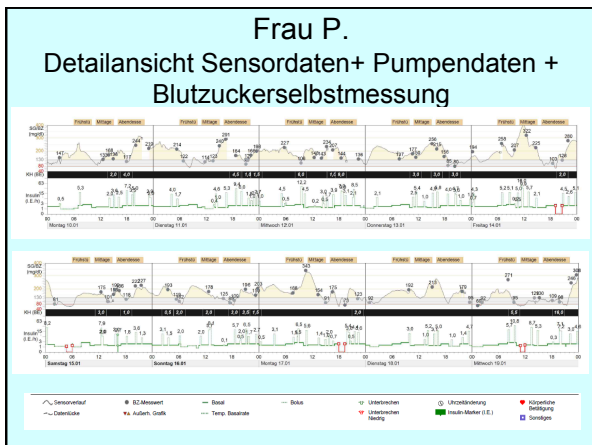
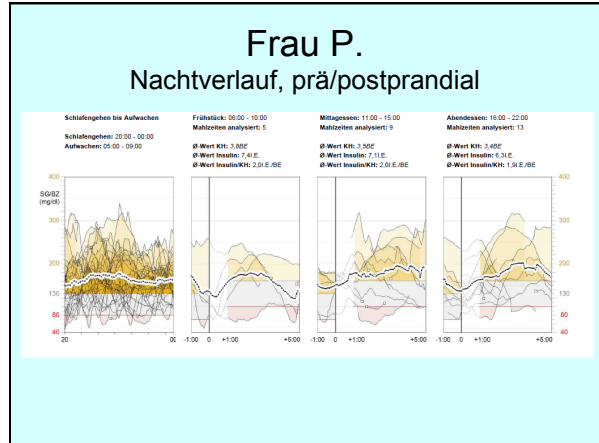
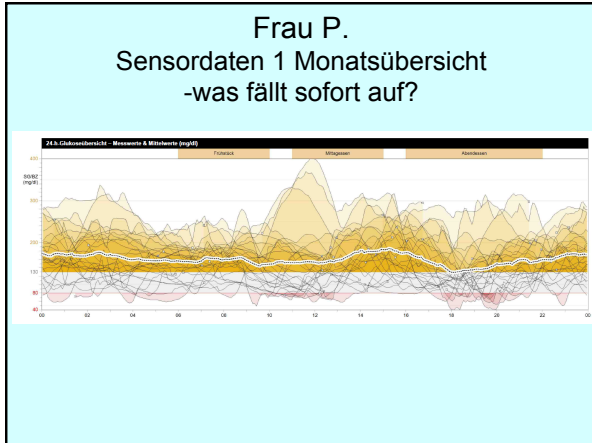


-> Paradigm Veo Realtime System

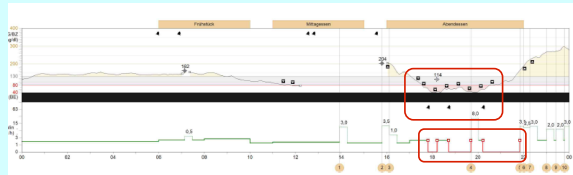
Fall 1  
Frau P., geb. 1977

Diabetes mellitus Typ 1 seit 1984  
HbA1c zwischen 6,6-8,0%  
Kinderwunsch  
Hohe glykämische Variabilität!

-> Paradigm Veo Realtime System,  
erste Schritte mit dem neuen System....



Frau P.  
Detailansicht Sensordaten+ Pumpendaten +  
Blutzuckerselbstmessung



Hypowarnung -> Glukose Alarm -> nicht reagiert ->  
vorübergehend automatische Basalratenabschaltung

Frau P.  
Diagnostische Schlussfolgerungen

- Hohe glykämische Variabilität
- Nachtverlauf: häufig unbemerkte Hypos, aber auch sehr hohe Werte, in Summe schwankend
- „Überreagieren“ auf die neuen Zusatzinformationen: Häufige Korrekturen, knapp hintereinander, in der Folge Hypos
- „ignorieren“ von Hypowarnungen mit später temp. Basalratenabsenkung
- Hoher Lerneffekt für uns und die Patientin

**CGMS**  
*diagnostische und therapeutische Anwendung*  
Teil 3 Closing the Loop

Insulinpumpenkurs 2013  
Priv. Doz.Dr. Marietta Stadler,  
King's College London

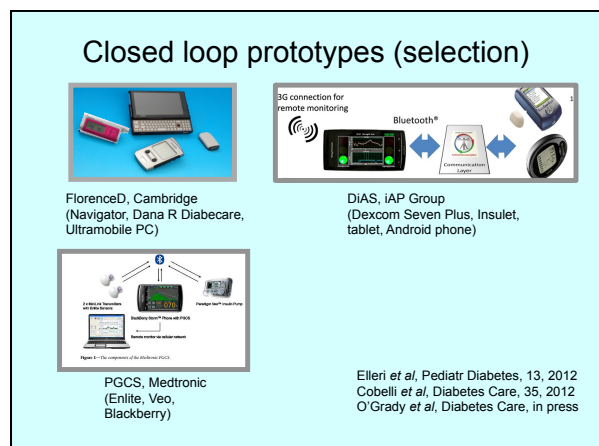
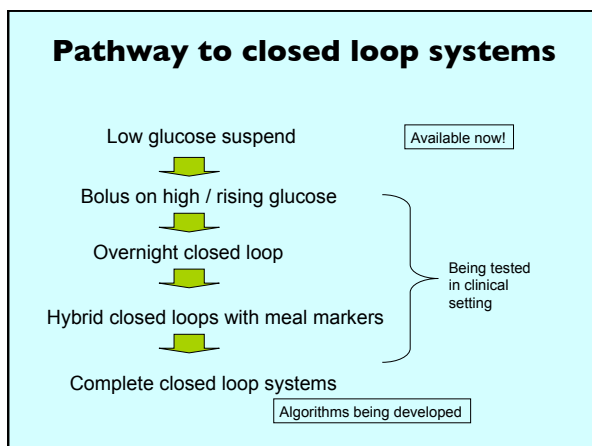
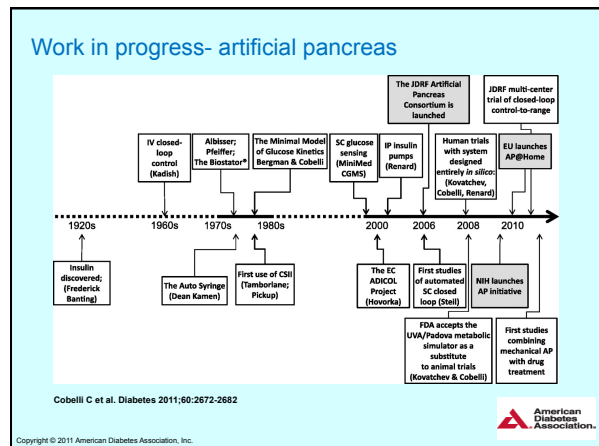
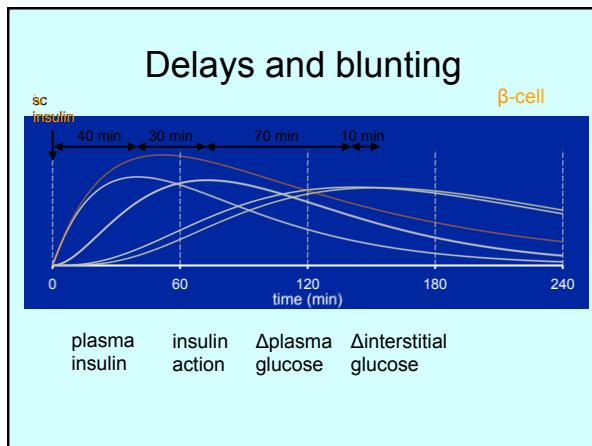
T1DM treatment  
new technologies

T1DM treatment  
new technologies

closing the loop?

**“Closed-loop”**

- Open loop
  - Konventionelle T1DM Therapie
  - “Ein Kontrollsystem ohne feedback-Schleife und daher nicht selbs-korrigierend”
- Closed-loop
  - “Kontrollsystem mit Feedback- Schleife”
  - “Artificial Pancreas”



### Artificial Pancreas: CRC studies 2012/13

**Pump suspension**

- S. Garg *et al.* Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPiRE study. *Diabetes Technol Ther.* 14 (3):205-209, 2012.

**Overnight**

- D. Eleri *et al.* Evaluation of a portable ambulatory prototype for automated overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 13 (6):449-453, 2012.
- R. Nimri *et al.* Feasibility study of automated overnight closed-loop glucose control under MD-logic artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: the DREAM Project. *Diabetes Technol Ther.* 14 (8): 728-735, 2012.
- M. J. O'Grady *et al.* The Use of an Automated, Portable, Glucose Control System for Overnight Glucose Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2012.
- M. Phillip *et al.* Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N.Engl.J.Med.* 368 (9):824-833, 2013.

**Day-and-night**

- M. Breton *et al.* Fully Integrated Artificial Pancreas in Type 1 Diabetes: Modular Closed-Loop Glucose Control Maintains Near Normoglycemia. *Diabetes* 61 (9):2230-2237, 2012.
- A. Dauber *et al.* Closed-Loop Insulin Therapy Improves Glycemic Control in Children Aged <7 Years: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2012.
- D. Eleri *et al.* Closed-loop Basal Insulin Delivery over 36 Hours in Adolescents with Type 1 Diabetes: Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2012.
- E. Dassau, H. Zisser, R. A. Harvey, M. W. Percival, B. Grosman, W. Bevier, E. Atlas, S. Miller, R. Nimri, L. Jovanovic, and F. J. Doyle, III. Clinical Evaluation of a Personalized Artificial Pancreas. *Diabetes Care*, 2012.

**Dual hormone (glucagon or pramlintide)**

- S. J. Russell *et al.* Blood glucose control in type 1 diabetes with a bihormonal bionic endocrine pancreas. *Diabetes Care* 35 (11):2148-2155, 2012.
- S. A. Weinzimer *et al.* Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 35 (10):1994-1999, 2012.
- A. Haidar *et al.* Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ.* 2013.

### FlorenceD prototype

Navigator transmitter  
Every 1 minute

Dana R insulin pump  
Every 12 minutes

Control algorithm device

Companion receiver

Courtesy of R. Howorka  
Eleri *et al.*, *Pediatr Diabetes* 13: 2012

### ANGELA03 study

### Example adult at home over 28 nights

glucose (mmol/l)

Conventional treatment

Closed-loop control

Time of day (HH:MM)

Courtesy of R. Howorka

### Selected (positive) comments

- After two weeks of overnight closed-loop use (adult participant)
  - "... the closed loop is utterly brilliant overnight and I have not slept so well for years, in fact that I can ever remember (I have been diabetic since I was 12yrs old)."
- After 10 days of overnight closed-loop use (another adult participant):
  - "I wish I could keep them (devices) after the study. I wish I could buy them off you right away. It has transformed my life and kept my mind at ease at night."

### Closed-Loop während der Nacht – DREAM3 Studie

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

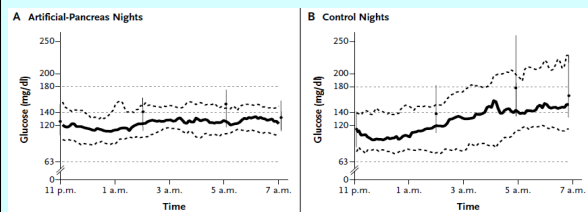
#### Nocturnal Glucose Control with an Artificial Pancreas at a Diabetes Camp

Moshe Phillip, M.D., Tadej Battelino, M.D., Eran Atlas, M.Sc., Olga Kordonouri, M.D., Natasa Bratina, M.D., Shahar Miller, B.Sc., Torben Biester, M.D., Magdalena Avbelj Stefanija, M.D., Ido Muller, B.Sc., Revital Nimri, M.D., and Thomas Danne, M.D.

Phillip et al., NEJM, February 2013



### Closed-Loop während der Nacht – DREAM3 Studie



Phillip et al., NEJM, February 2013

Closed-Loop während der Nacht – DREAM3 Studie

Table 2. Primary End Points in the 54 Patients.\*

Variable	Artificial Pancreas	Control
Total number of episodes of glucose levels <63 mg/dl†	7	22
Time that glucose level was <60 mg/dl (min)‡		
Median	0	0
Interquartile range		0–27.5
Overnight glucose level (mg/dl)		
Median	126.4	140.4
Interquartile range	115.7–139.1	105.7–167.4

Phillip et al., NEJM, February 2013

Typ 1 diabetes treatment with insulin pumps and glucose sensors ongoing research

pumps/insulin delivery:

- patch pumps
- remote controls
- alternative routes (i.p. catheters)
- Multi- hormone pumps (incl. glucagon or amylin)
- Improving insulin pharmacokinetics and pharmacodynamics
- reliability of infusion (infusion sets)



Cobelli C et al. Diabetes 2011;60:2672-2682

Typ 1 diabetes treatment with insulin pumps and glucose sensors ongoing research



IT:

- new “apps”/devices for controlling pumps, integrating information from glucometer, sensor, pump, food, movement sensor etc.
- Mathematical models to calculate insulin need in any situation
  - Model prediction (improve horizon and accuracy)
  - Individualization (prescription of a control algorithm)
  - Automated meal and exercise recognition and control
  - Real-time adaptation to patient physiology and behavior

Cobelli C et al. Diabetes 2011;60:2672-2682

Typ 1 diabetes treatment with insulin pumps and glucose sensors ongoing research

Communication technology:

- Communication between devices (first step to integration)
- Remote monitoring, alerts, and telecommunication
- Integration of pump, sensor, and control devices
- Integration of sensing and insulin delivery sites

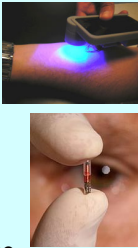
Cobelli C et al. Diabetes 2011;60:2672-2682



Typ 1 diabetes treatment with insulin pumps and glucose sensors ongoing research


**Glucose sensors**

- Reliability (minimize missing data)
- Error (reduce noise and drift, improve calibration)
- Durability and wearability
- Long-term implantable and noninvasive technologies (nanotechnology)
- Integration of insulin delivery and glucose sensing site




Cobelli C et al. Diabetes 2011;60:2672-2682


Accuracy and reliability of CGM devices



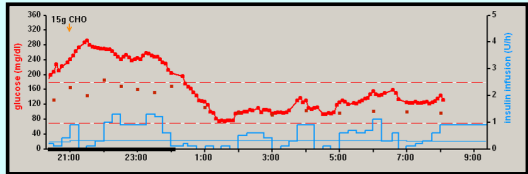
Minimed Paradigm  
Veo & Enlite



Dexcom Gen4



Freestyle Navigator II  
Abbott



Typ 1 diabetes treatment with insulin pumps and glucose sensors ongoing research

**Human factors**

- Device user interface (typically graphical user interface)
- Hazard identification and task prioritization
- Hazard mitigation and unexpected event control
- Human factors validation testing

Cobelli C et al. Diabetes 2011;60:2672-2682

