

Effekte von rtCGM bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und Hypoglykämieproblemen, die mit einer multiplen Insulininjektions-Therapie behandelt werden: Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten kontrollierten HypoDE-Studie

DOI: <https://doi.org/10.20378/irb-46998>

URN: urn:nbn:de:bvb:473-irb-469989

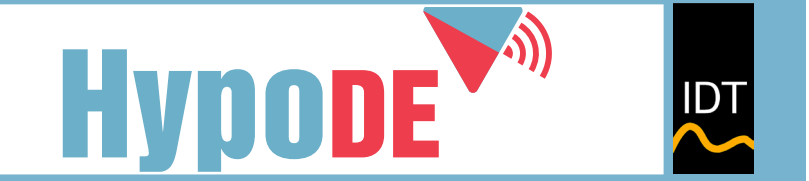
Lutz Heinemann¹, Guido Freckmann², Dominic Ehrmann³, Gabriele Faber-Heinemann¹, Stefanie Guerra⁴, Delia Waldenmaier², Norbert Hermanns³



¹ Science Consulting in Diabetes, Düsseldorf, ² IDT - Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH, Ulm

³ Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim

⁴ Dexcom Inc., San Diego, United States



FRAGESTELLUNG

Die Wirksamkeit von rtCGM zur Vermeidung von Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetespatienten mit multiplen Insulininjektionen und Hypoglykämieproblemen wurde bisher nicht untersucht. Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass der Einsatz von rtCGM auch in dieser Patientengruppe zu einer Reduktion von hypoglykämischen Glukosewerten führt.

METHODIK

Die HypoDE-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 6-Monats Follow-up, die in 12 diabetologischen Schwerpunktpraxen in Deutschland durchgeführt wurde. Das Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt. Studienteilnehmer hatten Typ-1-Diabetes mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und/oder schwere Unterzuckerungen (mit der Notwendigkeit einer Fremdhilfe zur Behandlung) im letzten Jahr. Studienteilnehmer trugen für 28 Tage ein verblindetes rtCGM-System und wurden anschließend entweder auf die Nutzung eines offenen rtCGM-Systems (Dexcom G5) für 26 Wochen (rtCGM-Gruppe) oder auf die Kontrollgruppe, die weiterhin konventionelle Blutzuckermessung nutzte, randomisiert. Zur Follow-up-Phase (Woche 22-26) bekam die Kontrollgruppe wieder ein verblindetes rtCGM-System, während die rtCGM-Gruppe ihr CGM-Gerät einfach weiter benutzte. Primärer Endpunkt war die Verbesserung niedriger Glukoseereignisse (NGE), definiert als Sensor-Glukosewerte ≤ 54 mg/dl für ≥ 20 Minuten. Als sekundärer Endpunkt wurde die Anzahl schwerer Unterzuckerungen (Fremdhilfe und/oder medizinische Intervention) analysiert.

ERGEBNISSE

Es konnten 149 Probanden auf die Kontrollgruppe oder rtCGM-Gruppe randomisiert werden. Die Stichprobencharakteristika sind in der Tabelle 1 wiedergegeben. Die Studienteilnehmer hatten im Durchschnitt eine lange Diabetesdauer von mehr als 20 Jahren, eine befriedigende glykämische Kontrolle und wiesen ausgeprägte Hypoglykämieprobleme auf: Bei mehr als 60% war im letzten Jahr eine schwere Hypoglykämie aufgetreten; bei mehr als 90% bestand eine eingeschränkte Hypoglykämiewahrnehmung. Fast alle Probanden benutzten kurz- und langwirksames Analoginsulin für ihre intensivierete Insulininjektionstherapie. Die Abbildung 2 zeigt das Consort-Fließdiagramm zum Stichprobenverlauf. Insgesamt konnten 141 Probanden zum 6 Monats Follow-up nachuntersucht werden. Vollständige Daten von 141 Patienten konnten ausgewertet werden. Im Durchschnitt konnte die Anzahl NGE in der rtCGM-Gruppe von $10,8 \pm 10,0$ auf $3,5 \pm 4,7$ gesenkt werden; in der Kontrollgruppe von $14,4 \pm 12,4$ auf $13,7 \pm 11,6$. Auch die Anzahl nächtlicher NGE konnte durch CGM signifikant reduziert werden (Abbildung 3). Die kumulative Verteilung der NGE in der Kontroll- und rtCGM-Gruppe zur Baseline und zur Follow-up-Phase zeigt die Abbildung 4. Hieraus geht hervor, dass zur Follow-up-Phase 33,3% der rtCGM-Gruppe überhaupt kein NGE hatten, während dies nur bei 7,6% der Kontrollgruppe der Fall war (Odds Ratio 6,1; 95% KI 2,2 – 17,1; $p=0,0006$).

Insgesamt traten während der Therapie- und der Follow-up-Phase 63 schwere Hypoglykämien, deren Behandlung Fremdhilfe erforderte, auf. Hiervon entfielen 39 Ereignisse auf die Kontrollgruppe und 24 auf die rtCGM-Gruppe. Unterteilt man diese schweren Hypoglykämien nochmals in Ereignisse mit und ohne medizinischer Fremdhilfe, so zeigt sich, dass schwere Hypoglykämien ohne medizinische Fremdhilfe sehr viel häufiger in der Kontrollgruppe als in der rtCGM-Gruppe auftraten (36 vs. 19 Ereignisse); während bei den Hypoglykämien mit medizinischer Behandlung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtbar waren. Die Abbildung 5 zeigt die Incidence-Rate-Ratio (IRR) aller hypoglykämischer Ereignisse mit Fremdhilfe sowie für schwere Unterzuckerungen mit und ohne medizinische Behandlung. Hier zeigen sich signifikante Effekte für alle schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe und für schwere Hypoglykämien ohne medizinische Behandlung. Die Abbildung 6 zeigt die Glukosevariabilität und den Verlauf der HbA1c-Werte. Es zeigt sich eine deutliche höhere Glukosestabilität über den Tag in der rtCGM-Gruppe und eine vergleichbare glykämische Kontrolle.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

rtCGM führt bei Patienten mit multiplen Insulininjektionen mit Hypoglykämieproblemen zu einer signifikanten Reduktion von hypoglykämischen Werten sowie schwerer Unterzuckerungen. Zudem führte rtCGM zu einem stabileren Glukoseverlauf, ohne dass sich die über den HbA1c erhobene glykämische Kontrolle verschlechtert hat. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der HypoDE-Studie, dass rtCGM bei Hypoglykämieproblemen auch für Menschen mit Typ-1-Diabetes, die keine Insulinpumpentherapie praktizieren, sehr gute Ergebnisse im Hinblick auf die Vermeidung biochemisch-definierter als auch klinisch-definierter Hypoglykämien erreicht.

Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. Benefits of continuous glucose monitoring use in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness and/or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections: Results of the multi-centre, randomised controlled HypoDE study; Lancet 391:1367-1377, 2018

Tabelle 1: Charakteristika der untersuchten Patienten

	Kontrolle (N=74) *	rtCGM (N=75) *
Demographische und medizinische Charakteristika		
Alter, in Jahren (SD)	47,3 (11,7)	45,8 (12,0)
Geschlecht weiblich, n (%)	25 (33,8)	35 (46,7)
Body Mass Index, in kg/m ² (SD)	26,0 (4,6)	26,1 (6,7)
Diabetesdauer, in Jahren (SD)	21,6 (13,9)	20,9 (14,0)
HbA1c (Zentrallabor), in % (SD)	7,3 (1,0)	7,6 (1,0)
in mmol/mol (SD)	56,7 (10,6)	59,3 (10,9)
Behandlungs-Charakteristika		
# mit analogem Basalinsulin, n (%)	73 (98,6)	71 (94,7)
# >1 Basalinsulininjektion pro Tag, n (%)	47 (64,4)	39 (52,0)
Basalinsulin Tagesdosis, in IU (SD)	20,1 (10,8)	23,9 (16,2)
# mit analogem Bolusinsulin, n (%)	66 (89,2)	67 (90,5)
Bolusinsulin Tagesdosis, in IU (SD) (basierend auf N=127)	24,3 (12,2)	26,8 (29,5)
Hypoglykämie-Probleme		
# mit schweren Hypoglykämien in den letzten 12 Monaten, n (%)	45 (60,8)	47 (62,7)
Hypoglycaemia unawareness (hypoglycaemia unawareness score ≥ 4), n (%)	68 (91,9)	71 (94,7)
Hypoglycaemia unawareness score, mean score (SD)	4,7 (1,3)	5,0 (1,1)

Daten sind Mittelwerte (SD) oder Anzahl (%). * Anzahl der Probanden, falls nicht anders indiziert.

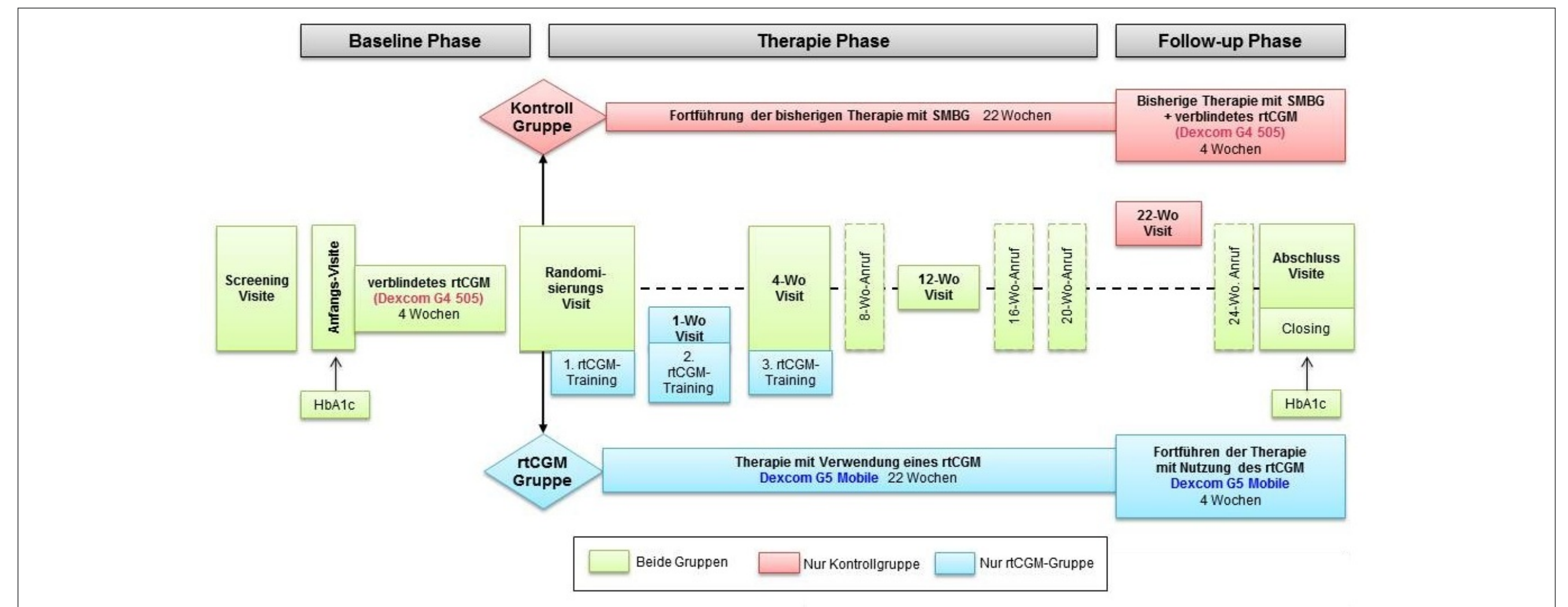


Abb. 1: Studiendesign der HypoDE-Studie [nach Heinemann et al. 2018]

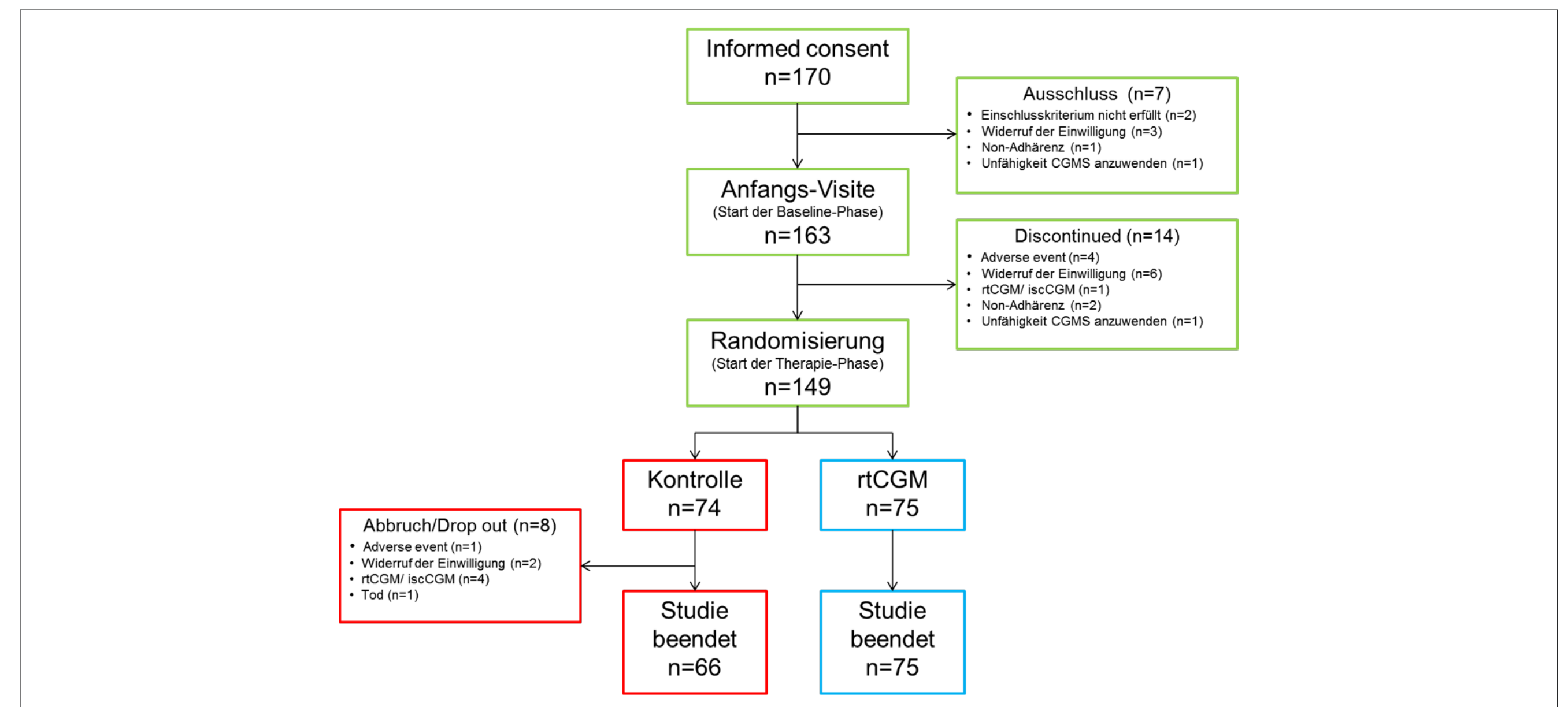


Abb. 2: Study Flow Chart [nach Heinemann et al. 2018]

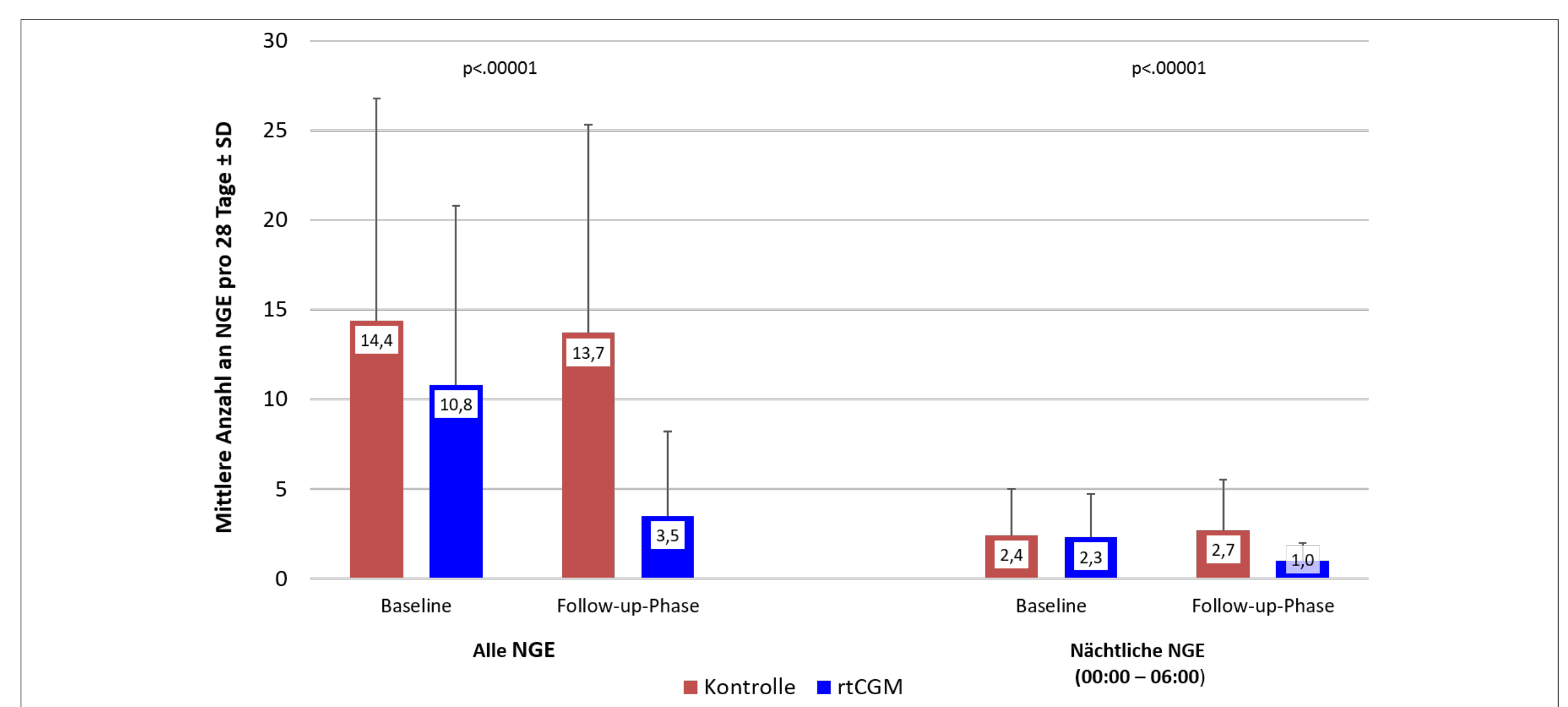


Abb. 3: Anzahl der niedrigen Glukoseereignisse (≤ 54 mg/dl; NGE) pro 28 Tage in der Kontroll- und in der rtCGM-Gruppe

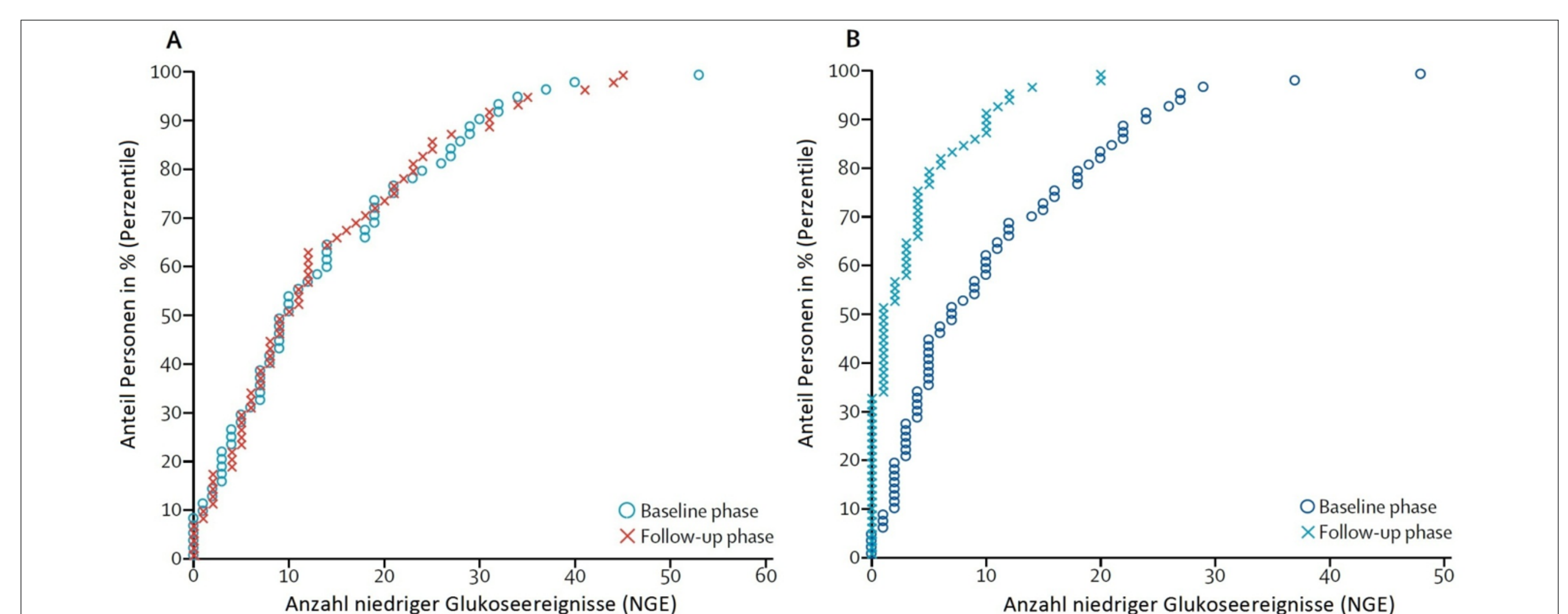


Abb. 4: Kumulative Verteilung niedriger Glukoseereignisse (≤ 54 mg/dl; NGE): Vergleich der Baseline- und Follow-up-Phase in der Kontroll- (A) und in der rtCGM-Gruppe (B)

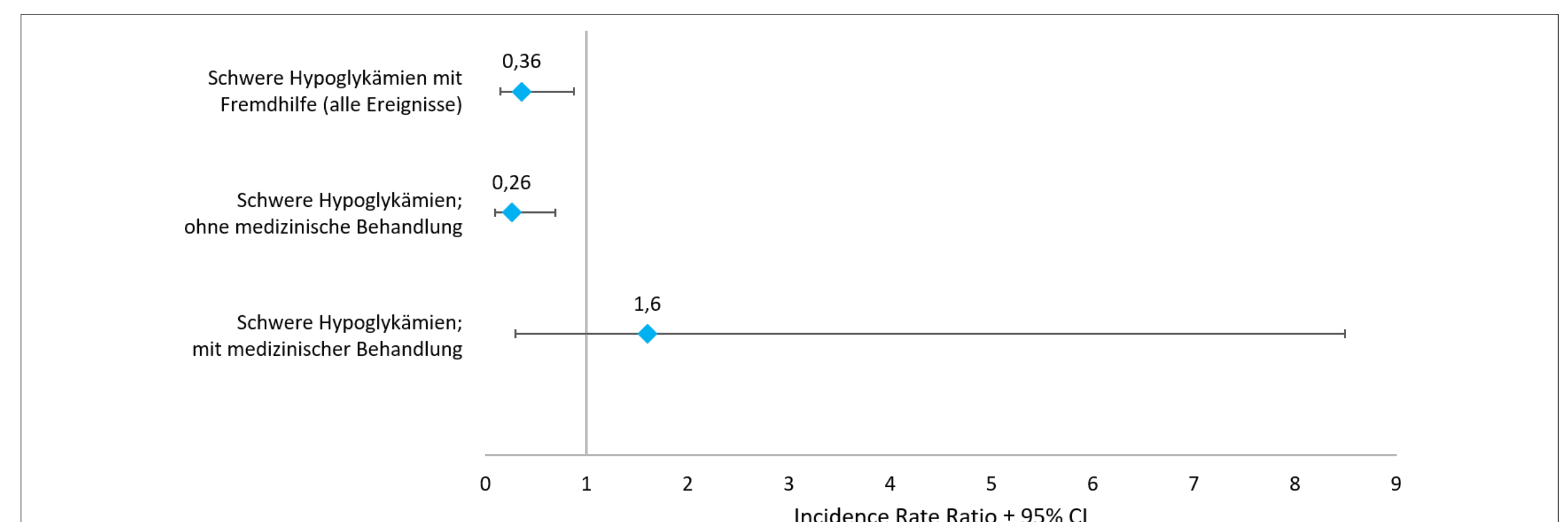


Abb. 5: Schwere Hypoglykämien in der Kontroll- und der rtCGM-Gruppe; Inzidenz-Raten-Verhältnis (Inzidenz Rate Ratio, IRR) [nach Heinemann et al. 2018]

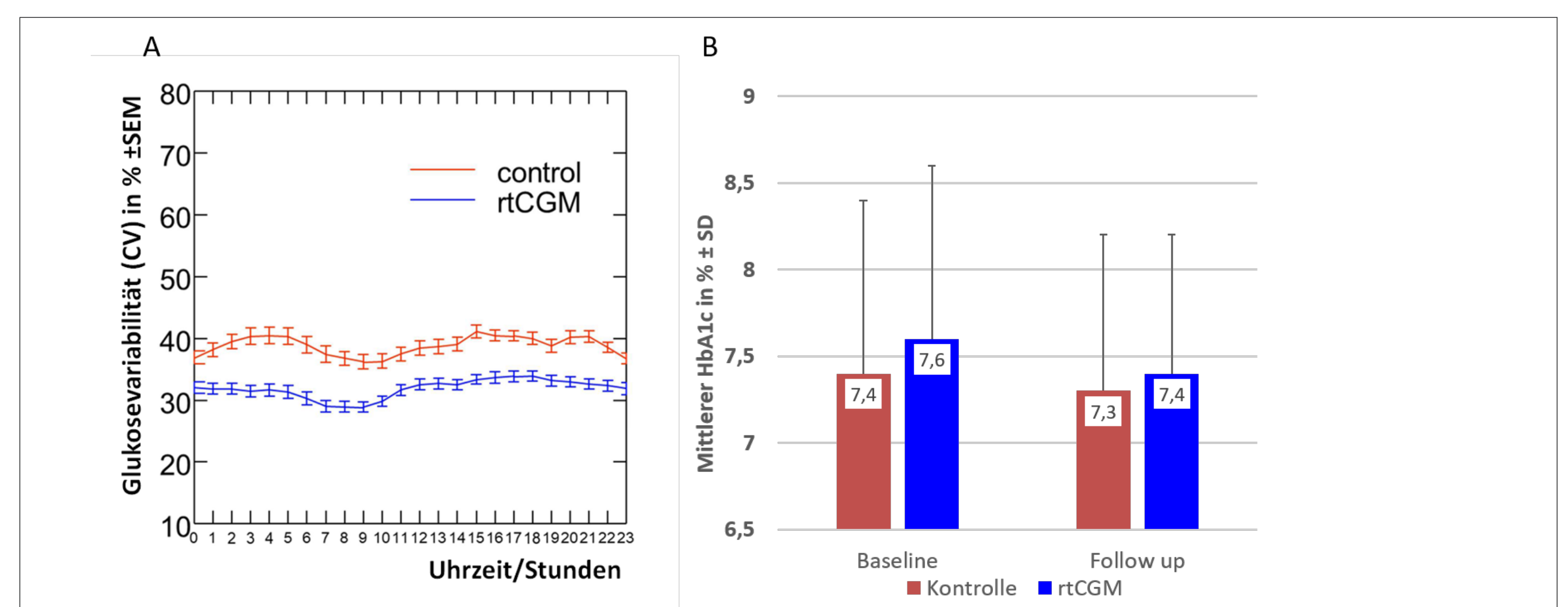


Abb. 6: Glukosevariabilität (Variationskoeffizient, CV) im Tagesverlauf in der Kontroll- und rtCGM-Gruppe in der Follow-up-Phase [nach Heinemann et al. 2018] (A) und HbA1c-Verlauf (Zentrallabor) zur Baseline und zum Follow-up (B)

