

Flash versus CGM

Ingrid Schütz-Fuhrmann

KHR, 3.MED

ÖDG 2016



Agenda

- Datenlage und.....
- Die Reduktion des HbA1c ist nicht das einzige Ziel der Zucker-Selbstkontrolle

oder von

der Evidenz zur Klinik

CGM hat

- nicht wie ein Medikament per se eine Wirkung auf den Stoffwechsel, sondern der Effekt liegt in der Hand des jeweiligen Patienten.
- Ermöglicht gut geschulten Patienten im Lebensalltag ein „Plus an Sicherheit“ welches üblicherweise in klinischen Studien nicht erfasst wird.

Diagnostischer Einsatz

Systeme:

CGM:

- IPro2(blind)/DexCom (auch möglich)

FGM:

- Gerät nicht auf andere Patienten übertragbar

Evidenz zum Nutzen des retrospektiven Einsatzes von CGM in Hinblick auf eine HbA1c- Verbesserung besteht zurzeit weder bei Kindern noch bei Erwachsenen.

Was erwarten wir uns vom therapeutischen Einsatz von CGM

- Vermeidung von schweren Hypoglykämien und/oder schweren Ketoazidosen
- Reduktion für diabetesassoziierte Folgeschäden
- Reduktion der Lebensqualität vermeiden

Durch CGM und FGM soll der Anteil der Patienten, die diese Ziele erreichen deutlich erhöht werden.

Systeme

FGM

- FreeStyle Libre (Abbott): Real Time System – keine Alarme, Trendinformationen, ein Sensor ist 14 Tage anwendbar, durch einen 1 Sekunden Scan wird der aktuelle Glukosewert, basierend auf die Ergebnisse einer Minute, abgebildet, keine blutige Kalibrierung notwendig.

CGM

- Guardian-Real-Time[®]/Paradigm VEO/MiniMed 640 G: Real Time System – hoch/tief Alarme, Trendinformationen, vorausschauende Funktionen, ein Sensor ist 6 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte alle 5 min.
- DexCom SEVEN[®]/ DexCom G4/G5 Real Time System – hoch/tief Alarme, Trendinformationen, ein Sensor ist 7 Tage anwendbar, Anzeige interstitieller Glukosewerte alle 5 min

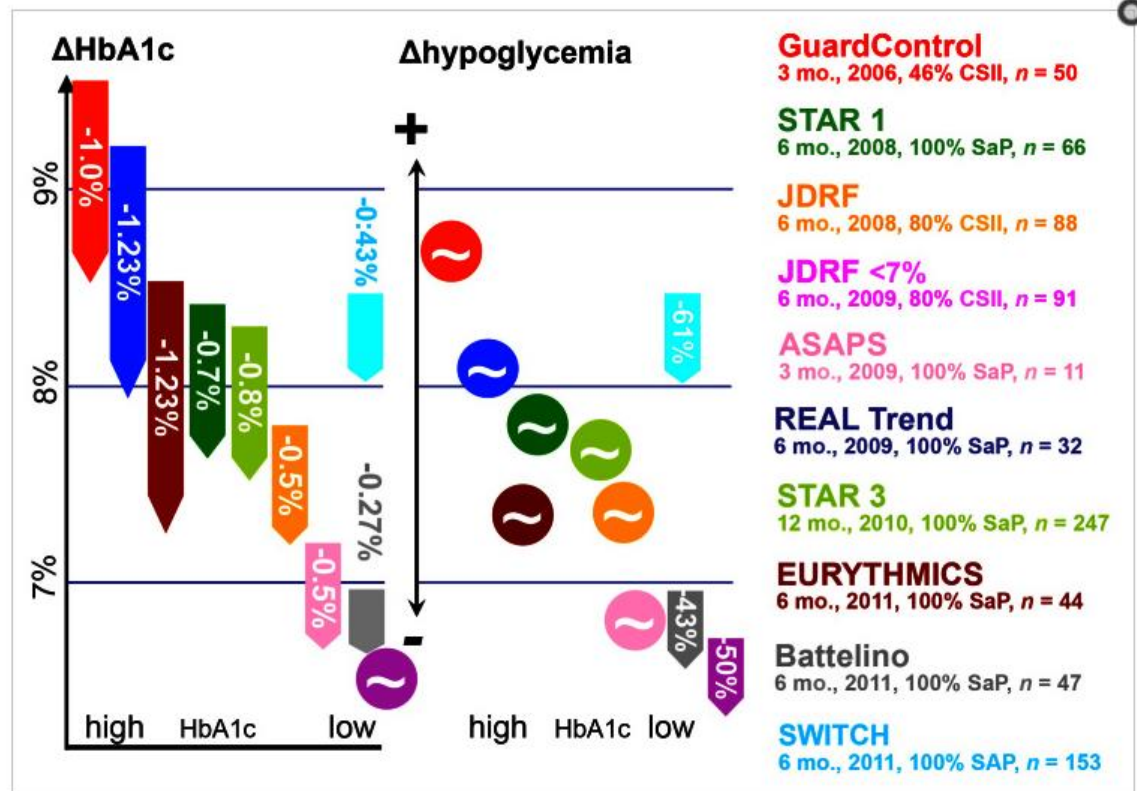
Datenlage

Therapeutischer Einsatz

FGM

- IMPACT Studie
- REPLACE Studie
- (FLIPS)

CGM



IMPACT Study

JAN BOLINDER, RAMIRO ANTUNA, NEL GEELHOED-DUIJVESTIJN, STEPHAN MATTHAEI, RAIMUND WEITGASSER, Stockholm, Sweden, Madrid, Spain, The Hague, Netherlands, Quakenbrück, Germany, Salzburg, Austria, ADA

- 241 Personen mit gut kontrolliertem DM (HbA1c $6.74 \pm 0.56\%$)
- 6 Monate, 23 Zentren in Europa
- 120 FreeStyle Lite/120 Freestyle Libre
- ✓ Signifikant weniger Zeit im hypoglykämischen Bereich $<70\text{mg/dl}$ für die FreeStyle Libre Gruppe
- ✓ Keine Verschlechterung des HbA1c Wertes
- ✓ Mehr Lebensqualität

REPLACE Study

ATTD (Advanced Technologies and Treatments for Diabetes) Conference Febr 3-6 2016 Milan Italia, Dr. Thomas Haak

- 6 Monate, Patienten mit DM2
- Vergleich Libre gegen blutige Messung
- Primärer Endpunkt signifikante HbA1c-Senkung wurde nicht erreicht
- Weniger Hypoglykämien in der Libre-Gruppe

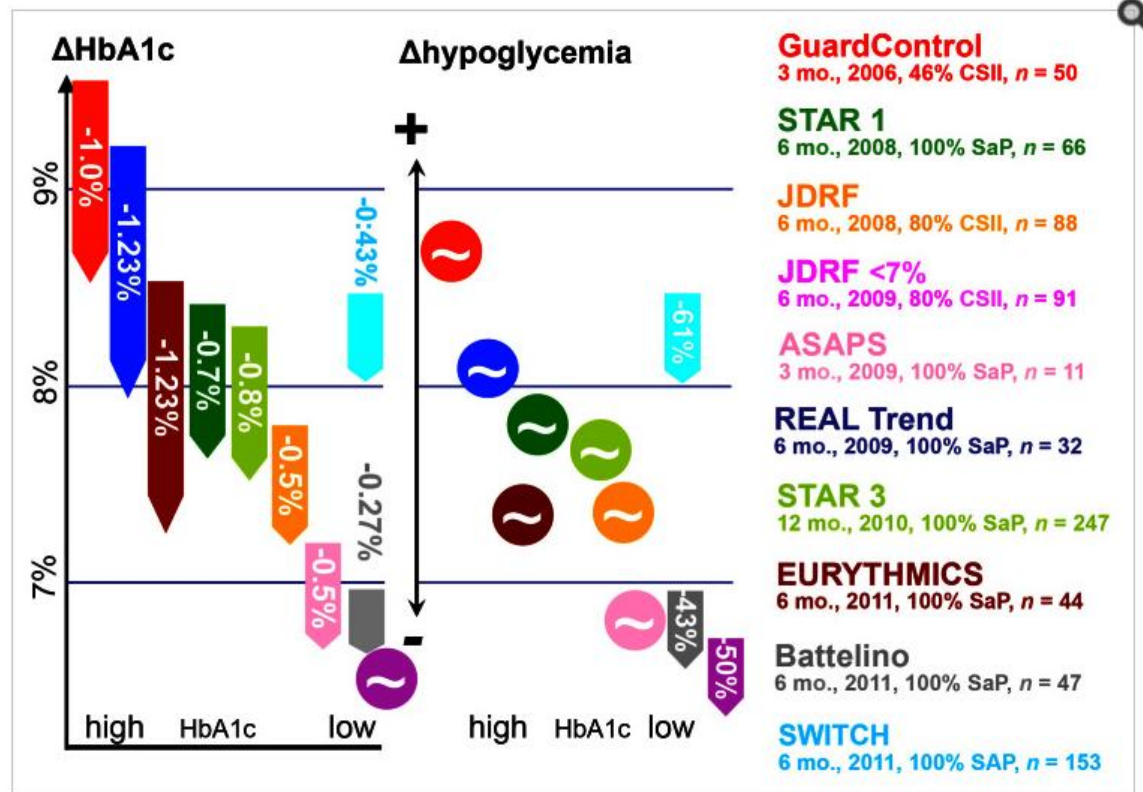
Datenlage

Therapeutischer Einsatz

FGM

- IMPACT Studie
- REPLACE Studie
- (FLIPS)

CGM



Effekt auf HbA1c in Kombination mit Hypoglykämie

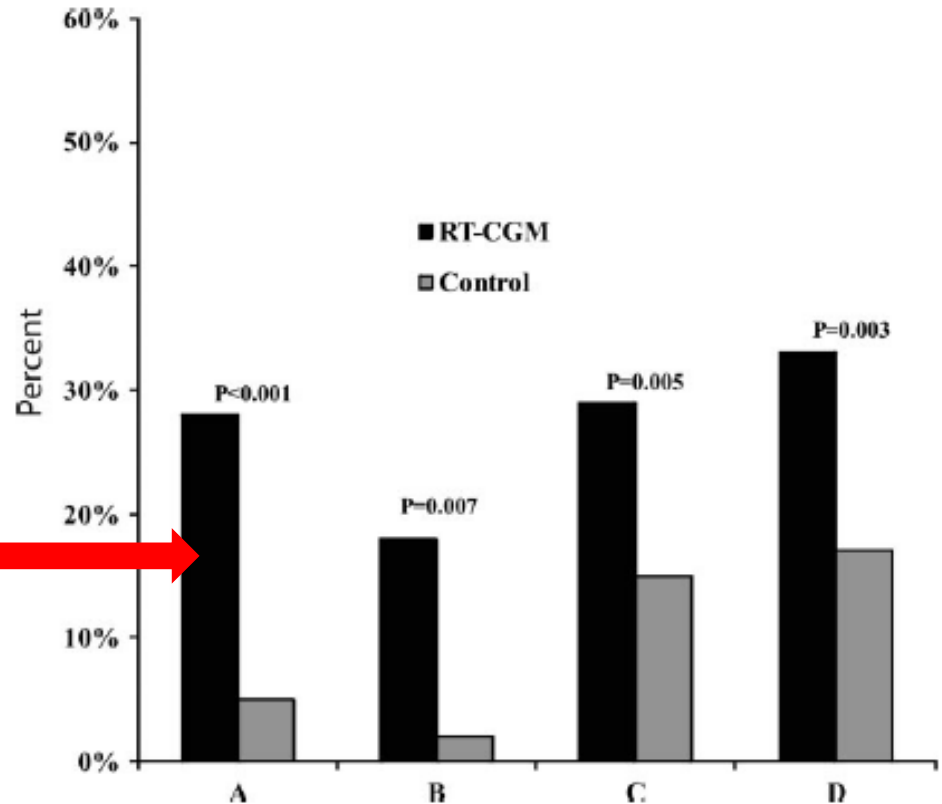


Figure 1—Combined A1C and hypoglycemia outcomes. Four outcomes are shown: A, combined outcome of A1C improved by $\geq 0.3\%$ from baseline to 26 weeks and no severe hypoglycemic events; B, combined outcome of A1C improved by $\geq 0.3\%$ from baseline to 26 weeks and CGM-measured hypoglycemia (≤ 70 mg/dl) not increased from baseline to 26 weeks by ≥ 43 min/day (3% of the day); C, combined outcome of A1C not worse by $\geq 0.3\%$ and CGM-measured hypoglycemia (≤ 70 mg/dl) decreased from baseline to 26 weeks by ≥ 43 min/day (3% of the day); D, combined outcome of either B or C.

Diabetes Care. 2009 Aug;32(8):1378-83. Epub 2009 May 8.

The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes.

Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, Buckingham B, Chase P, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer SA, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D.

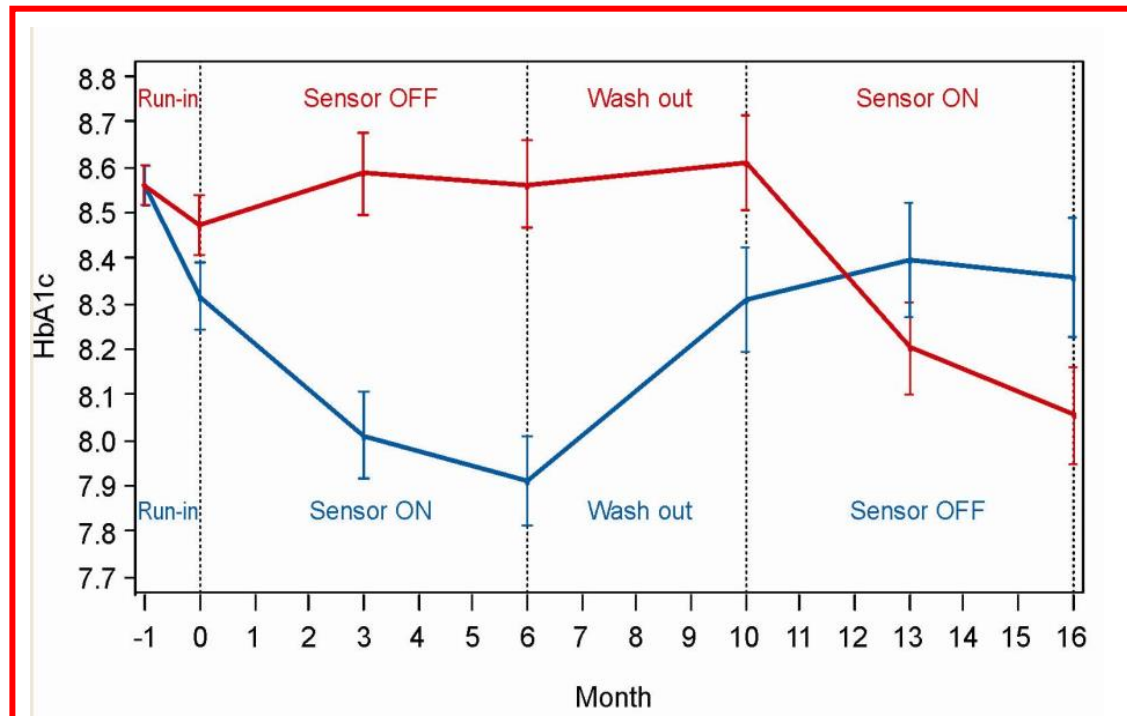
SWITCH

Sensing With Insulin pump Therapie to Control HbA1c

17-month RCT cross-over study, 8 europäische Zentren

153 Patienten mit HbA1c > 7,5% mit CSII

6 Monate mit Sensor, wash out, 6 Monate ohne Sensor



HbA1c-Reduktion

Kinder 0,46% ($p < 0,001$); $n = 72$

Erwachsene 0,41% ($p < 0,001$);
 $n = 81$

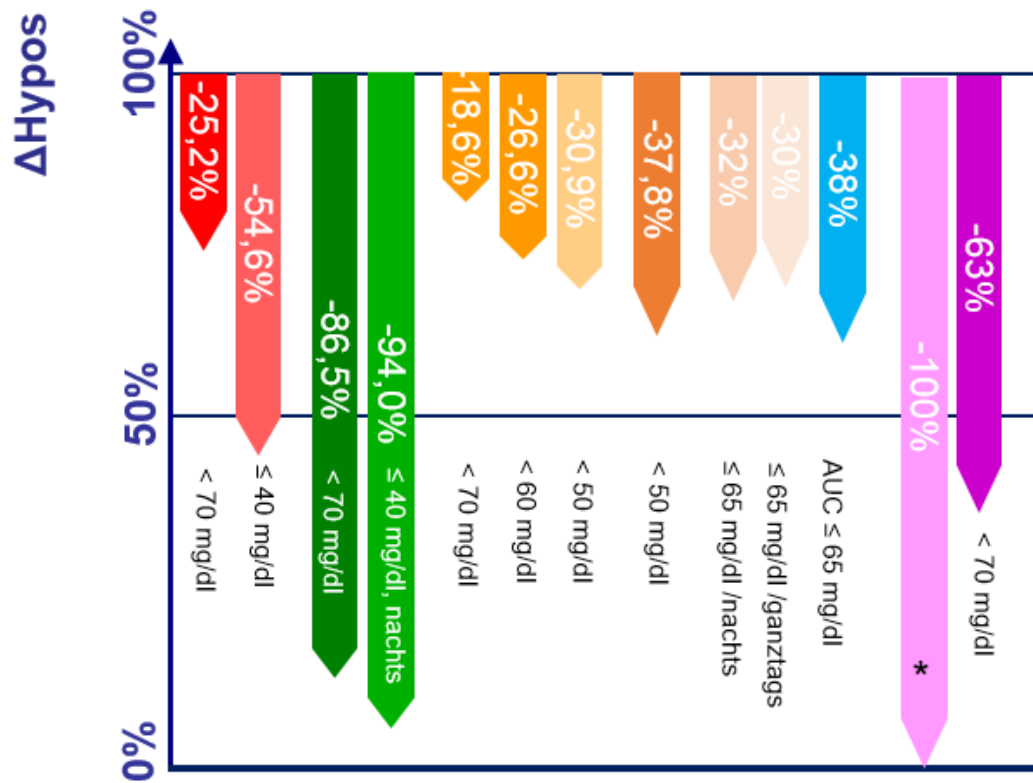
Zeit < 70mg/dl

19 vs 31 min/d; $p = 0,009$

Der metabolische Erfolg ist nach Beendigung der Sensortherapie ebenfalls beendet.

Klinische Effizienz der Sensorunterstützten Pumpentherapie mit Hypoglykämieabschaltung (SuP + Hypoglykämieschutz)

Prozentuale Veränderung Hyoglykämieereignisse (Rate, Zeit, AUC...):



Danne

6 Wo LGS vs. 2 Wo SuP, n=21 (Kinder)
LGS Schwelle: 70 mg/dl
HbA1c-Verbesserung 7,7 → 7,5%

Choudhary

4 Wo LGS vs 2 Wo SuP, n=31
LGS Schwelle: 40-50 mg/dl

Agrawal

CareLink-Auswertung, Ø 7 Monate, n=935
Subgruppe mit Werten mit/ohne LGS: n= 278
LGS Schwelle: 50-60 mg/dl

ASPIRE (Garg)

RCT im cross-over Design unter Sport,
(Hypo-Induktion), n=50
LGS Schwelle: 70 mg/dl

ASPIRE (Bergenstal)

RCT über 3 Monate, n=247, Patienten mit
häufigen nächtlichen Hypoglykämien
LGS Schwelle: 70 mg/dl

Australien SuP-LGS (Ly)

RCT über 6 Monate, n=95, Patienten mit
Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen
LGS Schwelle: 70 mg/dl

* schwere Hypoglykämie (Bewußtlosigkeit bzw. Fremdhilfe)

CGM Studien

- Komplexe Ausgangssituation/CGM-Nutzung und Outcome Parameter
- Randomisierte kontrollierte offene Studien stellen den maximal mögliche Evidenz dar
- Die meisten RCTs wurden von den Herstellern von CGM Systemen finanziert
- JDRF Studien waren als „Klassenstudien“ angelegt /kein bestimmter Hersteller

Metanalysen

- 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

Cave:

- rasche Entwicklung der CGM Technologie
- RT-CGM unterschiedlicher Generationen werden vermischt
- Heterogenes Patiententraining/Unterstützung
- Verwendung von Intent-to-Treat Analysen um Verhaltensinterventionen zu bewerten

[J Diabetes Sci Technol](#). 2015 Sep 29;10(2):439-46. doi: 10.1177/1932296815607863.

Are Systematic Reviews and Meta-Analyses Appropriate Tools for Assessing Evolving Medical Device Technologies?

Price D¹, Graham C¹, Parkin CG², Peyser TA³.

Short- and Long-Term Effects of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes

Diabetes Care January 2012 vol. 35 no. 1 32-38

Robert A. Vigersky, MD^{1,2}, Stephanie J. Fonda, PHD¹, Mary Chellappa, MD¹,
M. Susan Walker, PHD¹ and Nicole M. Ehrhardt, MD²

Variable	SMBG	RT-CGM
n	50	50
Age (years)*	60.0 ± 11.9	55.5 ± 9.6
Age categories (years)†		
<30	1 (2.0)	0 (0)
30-39	3 (6.0)	3 (6.0)
40-49	5 (10.0)	10 (20.0)
50-59	12 (24.0)	24 (48.0)
60-69	16 (32.0)	9 (18.0)
70-79	12 (24.0)	3 (6.0)
≥80	1 (2.0)	1 (2.0)
Male†	22 (44.0)	33 (66.0)
Therapy†		
Diet and exercise only	4 (8.0)	3 (6.0)
Oral medications only	27 (54.0)	24 (48.0)
Oral medications/exenatide	5 (10.0)	4 (8.0)
Basal insulin, alone or in combination	14 (28.0)	19 (38.0)
Started basal or prandial insulin during the study†	14	6

 Mittleres Alter

 Zumeist OAD

 RT-CGM , weniger Insulinstarts

	SMBG	RT-CGM
Weight (pounds)		
Baseline* [‡]	197.3 ± 46.4	206.5 ± 35.7
12 weeks	196.5 ± 43.1	202.6 ± 32.3
52 weeks	195.3 ± 41.1	202.4 ± 34.3
BMI (kg/m²)		
Baseline* [‡]	32.7 ± 7.7	31.9 ± 5.8
12 weeks	31.8 ± 6.2	31.3 ± 5.4
52 weeks	31.7 ± 6.3	31.4 ± 6.0
Systolic blood pressure (mmHg)		
Baseline* [‡]	132.5 ± 19.3	130.8 ± 16.2
12 weeks	129.5 ± 18.0	129.3 ± 16.7
52 weeks	135.2 ± 19.1	128.5 ± 17.6
Diastolic blood pressure (mmHg)		
Baseline* [‡]	77.6 ± 9.8	79.0 ± 8.9
12 weeks	76.2 ± 8.3	77.7 ± 11.3
52 weeks	78.0 ± 10.8	78.4 ± 10.9
PAID questionnaire score		
Baseline* [‡]	23.9 ± 22.3	25.7 ± 20.8
12 weeks	17.1 ± 18.0	19.9 ± 17.1
52 weeks	18.4 ± 20.5	19.6 ± 20.5
A1C (%)		
Baseline* [‡]	8.2 ± 1.1	8.4 ± 1.3
12 weeks	7.7 ± 1.2	7.4 ± 1.0
24 weeks	7.6 ± 1.3	7.3 ± 1.1
38 weeks	7.7 ± 1.3	7.6 ± 1.2
52 weeks	7.9 ± 1.4	7.7 ± 1.1

Data are means ± SD or n (%). For diabetes distress, as measured by the PAID questionnaire, observation was not carried forward because of nontrivial missing data. n = 38 in the repeat ANOVA. As noted in the STATISTICAL ANALYSES section, we also conducted nonparametric analyses of questionnaire scores. The Wilcoxon-Mann-Whitney test for baseline yielded a P value of 0. Friedman test of the ranked PAID questionnaire scores over time yielded a P value of 0.18. *P vs t test. ‡P value is from a χ^2 test. †P value is from a repeated-measures ANOVA.

Table 2

Weight change by treatment group

	0-12 weeks			0-52 weeks		
	RT-CGM	SMBG	P	RT-CGM	SMBG	P
Weight loss (> -3 pounds)	20 (40)	9 (18)	0.03	23 (46)	17 (34)	0.37
No weight change	24 (48)	29 (58)		16 (32)	15 (30)	
Weight gain (> +3 pounds)	6 (12)	12 (24)		11 (22)	18 (36)	

Data are n (%). P values are from χ^2 tests.

Keine Gewichtsveränderung

- Signifikanter HbA1c Abfall nach 12 Wochen
- Unterschied blieb auch nach 52 Wochen bestehen

✓ Bislang keine Studie, die über 12 Monate hinaus gegangen ist!
D.h. keine Aussagen zu harten Endpunkten möglich!

- Endpunktstudien sind unwahrscheinlich (wer würde solche finanzieren?)
- Option Registerdaten..... (DPV)

Die Reduktion des HbA1c ist nicht das einzige Ziel der Zucker-Selbstkontrolle.....

1. Therapieüberwachung und Selbstanpassung
2. Akutsituationen

FGS (+/-)

plus

- Zugelassen zur Therapieentscheidung (mit Einschränkungen)
- Kostengünstig
- Keine Kalibrierung durch den Patienten notwendig
- Hält 14 Tage
- Patiententraining einfach

minus

- Keine Alarme
- Keine Algorithmen

CGM (+/-)

plus

- DexCom5 zur Therapieentscheidung zugelassen (Einschränkungen)
- Alarme
- LGS (unterbrechen niedrig) und Smart Guard (vor unterbrechen niedrig)
- Algorithmen – semi closed loop

minus

- Teuer
- Relativ kurze Messdauer
- Kalibrierung
- Schulung aufwendig



Danke!