

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
Klinik für Nephrologie  
der Universitätsklinik Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Frantz

**Hypoglykämische Episoden bei hämodialysepflichtigen Patienten  
mit Typ-2-Diabetes-mellitus**

**Ein Vergleich von Therapieansätzen**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Rosa-Sophie Simon  
aus Leipzig

Würzburg, März 2021

**Referent:** Univ.-Prof. Dr. med. C. Wanner

**Korreferent:** Univ.-Prof. i.R. Dr. M. Zimmer

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 19.10.2021

Die Promovendin ist Ärztin

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Einleitung</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Diabetes mellitus</b> .....   | <b>1</b>  |
| 1.1.1 Epidemiologie .....  | 1         |
| 1.1.2 Diagnostik und HbA1c .....   | 2         |
| 1.1.3 Pathophysiologie und Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus .....        | 4         |
| 1.1.4 Hypoglykämie .....   | 10        |
| <b>1.2 Mikro- und makrovaskuläre Schädigung bei Diabetes mellitus</b> .....  | <b>12</b> |
| 1.2.1 Kardiovaskuläres Risiko und plötzlicher Tod bei Diabetes mellitus .... | 13        |
| <b>1.3 Chronische Niereninsuffizienz</b> .....                               | <b>15</b> |
| 1.3.1 Überblick über Pathogenese, Klassifikation, Stadien und Therapie ....  | 16        |
| 1.3.2 Diabetische Nephropathie .....   | 18        |
| 1.3.3 Nierenersatzverfahren .....  | 22        |
| <b>1.4 Fragestellung der Dissertation</b> .....                              | <b>25</b> |
| <b>2. Material und Methoden</b> .....  | <b>26</b> |
| 2.1 Studientitel und Ethikvotum .....  | 26        |
| 2.2 Studiendesign .....  | 26        |
| 2.3 Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien, Abbruchkriterien .....  | 27        |
| 2.4 Nutzen-Risiko-Bewertung .....  | 28        |
| 2.5 Geräte zur Datenerhebung .....   | 28        |
| 2.5.1 12-Kanal-Holter-EKG .....  | 28        |
| 2.5.2 Continuous Glucose Monitoring .....                                    | 30        |
| 2.6 Studienablauf .....  | 32        |
| 2.6.1 Visite V0 .....  | 32        |
| 2.6.2 Visite V1 .....  | 33        |
| 2.6.3 Visite V2 und Visite V3 .....  | 36        |
| 2.6.4 Visite V4 .....  | 36        |
| 2.7 Dateneingabe .....   | 37        |
| 2.8 Datenauswertung und statistische Verfahren .....                         | 37        |
| <b>3. Ergebnisse</b> .....   | <b>39</b> |
| 3.1 Studienpopulation/ Patientencharakteristika .....                        | 39        |
| 3.2 Einteilung der Studienpopulation nach Therapie .....                     | 41        |
| 3.3 Ergebnisse der Glukosedatenerhebung .....                                | 42        |
| 3.3.1 Auswertkriterien und Prozedere .....                                   | 42        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.3.2 Ergebnisse Gesamtaufzeichnung nach Dialysezeiten und dialysefreien Zeiten ..... | 42        |
| 3.3.3. Ergebnisse hypoglykämischer Episoden .....                                     | 44        |
| 3.3.3.1 Insulintherapie .....   | 45        |
| 3.3.3.2 OAD .....   | 46        |
| 3.3.3.3 Insulintherapie + OAD .....   | 48        |
| 3.3.3.4 Diätetische Therapie .....  | 49        |
| 3.3.3.5 Vergleich zwischen den Therapiegruppen .....                                  | 51        |
| 3.4 HbA1c Wert .....  | 55        |
| <b>4. Diskussion .....</b>  | <b>57</b> |
| 4.1 Studienentwurf .....  | 57        |
| 4.2 Limitierung von Material und Methoden .....                                       | 58        |
| 4.2.1 Studiendesign und Studienaufbau .....   | 58        |
| 4.2.2 Technische Geräte .....   | 59        |
| 4.2.2.1 12-Kanal-Holter-EKG .....   | 59        |
| 4.2.2.2 CGM-Gerät .....   | 61        |
| 4.2.2.3 Datenübertragung .....  | 62        |
| 4.2.3 Studienablauf .....   | 63        |
| 4.2.4 Auswertung .....  | 64        |
| 4.3 Einordnung der Ergebnisse .....   | 65        |
| 4.3.1 Patientenkohorte .....  | 65        |
| 4.3.2 Diabetestherapie .....  | 65        |
| 4.3.3 Vergleichbarkeit der Therapiegruppen .....                                      | 66        |
| 4.3.4 Blutzuckermesswerte der unterschiedenen Therapiegruppen .....                   | 66        |
| 4.3.5 Interpretation der Ergebnisse .....   | 67        |
| 4.3.5.1 HbA1c-Wert .....  | 67        |
| 4.3.5.2 Medikation .....  | 70        |
| 4.3.5.3 Hypoglykämierisiko .....  | 72        |
| 4.4 Schlussfolgerung .....  | 73        |
| 4.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse .....   | 75        |
| <b>5. Zusammenfassung .....</b>   | <b>77</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis .....</b>  | <b>78</b> |

## **Anhang**

**I Abkürzungsverzeichnis**

**II Abbildungsverzeichnis**

**III Tabellenverzeichnis**

**IV Danksagung**

**V Curriculum vitae**

## **1. Einleitung**

### **1.1 Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus ist eine Volkskrankheit mit stetiger Zunahme. Die durch die Nahrung aufgenommene Kohlenhydrate werden physiologisch zu Glukose abgebaut und dienen durch die Glykolyse als Energielieferant für die Körperzellen. Für die Aufnahme der Glukose in die Zellen ist das im Pankreas produzierte Insulin notwendig. Außerdem wird durch Insulin die Glykogensynthese, die zur Speicherung der Glukose in den Zellen dient, stimuliert. Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine Störung des Insulin- und damit des Glukosestoffwechsels.

#### **1.1.1 Epidemiologie**

Weltweit wird von ca. 463 Millionen Menschen mit einer Diabetes-mellitus-Erkrankung im Jahr 2019 ausgegangen. Dies entspricht einem Anteil von 9,3% der Weltbevölkerung. Nach Schätzungen werden im Jahr 2045 bereits 700 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt sein (Saeedi et al., 2019). Insgesamt sind ca. 90% an Typ-2-Diabetes-mellitus erkrankt (da Rocha Fernandes et al., 2016).

Die Zahl der erkrankten Menschen nimmt in Deutschland ständig weiter zu. Zwischen 2000 und 2014 ist die Prävalenz der Diabetes-mellitus-Erkrankung laut vergleichenden Studien von 4,7% auf 5,6% gestiegen (Tamayo et al., 2014). Die Gesamtprävalenz des Typ-1-Diabetes-mellitus beträgt 1,1%, des Gestationsdiabetes 1,2%. Damit ist vor allem eine Erkrankung mit Typ-2-Diabetes-mellitus mit einer Gesamtprävalenz von 9,9% vorherrschend (Heidemann et al., 2013; Tamayo et al., 2016).

In Deutschland gibt es eine absolute Anzahl von ca. 5,98 Millionen Diabetikern. Die Dunkelziffer der nicht diagnostizierten Erkrankungen wird dabei zusätzlich auf etwa 2 Millionen geschätzt. Damit gehört Deutschland zu den zehn Ländern mit der höchsten Rate an Diabetikern. Insgesamt leiden schätzungsweise 5,8 Millionen Patienten an Typ-2-Diabetes-mellitus (Landgraf and Bak, 2014). In der Bevölkerung > 50 Jahre gibt es jährlich in Deutschland geschätzte 270.000 Neuerkrankungen. Dabei steigen die Prävalenz und die Inzidenz zwischen 50 und 79 Jahren stark an (Heidemann et al., 2013). Bei den Patienten zwischen 40 und 49 Jahren findet sich eine Prävalenz von unter 5%. Bei den 50- bis 59-Jährigen steigt die Prävalenz bereits auf 8 bis 11% an. Bei den über 70-Jährigen ist eine Prävalenz von über 20% zu verzeichnen (Heidemann and Du, 2011).

Die höchste Inzidenz einer Diabetes-mellitus-Erkrankung findet sich zwischen dem 80. und 89. Lebensjahr (Tamayo et al., 2016). Hierbei ist die Inzidenz bei den Männern im Vergleich zu den Frauen nochmal erhöht. Insgesamt ist davon auszugehen, dass jeder vierte Mensch ab dem 80. Lebensjahr an Typ-2-Diabetes-mellitus leidet (Tamayo et al., 2016).

In den Sterbezahlen zeigen Analysen der gesetzlichen Krankenkassendaten ein Verdoppeln der Diabetes mellitus bedingten Sterbefälle zwischen 1990 und 2010. Dabei sind 21% aller Todesfälle auf eine Diabetes-mellitus-Erkrankung zurückzuführen. Für eine Erkrankung an Typ-2-Diabetes-mellitus betrifft dies ca. 16% der Todesfälle. Die höchste Rate besteht dabei in den Altersgruppe 70 bis 79 und 80 bis 89 Jahre (Jacobs et al., 2017).

Durch die Erkrankung an Typ-2-Diabetes-mellitus wird die Lebenserwartung um ca. 10 bis 15 Jahre reduziert. Die Lebensqualität durch die Begleitkomplikationen ist ebenfalls eingeschränkt (Clemens et al., 2003). Die häufigste Todesursache für Menschen mit Diabetes mellitus sind kardiovaskuläre Ereignisse durch mikro- und makrovaskuläre Komplikationen (Tancredi et al., 2015; Jacobs et al., 2017).

### **1.1.2 Diagnostik und HbA1c**

Die Diagnostik des Diabetes mellitus kann mittels Blutuntersuchung erfolgen. Dabei ist eine wiederholte Messung wichtig. Eine eindeutige Diagnose kann bei mehrfach erhöhten Werten oder bei klinischen Symptomen im Zusammenhang mit erhöhten Werten oder durch zwei positive unterschiedliche Testverfahren gestellt werden.

Eine nüchterne Blutglukosemessung mit einem Wert  $> 126$  mg/dl an zwei Tagen definiert bereits das Vorliegen einer Diabetes-mellitus-Erkrankung (Herold, 2014). Werte zwischen 100 und 125 mg/dl weisen auf ein erhöhtes Diabetesrisiko hin und sollten kontrolliert werden. Bei einem erhöhten Gelegenheitsblutzuckerwert  $> 200$  mg/dl an zwei Tagen oder mit klassischen Symptomen liegt Diabetes mellitus vor (Roden, 2016; Petersmann et al., 2019)

Zur weiteren Abklärung kann außerdem der HbA1c-Wert bestimmt werden. Hierbei erfolgt die Messung des Glykohämoglobins HbA. Dieses ist das adulte Hämoglobin, welches am häufigsten vorkommt. Eine Glykosilierung erfolgt je nach Höhe des aktuellen Blutglukosespiegels und ist irreversibel. Der Messwert gibt einen Überblick über die durchschnittliche Konzentration der Blutglukose in den letzten 8 bis 12 Wochen. Die

Eliminierung erfolgt mit dem Abbau der Erythrozyten. Normwerte sind hierbei für Nicht-Diabetiker  $\leq 5,7\%$ . Bei einem HbA1c-Wert  $> 6,5\%$  wird von einer Diabetes-mellitus-Erkrankung gesprochen. Bei Werten  $> 5,7$  und  $\leq 6,5\%$  besteht ein erhöhtes Diabetesrisiko und eine Indikation zur weiteren Abklärung (Roden, 2016; Petersmann et al., 2019).

Während der Therapie erfolgt eine regelmäßige Kontrolle der Einstellung mittels Bestimmung des HbA1c-Wertes. Empfohlen ist eine zweimal jährliche Kontrolle, gegebenenfalls bei erhöhten Werten engmaschiger (KDIGO, 2020). Für Typ-2-Diabetiker wird für jüngere Patienten ohne Komorbiditäten ein therapeutischer HbA1c-Wert von 6,5 bis 7,5% empfohlen. Bei älteren Patienten wird eine individuelle Risikobewertung empfohlen. So wird bei einer ebenfalls bestehenden chronischen Nierenerkrankung ein HbA1c von  $< 8\%$  angestrebt (KDIGO, 2020). Bei einer Lebenserwartung von  $< 15$  Jahren sollte auf Grund des erhöhten Hypoglykämie- und Sturzrisikos ebenfalls ein HbA1c-Wert von  $\leq 8\%$  angestrebt werden (Bahrman et al., 2011). Die Mortalität ist dabei erhöht bei Werten von  $< 6\%$  und  $> 8\%$  (Rhee et al., 2014). Der HbA1c-Wert kann beispielsweise beeinträchtigt werden durch angeborene Hämoglobinopathien, veränderte Lebensdauer der Erythrozyten wie bei Vitaminmangel oder renaler Anämie, durch chronische Niereninsuffizienz oder Schwangerschaft (Roden, 2016). Auch eine Dialysetherapie hat Einfluss auf die Aussagekraft des HbA1c-Wertes, da unter anderem die Erythrozytenüberlebenszeit durch die Therapie verkürzt wird und häufig eine Hypoalbuminämie oder azidotische Stoffwechsellage besteht (KDIGO, 2020). Die Auswertung des HbA1c-Wertes während einer bestehenden Dialysetherapie ist damit erschwert und nur eingeschränkt möglich (KDIGO, 2020).

Zur Diagnosesicherung kann des Weiteren ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt werden. Dem Patienten wird Flüssigkeit mit 75g gelöstem Zucker zum Trinken gegeben. Vor und zwei Stunden nach Einnahme werden die Blutzuckerwerte ermittelt. Bei erhöhtem 2h-Wert von  $> 200\text{mg/dl}$  liegt eine Diabetes-mellitus-Erkrankung vor. Beeinflusst wird der Test durch eine vorbestehende Kohlenhydratmangelernährung oder längeres vorangegangenes Fasten (Roden, 2016).

### **1.1.3 Pathophysiologie und Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus**

Diabetes mellitus ist eine Störung des Glukosestoffwechsels. Dabei wird zwischen dem Typ 1, der mit totalem Verlust der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas einhergeht und dem Typ 2, der durch Insulintoleranz der Peripherie gekennzeichnet ist, unterschieden. Darüber hinaus gibt es weitere Unterscheidungen spezifischer Diabetesformen, auf die aktuell nicht weiter eingegangen werden kann. Im Folgenden werden Pathophysiologie und Komplikationen schwerpunktmäßig des Typ-2-Diabetes-mellitus beschrieben, da im Rahmen der vorliegenden Arbeit lediglich Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht werden.

Der Typ-2-Diabetes-mellitus ist mit 90%igem Anteil an allen Diabetikern der am häufigsten vorkommende Typ (Rathmann and Tamayo, 2016). In der Pathophysiologie unterscheidet er sich im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes-mellitus durch die bestehende periphere Insulinresistenz bei noch bestehender Insulineigenproduktion.

Beim Typ-2-Diabetes-mellitus ist körpereigenes Insulin vorhanden und wird im Pankreas produziert und sezerniert. Die Wirkung an der Zellmembran, am Zielort, ist jedoch vermindert. Körpereigene Insulinmehrproduktion kann diese Resistenzlage zunächst ausgleichen. Jedoch kommt es im weiteren Verlauf der Erkrankung durch die dauerhafte Überproduktion von Insulin zum langsam progredienten Verlust der Pankreasfunktion mit einer nicht ausreichenden endogenen Insulinproduktion. Nach einiger Zeit, zumeist nach einigen Jahren, reicht die noch produzierte körpereigene Insulinmenge nicht mehr aus, um den Insulinbedarf des Körpers zu decken und den Blutglukosespiegel zu regulieren. Dies führt zur Manifestation des Diabetes mellitus mit erhöhtem Blutglukosespiegel und erhöhtem HbA1c-Wert (Landgraf and Bak, 2014).

In der Vergangenheit waren hauptsächlich Personen des höheren Lebensalters betroffen, weshalb der Beiname „Altersdiabetes“ entstanden ist. Zunehmend sind jedoch auch jüngere, vor allem adipöse Patienten betroffen. Die Genese ist multifaktoriell, wobei Übergewicht eine der Hauptursachen ist. Hierbei ist vor allem das Bauchfett als Risikofaktor hervorzuheben.

Bei Typ-2-Diabetikern kommt es zur Herabregulation der Glukosetransporter-4 (GLUT-4) -Rezeptoren Glukosetransporter-4-Rezeptoren (GLUT-4-Rezeptoren) im Muskel- und Fettgewebe. Die GLUT-4-Rezeptoren sind unter anderem für die Aufnahme der Glukose ins Gewebe zuständig. Durch die Herabregulation der Rezeptoren wird weniger Glukose aufgenommen. In gesunden Zellen kommt es physiologisch durch die Insulinstimulation

zur erhöhten Expression von GLUT-4-Rezeptoren. Der genaue Grund für die Herabregulation ist noch nicht bekannt. Wahrscheinlich ist diese jedoch reaktiv durch Retinol-binding Protein (RBP4) stimuliert, das zu einer verminderten Reaktion der Zellen auf Insulin führt. RBP-4 wird vor allem im Fettgewebe produziert (Yang et al., 2005).

Auch genetische Faktoren tragen zum Risiko bei an Typ-2-Diabetes-mellitus zu erkranken. Es handelt sich dabei um eine polygene Beteiligung. Zudem scheint die Lebensweise ein weiterer Risikofaktor zu sein. So steigern beispielsweise Stresshormone wie Katecholamine und Glukokortikoide in der Leber die Gluconeogenese. Die hemmende Wirkung des Insulins auf die Gluconeogenese ist durch die Insulinresistenz des Organs vermindert, der Blutzuckerspiegel steigt weiter an.

Die Symptomatik des Typ-2-Diabetes-mellitus ist weniger mit Polydipsie und Polyurie wie beim Typ-1-Diabetes-mellitus assoziiert. Vielmehr bestehen häufig unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen und Infektneigung. Durch die Glukosurie sind vor allem die harnabführenden Organe bei der Infektneigung betroffen. In seltenen Fällen kann es zum hyperosmolaren Koma kommen. Hierbei kommt es zu einer deutlich vermehrten Wasserausscheidung im Rahmen der Glukosurie, welches eine Dehydratation mit Elektrolytstörungen zur Folge hat. Bedingt durch die verschobenen Osmolaritäten im Blut kann es zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma kommen. Außerdem kann ein Volumenmangelschock mit möglichem akuten Nierenversagen auftreten. Des Weiteren steigt durch die Elektrolytstörungen das Risiko für rhythmogene kardiale Ereignisse.

Ziel der Therapie eines Diabetes mellitus ist es vor allem den Blutglukosewert normnah einzustellen. Der Ziel-HbA1c wird dabei mit 6,5 bis 7,5% angegeben, jedoch ohne das Hypoglykämierisiko zu erhöhen. Außerdem ist es Ziel, mögliche Folgeschäden des Diabetes mellitus frühzeitig zu erkennen, zu therapieren oder zu verhindern. Eine Reduktion des HbA1c um 1% bewirkt die Risikoreduktion der nicht fatalen Myokardinfarkte um 14%. Ebenfalls kommt es bereits bei 1% Senkung zu einer Risikoreduktion um 21% bezüglich des Todes durch Diabetes mellitus (Ray et al., 2009).

#### Allgemeine Therapiemaßnahmen:

Eine der wichtigsten Therapiestrategien ist die Gewichtsreduktion und die Förderung der Bewegung des Patienten. Dabei sollte eine Gewichtsreduktion um 5% bei einem BMI von 27 bis 35kg/m<sup>2</sup> und bei einem BMI > 35kg/m<sup>2</sup> sogar um > 10% erfolgen (Landgraf and Bak, 2014). Außerdem erfolgt die systolische Blutdruckeinstellung auf < 140mmHg

(Landgraf and Bak, 2014). Zur Umsetzung werden strukturierte Diabetikerschulungen, Ernährungsumstellung und Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Zigarettenrauchen, Hyperlipidämie und arterielle Hypertonie empfohlen.

#### Orale Antidiabetika:

(Clemens et al., 2003; Raz, 2013; Landgraf and Bak, 2014; Lalau et al., 2015)

Die Therapie wird medikamentös mit oralen Antidiabetika unterstützt. Der Wirkmechanismus dieser oralen Antidiabetika ist je nach Präparat verschieden. Ein sehr häufig verwendetes Medikament ist das Metformin aus der Gruppe der Biguanide, welches seit 1957 vor allem bei übergewichtigen Diabetikern eingesetzt wird. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist aber, dass die Gluconeogenese der Leber gehemmt wird (Clemens et al., 2003). Außerdem erfolgt die Steigerung der Glukoseaufnahme im Fettgewebe und der Skelettmuskulatur. Des Weiteren zeigt sich eine Risikoreduktion für makrovaskuläre Folgeerkrankungen (Stumvoll et al., 1995; Clemens et al., 2003). Eine Nebenwirkung ist die Gewichtsabnahme, die zur weiteren Verbesserung der Diagnose beiträgt. Zunächst wird eine Monotherapie bei Nichterreichen eines HbA1c-Wertes unter allgemeinen Therapiemaßnahmen empfohlen.

Alternativ kann eine Monotherapie mit Acarbose, einem alpha-Glukosidasehemmer, begonnen werden. Durch alpha-Glukosidasehemmer erfolgt die Hemmung der Glukoseaufnahme über den Magen-Darm-Trakt. Dadurch kommt es zur Reduktion eines postprandialen Blutzuckerpeaks. Im Vergleich zum Metformin ist die Wirkung jedoch schwächer und die Einnahme nebenwirkungsreich.

Die Insulinfreisetzung kann z.B. über Sulfonylharnstoffe gefördert werden. Durch die medikamentös geförderte Ausschüttung des Insulins aus den Betazellen des Pankreas erfolgt die Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c dosisabhängig. Es besteht allerdings die Gefahr von Hypoglykämien durch vermehrte Insulinausschüttung. Das Hypoglykämierisiko steigt mit höherem Lebensalter nochmals an. Einige Sulfonylharnstoffe reduzieren zusätzlich das mikrovaskuläre Risiko. Sie sind jedoch für die Langzeittherapie wegen nachlassender Wirkung nicht geeignet. Glinide haben eine ähnliche Wirkung wie die Sulfonylharnstoffe. Die endogene Insulinausschüttung wird gefördert. Ebenfalls besteht ein erhöhtes Hypoglykämierisiko.

Die Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine) (DPP-4-I) haben hingegen kein Hypoglykämierisiko. Gehemmt wird bei dieser Wirkstoffgruppe das Enzym Dipeptidylpeptidase IV, welches das Hormon Glukagon-like Peptide 1 (GLP-1) zu einem inaktiven Metaboliten abbaut. GLP-1 sorgt für eine Insulinausschüttung aus dem Pankreas. Wird dieser Abbau gehemmt, bleibt der Hormonspiegel des GLP-1 erhöht. Die Insulinausschüttung aus dem Pankreas bleibt somit ebenfalls erhöht. Dieser Mechanismus erklärt auch die Gefahr einer Hypoglykämie durch die verlängerte Insulinausschüttung.

Außerdem gibt es die Natrium-dependet-glucose-co-transporter-2- (SGLT2) -Inhibitoren (Gliflozine), welche die renale Glukosereabsorption über den SGLT2-Transporter hemmen. Durch die vermehrte Ausscheidung der Glukose wird ebenfalls die Gewichtsabnahme gefördert. Allerdings ist ihr Einsatz bei eingeschränkter GFR nicht empfohlen. Aufgrund der medikamentös erzeugten Glukosurie zeigt sich ein erhöhtes Risiko für Genitalinfekte.

Glitazone können durch eine verminderte Insulinresistenz im Fettgewebe, Skelettmuskel und Leber ebenfalls den Blutzuckerspiegel beeinflussen. Zugelassen sind diese nur als Kombinationspräparat. Sie sind aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums nur in Ausnahmefällen empfohlen.

Durch orale Antidiabetika kann die Krankheitsentwicklung verzögert werden. Bei Nichterreichen einer HbA1c-Senkung unter Monotherapie kann eine Kombinationstherapie erfolgen. Hierbei ist zu beachten, dass die Dosierung der Einzelsubstanzen im Vergleich zur Monotherapie geringer ausfallen kann. In der Kombinationstherapie ist ein Synergismus der verwendeten Substanzen zu erzielen, z.B. durch den Einsatz von Metformin, zur Steigerung der Insulinsensitivität, mit einem Sulfonylharnstoff, zur Steigerung der Insulinsekretion.

#### Insulintherapie:

Bezüglich der Insulintherapie gibt es ebenfalls verschiedene Therapieansätze. Eine Insulintherapie ist erst nach Versagen der oralen Antidiabetikatherapie indiziert. Bei bekannter koronarer Herzerkrankung sollte frühzeitig eine Insulintherapie initiiert werden (Malmberg et al., 1999; Clemens et al., 2003).

Es besteht die Möglichkeit mittels Pen, der mit einer Insulinpatrone gefüllt ist, oder mittels Injektionsspritze in das Subkutangewebe des Bauchraumes eine Insulininjektion durchzuführen. Außerdem gibt es die Möglichkeit einer kontinuierlichen Insulinapplikation über Pumpen. Den verschiedenen Therapieformen ist gemein, dass ein Basalinsulin abgegeben wird, welches eine lange Wirkdauer hat und den Grundbedarf des Diabetikers deckt. Zudem wird kurzwirksames Insulin benötigt, um Blutzuckerspitzen abzufangen. Da beim Typ-2-Diabetes-mellitus noch eine Resteigenproduktion des Insulins vorhanden ist, wird dies in der Therapieplanung berücksichtigt. Zunächst ist bei Erkrankungsbeginn die frühe postprandiale Insulinausschüttung bei Typ-2-Diabetikern reduziert (Clemens et al., 2003). Es wird versucht, diesen Verlust durch eine Hyperinsulinämie in der späten postprandialen Phase zu kompensieren. Im weiteren Krankheitsverlauf manifestiert sich ein Versagen der endogenen Insulinsekretion und damit ein manifester Insulinmangel. Unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs der Erkrankung haben sich unterschiedliche Therapieformen etabliert (Clemens et al., 2003).

In der heutigen Therapieplanung werden verschiedene Modelle der Insulintherapie angewandt:

(Herold, 2014; Bojunga and Mondorf, 2019)

#### Konventionelle Insulintherapie (CT)

Bei der konventionellen Insulintherapie hat der Patient feste Spritzzeiten. Mehrfach täglich wird Mischinsulin zu festen Zeiten appliziert. Bei dieser Form ist eine geregelte Mahlzeiteneinnahme mit vorgeschriebenen Kohlenhydrateinheiten notwendig. Hierbei werden Intermediärinsuline gegebenenfalls in Kombination mit Normalinsulinen angewendet. Die Therapieform findet vor allem Anwendung bei Typ-2-Diabetes-mellitus. Eine körpereigene Basalrate ist bei den Patienten noch vorhanden.

#### Basal unterstützende orale Therapie (BOT)

Diese Therapieform beschreibt eine Kombination aus oralen Antidiabetika und einem langwirksamen Insulin. Die Indikation ergibt sich bei erhöhten Nüchternblutzuckerwerten beziehungsweise beim Anstieg der nächtlichen Blutzuckerwerte bei im Tagesverlauf gut eingestellten Blutzuckerwerten. Angewendet wird diese Form der Therapie bei Typ-2-Diabetes-mellitus als Vorstufe einer möglichen intensivierten konventionellen Insulintherapie. In den Abendstunden erfolgt die Applikation eines langwirksamen

Insulins, um den Basalbedarf zu decken. Des Weiteren erhält der Patient orale Antidiabetika, welche die Blutzuckerwerte zu den Mahlzeiten abdecken sollen, unterstützt durch eine vorhandene Restausschüttung des körpereigenen Insulins über das Pankreas.

#### Supplementäre Insulintherapie (SIT)

Die supplementäre Insulintherapie beschreibt eine Therapie, bestehend aus Insulin und oralen Antidiabetika. Die Applikation der Insulindosen erfolgt mittels kurzwirksamer Insuline ergänzend zu den Mahlzeiten, um Spitzenwerte abzufangen. Die Basisversorgung kann noch durch die Bauchspeicheldrüse und die oralen Antidiabetika abgedeckt werden.

#### Funktionelle Insulintherapie (FIT)

Es wird vor allem die frühe postprandiale Insulinausschüttung simuliert, welche in der frühen Erkrankungsphase des Typ-2-Diabetikers auftritt. Es erfolgt eine Applikation des Insulins in Abhängigkeit von der Kohlenhydrataufnahme. Die Applikation erfolgt dabei zur Nahrungsaufnahme. Eine Kombination mit Metformin ist sinnvoll. Bei zunehmendem Versagen der endogenen Insulinsekretion erfolgt die Umstellung auf eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie.

#### Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)

Die intensiviertere konventionelle Insulintherapie ist nach dem „Basis-Bolus-Prinzip“ konzipiert. Indiziert ist die Therapie beim Versagen der endogenen Insulinproduktion auch während des Tagesverlaufs. Zu den Mahlzeiten und zur Korrektur wird ein Bolus eines schnellwirksamen Insulins gespritzt. Die Dosierung ist dabei variabel und abhängig vom gemessenen Blutzuckerwert und der geplanten Nahrungsaufnahme. Das langwirksame Verzögerungsinsulin wird als Basis ein- bis dreimal täglich zusätzlich appliziert. Durch die intensiviertere Therapie ist eine flexiblere Lebensführung möglich, wobei eine gute Patientenschulung Grundvoraussetzung und selbstständige Blutzuckermessungen mehrfach am Tag notwendig sind.

Die Insulinpumpentherapie (CSII) ist ebenfalls eine intensiviertere Insulintherapie. Hierbei erfolgt eine kontinuierliche subkutane Gabe mit schneller Möglichkeit der Insulinanpassung. Da die Insulinpumpentherapie deutlich teurer ist und eine sehr gute Schulung des Patienten voraussetzt, kommt sie vor allem bei stark schwankenden

Blutzuckerwerten und bei Patienten mit großer Variabilität im Insulinbedarf, z.B. durch Sport oder Schichtarbeit zum Einsatz.

#### **1.1.4 Hypoglykämie**

Die Definition der Hypoglykämie erfolgt anhand der gemessenen Blutzuckerwerte und der Symptomatik eines Patienten unter erniedrigten Blutzuckerwerten. Als Hypoglykämie wird ein Blutzuckerspiegel  $\leq 50\text{mg/dl}$  bezeichnet. Dabei wird in asymptomatische und symptomatische Hypoglykämie unterschieden. Jedoch kann ab einem Blutzuckerspiegel von  $< 70\text{ mg/dl}$  und typischen Symptomen, wie z.B. Schwindel, Kaltschweißigkeit, Zittern, Unruhe, Bewusstseinsverlust, ebenfalls von einer Hypoglykämie gesprochen werden (Herold, 2014). Eine weitere Unterteilung der symptomatischen Hypoglykämie erfolgt nach Beurteilung des Patientenzustandes. Wenn der Patient noch in der Lage ist, sich selbst zu helfen, wird von klinisch leichter Hypoglykämie ausgegangen. Benötigt der Patient bereits Fremdhilfe, wird dies als schwere Hypoglykämie bezeichnet. Eine Hypoglykämie liegt dann vor, wenn die Symptomatik unter Anstieg des Blutzuckerspiegels regredient ist (Landgraf and Bak, 2014).

Die Symptomatik der Hypoglykämie variiert. Typisch sind Schweißausbrüche und Bewusstseinstrübungen sowie Aktivierung des sympathischen Systems mit Heißhunger, Tachykardie, Übelkeit und Erbrechen.

Ursächlich für Hypoglykämie können Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffe oder Insulintherapie sein. Auch Leber- oder Niereninsuffizienz sowie Alkoholkonsum oder fehlende Schulung des Patienten können Auslöser für eine Hypoglykämie darstellen. Eine schwere Hypoglykämie kann mit bleibenden Schäden bis hin zum Versterben des Patienten verlaufen. Da jede Hypoglykämie auch für das Umfeld gefährlich sein kann, vor allem wenn dies z.B. im Straßenverkehr plötzlich auftritt, ist es wichtig, in der Diabetestherapie auf Vermeidung hypoglykämischer Episoden zu achten (Amiel et al., 2008).

Das Risiko für Hypoglykämie steigt mit der Dauer der Diabetes-mellitus-Erkrankung, einer geringen Insulinreserve, weiteren anderen Komorbiditäten wie weiteren Hormonstörungen oder Nierenerkrankungen sowie einer länger bestehenden Insulintherapie. Auch vorangegangene Hypoglykämien und bereits stattgehabte Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken (TIA) erhöhen das Risiko einer

Hypoglykämie (Amiel et al., 2008; Kostev et al., 2015). In den Datenbankanalysen zeigt sich für ein erhöhtes Lebensalter ein etwas reduziertes Risiko einer Hypoglykämie zumeist bei akzeptiertem höherem HbA1c-Wert (Kostev et al., 2015).

Anzumerken ist jedoch, dass bei älteren Patienten, die an Typ-2-Diabetes-mellitus erkranken, sowohl das Bewusstsein für eine Hypoglykämie, als auch das Bemerkens einer Hypoglykämie reduziert sind (Amiel et al., 2008). Patienten mit einer Diabetes-mellitus-Erkrankung und einer zeitgleich bestehenden chronischen Niereninsuffizienz haben ein deutlich erhöhtes Hypoglykämierisiko im Vergleich zu Patienten mit Diabetes mellitus ohne chronische Niereninsuffizienz. Das Risiko eine Hypoglykämie zu erleiden ist auch erhöht, wenn nur eine chronische Nierenerkrankung und kein Diabetes mellitus vorliegt (Moen et al., 2009).

Dabei haben die hypoglykämischen Episoden Einfluss auf Mortalität, Morbidität und die Lebensqualität (Amiel et al., 2008). Hypoglykämien erhöhen außerdem das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen wie Apoplex oder Myokardinfarkt vor allem im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen wie Hypertonie und koronarer Herzerkrankung (Amiel et al., 2008). Auch ist die Sterblichkeit im Zusammenhang mit kardialen Ereignissen erhöht. Das größte Risiko nach einer Hypoglykämie zu versterben besteht einen Tag nach der hypoglykämischen Episode (Amiel et al., 2008; Moen et al., 2009). Bei gehäuftem Auftreten von Hypoglykämien ist ein erhöhtes Risiko für Demenzentwicklung nachgewiesen (Whitmer et al., 2009).

Physiologisch steuert der Körper der Hypoglykämie entgegen, indem er versucht, den Blutzuckerspiegel über hormonelle Regelkreise zu erhöhen. Bei Hyperinsulinämie oder Medikamentenüberdosierung im Rahmen einer antidiabetischen Therapie greifen diese Gegenmechanismen jedoch nicht. Die Therapie der hypoglykämischen Episode besteht in der Gabe von oraler Glukose, im Notfall ist auch die intravenöse Gabe von Glukose möglich.

Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus sind zu Beginn ihrer Erkrankung an hohe Blutzuckerwerte gewöhnt, weshalb normal niedrige Werte bereits eine hypoglykämische Episode imitieren können. Im Krankheitsverlauf kommt es aufgrund der Insulinresistenz selten zu Hypoglykämien. Außerdem sind die Gegenregulationsmechanismen noch erhalten. Schon bei niedrig normalen Blutzuckerwerten des Typ-2-Diabetikers werden

gegenregulatorische Hormone ausgeschüttet. Erst bei Ausfall der Pankreasinsulinproduktion kann es zu Symptomen ähnlich dem der Typ-1-Diabetiker kommen (Rathmann and Tamayo, 2016).

## **1.2 Mikro- und makrovaskuläre Schädigung bei Diabetes mellitus**

Durch Diabetes-mellitus-Erkrankung steigt das Risiko für eine Vielzahl an Komplikationen. Dabei ist in makrovaskuläre und mikrovaskuläre Schäden zu unterteilen.

Makrovaskuläre Schädigungen bezeichnen die Beteiligung der großen Gefäße im Blutkreislauf. Dazu zählen koronare Herzerkrankung (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit, diabetisches Fußsyndrom und Apoplex. Makrovaskuläre Schäden treten vor allem bei Typ-2-Diabetikern auf und werden durch weitere Faktoren des metabolischen Syndroms beeinflusst. Der erhöhte Blutglukosewert und die mit Adipositas häufig assoziierte Fettstoffwechselstörung gehören zum metabolischen Syndrom. Definiert ist das metabolische Syndrom als Zusammenfallen von Glukosestoffwechselstörung, Hypertriglyzeridämie, abdomineller Adipositas und arterieller Hypertonie (Herold, 2014). Das metabolische Syndrom sowie die einzelnen Stoffwechselstörungen gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher.

Etwa 80% der Typ-2-Diabetiker entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung makrovaskuläre Schädigungen, die eine wichtige Ursache für Mortalität und Morbidität darstellen. In der Therapie der makrovaskulären Schäden sind deshalb neben konsequenter Blutzuckereinstellung auch die Einstellung des Blutdrucks und weiterer Risikofaktoren des metabolischen Syndroms notwendig (Landgraf and Bak, 2014).

Mikrovaskuläre Schädigung definiert Beeinträchtigungen, welche die kapillaren Blutgefäße betreffen. Sie wird durch arterielle Hypertonie begünstigt und zeigt sich vor allem in diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und diabetischer Neuropathie mit einer Prävalenz von 13% bis 46% (Landgraf and Bak, 2014). Ein Zusammenspiel von diabetischer Neuropathie und peripherer arterieller Verschlusskrankheit kann zum diabetischen Fußsyndrom führen, wobei nicht selten Amputationen nötig sind. Diese Schädigungen treten vor allem bei Typ-1-Diabetikern auf, sind aber auch bei Typ-2-Diabetikern zu finden. Wichtig in der Therapie ist die strikte Blutzuckereinstellung (Landgraf and Bak, 2014).

Die Begleit- und Folgeerkrankungen sind häufig bereits bei Diagnosestellung des Typ-2-Diabetes-mellitus vorliegend. Ca. 84% der Erkrankten leiden bereits an arterieller Hypertonie, 66% an Fettstoffwechselstörung und 27% an KHK, zudem ca. 20% an diabetischer Nephropathie (Landgraf and Bak, 2014). Die Begleit- und Folgeerkrankungen hängen ab vom Alter und der Erkrankungsdauer.

Ca. 75% der Diabetiker versterben verfrüht durch kardiovaskuläre Komplikationen. Zudem werden jährlich ca. 40.000 Amputationen durchgeführt, die mit Diabetes mellitus assoziiert sind (Rathmann and Tamayo, 2016). Die Lebenserwartung der Diabetiker wird durch erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte, Apoplex oder Niereninsuffizienz stark reduziert. Neben dem diagnostizierten Diabetes ist auch ein unentdeckter Diabetes mellitus mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert (Rathmann and Tamayo, 2016).

Neben den genannten Folgeschädigungen durch Gefäßveränderungen gibt es noch weitere mögliche Komplikationen. An dieser Stelle soll jedoch auf Grund der Relevanz für die EFSD Studie nicht weiter darauf eingegangen werden und lediglich eine Vertiefung der Nierenkomplikationen sowie des kardiovaskulären Risikos erfolgen.

### **1.2.1 Kardiovaskuläres Risiko und plötzlicher Tod bei Diabetes mellitus**

Ein besonderes Risiko beim Diabetes mellitus besteht für kardiovaskuläre Erkrankungen. Laut statistischem Bundesamt sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit 66% die häufigste Todesursache in Deutschland. Durch kardiovaskuläre Erkrankungen versterben ca. 50% der Diabetiker. Die Lebenserwartung eines 60-jährigen Diabetikers ist um 12 Jahre gegenüber einem gesunden Menschen verringert (Rathmann and Tamayo, 2016). Zwei Drittel der Todesfälle bei Diabetes mellitus entstehen durch akute Gefäßverschlüsse wie Myokardinfarkt und Apoplex. Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Typ-2-Diabetikern um das Doppelte bis Vierfache erhöht im Vergleich zur gesunden Bevölkerung (Emerging Risk Factors et al., 2015). Bei einem niereninsuffizienten Diabetiker sind kardiovaskuläre Komplikationen die Haupttodesursache (Scherbaum and Ritz, 2005).

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Diabetes mellitus werden verschiedene Scores benutzt, z.B. ARRIBA (Einberechnung des HbA1c) oder der UKPDS-Score (Einbeziehung von Ethnie und Diabetesdauer) (Landgraf and Bak, 2014). Kardiovaskuläre Erkrankungen entstehen auf dem Boden einer Atherosklerose, einer Gefäßwandveränderung mit Ablagerung von Triglyceriden, Bindegewebeproliferation

und Calciumoxalatbildung. Risikofaktoren sind Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Adipositas sowie das metabolische Syndrom.

Zu den kardialen Erkrankungen im Rahmen einer Diabetes-mellitus-Erkrankung zählen unter anderem Vorhofflimmern, degenerative Herzklappenerkrankungen, Koronarstenose und Herzinsuffizienz. Begünstigende Schädigungen sind endotheliale Dysfunktion, Mikro- und Makroangiopathie, linksventrikuläre Hypertonie und myokardiale Fibrose sowie Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des Sympathikus. Besonders durch Veränderungen am vegetativen Nervensystem besteht die Gefahr für erhöhte Anfälligkeit von Herzrhythmusstörungen (Rathmann and Tamayo, 2016). Durch begleitende Neuropathie kann dies zu veränderter Wahrnehmung der Symptome führen. Sogenannte stumme Herzinfarkte werden vom Patienten nicht bemerkt und stellen daher ein großes Risiko dar (Rathmann and Tamayo, 2016).

Durch gute Einstellung der Blutglukose lassen sich Infarkte und koronare Ereignisse deutlich reduzieren. Eine konsequente Therapie senkt die mikrovaskulären Komplikationen an Niere, Netzhaut und peripheren Nerven (Rathmann and Tamayo, 2016).

Bei Dialysepatienten ist plötzlicher Herztod die häufigste Todesursache. Ein Viertel der Patienten mit Endstadium einer chronischen Niereninsuffizienz versterben an plötzlichem Herztod (Green et al., 2011). Erhöhtes HbA1c von  $> 8\%$  bei Hämodialysepatienten ist mit einem mehr als doppelt so hohem Risiko für plötzlichen Herztod assoziiert im Verhältnis zu Werten von  $< 6\%$ . Außerdem ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität bei hohem HbA1c erhöht (Drechsler et al., 2009). Etwa 38% der Dialysepatienten leiden unter einer KHK (Stack and Bloembergen, 2001).

Häufig zeigen sich konzentrische und exzentrische Hypertrophien der Herzmuskulatur bei den Dialysepatienten. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Hypertrophie und Herzrhythmusstörungen sowie erhöhter kardiovaskulärer Mortalität. Außerdem leiden Dialysepatienten häufig an einer verringerten linksventrikulären Ejektionsfraktion (Parfrey et al., 1996).

Ein Zusammenhang zwischen vor allem nächtlichen hypoglykämischen Episoden und plötzlichem Herztod durch Arrhythmien wird vermutet (Bergner and Goldberger, 2010). Ebenfalls ist das Risiko für Herzinsuffizienz bei Typ-2- Diabetikern erhöht. Gut 40% der

Typ-2-Diabetiker leiden an Herzinsuffizienz. Dies ist ein zwei- bis sechsfaches Risiko im Vergleich zu Nichtdiabetikern (Rathmann and Tamayo, 2016).

Häufig ist plötzlicher Herztod nach dem langen Dialyseintervall über ein Wochenende sowie 12 Stunden nach Beginn einer Dialysetherapie zu beobachten (Bleyer et al., 2006; Green et al., 2011). Ein Zusammenhang mit Elektrolytverschiebungen und Volumenänderungen ist dabei denkbar. Gerade die Variabilität der Kaliumwerte, die bei mangelnder Nierenfunktion nicht mehr über die Niere reguliert werden können, sind mit Herzrhythmusstörungen und potenziell erhöhtem Mortalitätsrisiko verbunden.

### 1.3 Chronische Niereninsuffizienz

Niereninsuffizienz beschreibt den Verlust der Nierenfunktion und ist definiert als Verringerung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf  $< 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ . Auch Albuminurie von  $> 30\text{mg/g}$  Kreatinin definiert eine Nierenschädigung. Albumin ist physiologisch nur in Spuren im Urin vorhanden. Kreatinin, ein Ausscheidungsprodukt, das im Muskelstoffwechsel abfällt, kann im Blut bestimmt werden. Bei verminderter Ausscheidungsfunktion der Niere steigt die Kreatininkonzentration im Blut an. Die GFR gilt als Maß für die Ausscheidungsfunktion der Niere. Physiologisch haben Männer eine GFR von 97 bis  $140\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$  und Frauen von 75 bis  $125\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ . Berechnet wird die GFR durch die Formel:

$$GFR \left( \frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{U \left( \frac{\text{g}}{\text{l}} \right) \times U_{\text{vol}} (\text{ml}) \times 1,73\text{m}^2}{V \left( \frac{\text{g}}{\text{l}} \right) \times t (\text{min}) \times KO (\text{m}^2)}$$

U = Konzentration der filtrierte Substanz im Urin

$U_{\text{vol}}$  = Urinvolumen (z.B. 24h Sammelurin)

V = Konzentration der filtrierte Substanz im Serum

t = Zeit

KO = Körperoberfläche

Die GFR nimmt physiologisch ab dem 50. Lebensjahr um ca.  $1\text{ml/min}$  mit jedem Jahr ab. Von chronischer Niereninsuffizienz kann gesprochen werden, wenn die genannten Veränderungen seit mehr als drei Monaten bestehen, was eine irreversible Funktionseinschränkung der Nieren darstellt (Gross et al., 2005).

Weltweit gibt es ca. 850 Millionen Menschen, die an chronischer Niereninsuffizienz leiden (Jager et al., 2019). In Deutschland erleiden jährlich ca. 16.000 Menschen ein terminales Nierenversagen (Scherbaum and Ritz, 2005). Davon sind 36% bis 49% an Diabetes mellitus erkrankt. In über 90% der Fälle ist dies Typ-2-Diabetes-mellitus (Scherbaum and Ritz, 2005). In Deutschland haben ca. 10% bis 12% der an Diabetes mellitus Erkrankten eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate von  $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . Zusätzlich weisen ca. 4% bis 6 % eine Proteinurie oder Albuminurie auf. Durch die Asymptomatik der Erkrankung ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen (Segeer et al., 2014).

Durch eine reduzierte GFR steigt die Mortalität deutlich an. Auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist signifikant erhöht (Go et al., 2004).

### **1.3.1 Überblick über Pathogenese, Klassifikation, Stadien und Therapie**

Als Ursache einer Niereninsuffizienz gibt es verschiedene Genesen. Die häufigsten Ursachen chronischer Niereninsuffizienz sind Diabetes mellitus mit einer diabetischen Nephropathie und arterielle Hypertonie mit einer hypertensiven Nephropathie. Außerdem können angeborene Nierenerkrankungen, interstitielle Nephritiden und Glomerulonephritiden sowie Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung zur terminalen Niereninsuffizienz führen. Proteinurie schädigt die Niere und sorgt für chronische Inflammation, die zur interstitiellen Fibrose führt. Die GFR nimmt damit weiterhin ab. Diese Progression kann durch reduzierte Proteinurie verlangsamt werden. Eine interstitielle Fibrose kann jedoch ebenfalls durch arterielle Hypertonie entstehen. Zur Entstehung der Nephropathie wird dabei besonders der nächtliche Blutdruck als relevant betrachtet (Scherbaum and Ritz, 2005). Vor allem das Rauchen gilt als Progressionsfaktor (Gross et al., 2005).

Die chronische Niereninsuffizienz nach K/DOQI Kriterien kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Diese Einteilung erfolgt anhand der GFR.

Einteilung nach K/DOQI-Kriterien:

Tabelle 1 Einteilung nach K/DOQI-Kriterien (National Kidney, 2002)

| <b>Stadium</b> | <b>GFR in ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>   |
|----------------|--|
| <b>I</b>       | Normal >90, zusätzlich Albuminurie, Proteinurie, Hämaturie oder histologische Veränderungen einer Nierenschädigung |
| <b>II</b>      | 60 - 89  |
| <b>IIIa</b>    | 45 - 59  |
| <b>IIIb</b>    | 30 - 44  |
| <b>IV</b>      | 15 - 29  |
| <b>V</b>       | <15  |

Die chronische Niereninsuffizienz verläuft zumeist asymptomatisch. Durch den Funktionsverlust der Niere kommt es zur Ansammlung harnpflichtiger Substanzen im Blutserum, z.B. Harnstoff, Elektrolyte. Zugleich ist die Wasserausscheidung beeinträchtigt. Auch die endokrine Funktion der Niere ist reduziert. Dies führt zur verminderten Synthese von Erythropoetin und damit verbunden zur renalen Anämie, unterstützt durch die von der Urämie bedingten reduzierten Erythrozytenüberlebenszeit. Außerdem wird der Vitamin D<sub>3</sub>-Stoffwechsel behindert, was sich an einer Veränderung der Calcium- und Phosphatkonzentration im Körper zeigt. Durch die Veränderungen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel kommt es zur renalen Osteodystrophie mit osteoporotischen Veränderungen mit erhöhter Frakturanfälligkeit sowie extraossären Verkalkungen. In höheren Stadien können Symptome wie Müdigkeit und Leistungsverlust auftreten, die durch renale Anämie bedingt sind. Auch ein gräuliches Hautkolorit ist häufig. Ab Stadium V kommen die Symptome der Urämie hinzu. Typisch sind dabei Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz, urämische Perikarditis, urämische Gastritis und urämische Blutungsneigung. Selten kann es auch zur urämischen Enzephalopathie kommen, wobei die Patienten dann komatös werden. Außerdem kann durch den Funktionsverlust der Niere und die mangelnde Ausscheidung Hypervolämie entstehen (Segeer et al., 2014).

Vorzeitige Arteriosklerose und linksventrikuläre Hypertonie steigern zusätzlich das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität bei chronischer Niereninsuffizienz. Das Risiko an einer KHK zu versterben liegt bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz 10- bis 100-fach höher als bei nierengesunden Patienten (Segeer et al., 2014).

Die Diagnostik erfolgt mittels Urin- und Serumparameter, woraus die GFR errechnet werden kann. Im Serum kann Kreatinin bestimmt werden. Der Urin wird auf Eiweiße untersucht. Risikopersonen sollten regelmäßig gescreent werden, wozu vor allem Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Raucher und Patienten mit familiärer Disposition zählen. Ab dem fünften Erkrankungsjahr bei Typ-1-Diabetes-mellitus und ab dem ersten Erkrankungsjahr bei Typ-2-Diabetes-mellitus wird jährlich eine Screeninguntersuchung empfohlen (Gross et al., 2005).

Durch chronische Niereninsuffizienz kommt es zu einer Vielzahl von Begleiterkrankungen. Mit verringerter GFR steigt die Mortalität und das Risiko für Herz-Kreislauf-Komplikationen. Beim Vergleich einer GFR von 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> mit einer GFR von 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zeigte sich bereits eine Steigerung des Risikos zu versterben um 68%. Das Risiko, an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben, war dabei mit einem 51% höheren Risiko assoziiert (Tonelli et al., 2006). Bereits eine dokumentierte Proteinurie hat eine Risikoerhöhung für kardiale Ereignisse, vermehrte Hospitalisationen und eine erhöhte Mortalität (Go et al., 2004; Tonelli et al., 2006).

Therapeutisch wird zunächst die Grunderkrankung behandelt, um eine Progressionshemmung zu erreichen. Eine Progressionshemmung kann dabei mittels ACE-Hemmern und Angiotensin-1-Blockern unterstützt werden. Auch durch einen Einsatz von Betablockern kann das Risiko eines plötzlichen Todes reduziert werden (Pun et al., 2007). Außerdem muss eine optimale Blutdruckeinstellung erfolgen. Die durch Hypervolämie und Hypoalbuminämie zunehmenden Ödeme werden durch diuretische Medikamente und Trinkmengenrestriktion therapiert. Ab dem Stadium IV sollte über die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie aufgeklärt werden (Gross et al., 2005).

Durch aktuell verbesserte Therapie von Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und koronare Herzerkrankung hat sich das Überleben dahingehend verändert, dass ein erhöhtes Risiko besteht, das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht zu erreichen (Scherbaum and Ritz, 2005).

### **1.3.2 Diabetische Nephropathie**

Diabetische Nephropathie ist definiert als Nierenschädigung im Rahmen einer Diabetes-mellitus-Erkrankung. Primär ist am ehesten von einer mikro- und makrovaskulären

Schädigung in der Niere auszugehen. Zusätzlich zu einer diabetischen Schädigung besteht häufig auch eine hypertensive und ischämische Nephropathie (Sourij et al., 2016). Die häufigste Erkrankung, die zu Nierenversagen und Dialysepflicht führt, ist der Typ-2-Diabetes-mellitus (Rathmann and Tamayo, 2016). Bei 36 bis 49% der Patienten, die eine Nierenersatztherapie benötigen, ist ein Diabetes mellitus nachweisbar. Dabei ist es bei 93,4% ein Typ-2-Diabetes-mellitus (Scherbaum and Ritz, 2005).

Bei 25 bis 40% der Typ-1- und Typ-2-Diabetikern entsteht eine diabetische Nephropathie. Das Risiko einer Nephropathie ist dabei bei Typ-1-Diabetes-mellitus und Typ-2 gleich hoch (Scherbaum and Ritz, 2005). Chronische Nierenerkrankungen lassen sich bei 40% der Typ-2-Diabetes-mellitus Patienten feststellen. Bei Prädiabeteserkrankung sind es 18% (Gross et al., 2005). Bei Typ-2-Diabetes-mellitus ist eine Nierenbeteiligung bereits bei Diagnosestellung häufig. Des Weiteren sind familiäre Häufungen bekannt. Laut „QuaSi-Niere Jahresbericht“ von 2005/2006 war im Jahr 2005 die diabetische Nephropathie mit 35% die häufigste Ursache für neu aufgetretene Dialysepflicht (Frei and Schober-Halstenberg, 2008). Bereits nach zehn Jahren Erkrankung haben 25% aller Diabetiker nachweisbare Mikroalbuminurie. Bei 5% der Patienten findet sich eine Proteinurie. Einschränkungen der Nierenfunktion sind bereits bei 0,8% der Patienten belegbar. Die rasche Progression der Funktionseinschränkung ist bei mangelnder Therapie zu erwarten. Dialysepflicht wird regelmäßig im Mittel innerhalb von 25 Jahren erreicht (Adler et al., 2003).

Die diabetische Nephropathie wird in die Stadien eingeteilt. Initial besteht Hyperfiltration sowie im weiteren Verlauf Albuminurie, Proteinurie und evtl. das nephrotische Syndrom bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz (Mogensen et al., 1983). Im klinischen Alltag erfolgt die Einteilung nach K/DOQI, hier ist die Nierenfunktionseinschränkung berücksichtigt, wie bereits in Kapitel 1.3 beschrieben.

Histologisch zeigen sich typische Veränderungen, z.B. verdickte glomeruläre Basalmembran, Proliferation der mesangialen Zellen und Matrixbildung mit Glomerulosklerose, Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose. Beim Diabetes mellitus findet sich die noduläre Glomerulosklerose, genannt „Kimmelstiel-Wilson Glomerulosklerose“. Bei Typ-2-Diabetes-mellitus finden sich insgesamt heterogene Veränderungen. Die histologischen Gewebsveränderungen lassen sich folgendermaßen unterscheiden:

Tabelle 2      Histologische Gewebsveränderungen bei diabetischer Nephropathie, (Tervaert et al., 2010)

| <b>Klasse</b> | <b>Histologische Veränderung</b>   |
|---------------|--|
| <b>I</b>      | Verdickung der glomerulären Basalmembran (Frauen > 395nm, Männer > 430nm)    |
| <b>Ila</b>    | Milde Verbreiterung in > 25% des beobachteten Mesangium                      |
| <b>Ilb</b>    | Schwere Verbreiterung in > 25% des beobachteten Mesangium                    |
| <b>III</b>    | Noduläre Sklerose (Kimmelstiel-Wilson-Läsion)                                |
| <b>IV</b>     | Fortgeschrittene diabetische Glomerulosklerose in > 50% der Nierenkörperchen |

In der Pathogenese spielen metabolische und hämodynamische Faktoren eine Rolle. Durch Hyperglykämie kommt es zur erhöhten Synthese von Angiotensin II und damit verbundener Hyperfiltration. Glomerulosklerose entwickelt sich durch die Veränderung der intraglomerulären Druckverhältnisse durch glomeruläre Hämodynamik (Scherbaum and Ritz, 2005). Ein erhöhter Blutzuckerspiegel führt zur Bindung der Glukose an Proteine des Gewebes. Die Ablagerung von Matrix in der Basalmembran wird dadurch begünstigt. Durch diese Schädigung tritt außerdem mehr Albumin in das Filtrat der Glomeruli über. Auch durch inflammatorische Proteine wie Interleukin-1, Interleukin-6 und Interleukin-18 sowie Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  wird die Progression der diabetischen Nephropathie unterstützt (Scherbaum and Ritz, 2005; Navarro-Gonzalez and Mora-Fernandez, 2008).

Diagnostisch kann als erstes Anzeichen zumeist Mikroalbuminurie genannt werden. Mikroalbuminurie ist als Albuminausscheidung von 30 bis 300mg Albumin/24h definiert. Die Ausscheidung von > 300mg/24h wird als Makroalbuminurie bzw. Proteinurie bezeichnet (Dikow and Ritz, 2003). Zur Diagnostik wird ein Schwellenwert im Spontanurin verwendet. Hierbei gilt auch eine Mikroalbuminurie bei 20 bis 200  $\mu$ g/ml und eine Makroalbuminurie ab 200  $\mu$ g/ml (Scherbaum and Ritz, 2005). Das Stadium der Hyperfiltration kann laborchemisch nicht nachgewiesen werden.

Regelmäßiges Screening von Risikopatienten sollte einmal jährlich durchgeführt werden. Dabei erfolgen die Bestimmung des Albumin-Kreatinin-Quotienten, des Serumkreatinins und die Berechnung der GFR. Bei zwei positiven Proben von drei Urinproben liegt eine Nierenschädigung vor (Carville et al., 2014). Beeinflusst werden

kann die Albuminurie durch bestehende Harnwegsinfektionen, Hämaturie oder kürzlich stattgehabte Hyperglykämie oder hypertensive Entgleisung (Gross et al., 2005). Auch ohne das Auftreten von Mikroalbuminurie kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen (Gross et al., 2005).

Klinisch ist die diabetische Nephropathie zumeist asymptomatisch. Folgeerscheinungen wie arterielle Hypertonie, nephrotisches Syndrom oder Symptome der Niereninsuffizienz sind im Verlauf festzustellen. Das nephrotische Syndrom ist definiert als Proteinurie  $> 3,5\text{g}/24\text{h}$  in Kombination mit Ödemen und Hyperlipidämie. Es kommt zu Lid- und Beinödemen sowie Gewichtszunahme. Durch chronisches Nierenversagen kommt es zur Urämie mit den bereits beschriebenen Symptomen.

Bei bekanntem Diabetes mellitus und bestehender Nierenschädigung mit Funktionseinschränkung besteht eine signifikant erhöhte Mortalität. Hierbei sind vor allem die kardiovaskulären Erkrankungen relevant (Fox et al., 2012). Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Nichtdiabetikern im Rahmen einer Nierenschädigung mit Mikroalbuminurie erhöht (Scherbaum and Ritz, 2005). Es sollte deshalb regelmäßig eine Kontrolle einer möglichen koronaren Herzerkrankung erfolgen. Besonderes Augenmerk sollte auf das Auftreten von kardialen Symptomen gelegt werden (Gross et al., 2005). Bei einem Typ-2-Diabetes-mellitus steigt das Risiko eines kardiovaskulären Todes. Für eine Mikroalbuminurie ergibt sich ein Risiko von 0,7% pro Jahr. Bei einer Makroalbuminurie sind es 3,5% pro Jahr und bei einem erhöhten Kreatininserum 12,1% pro Jahr (Scherbaum and Ritz, 2005). Das Risiko für einen plötzlichen Tod sowie kardiovaskuläre Komplikationen und Arrhythmien ist dabei vor allem erhöht in der langen Dialysepause von zwei Tagen sowie innerhalb von 12 Stunden nach Beginn einer Dialysetherapie (Foley et al., 2011).

Ziel einer Therapie ist es, das Risiko der Herz-Kreislauf-Komplikationen zu senken und eine Progression der Erkrankung zu hemmen. Therapeutisch sind die Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage, Blutdruckkontrolle sowie Therapie der Proteinurie und der Begleiterkrankungen wichtig. Außerdem sollten Risikofaktoren wie erhöhte Blutfettwerte und Nikotinabusus reduziert werden. Ein HbA1c von  $< 7,0\%$  gilt als Zielwert, um die Progression der diabetischen Nephropathie zu verringern (Gross et al., 2005). Bereits eine Reduktion des HbA1c von 7,9% auf 7,0% zeigt in einer Studie aus dem Vereinigten Königreich eine 25%ige Verringerung an mikrovaskulären Ereignissen über

einen Verlauf von zehn Jahren (Shichiri et al., 2000). Bei Vorliegen einer Typ-2-Diabetes-mellitus-Erkrankung und einer chronischen Niereninsuffizienz geben aktuelle Leitlinien jedoch die Empfehlung einen HbA1c-Wert von > 6,5 bis 8% anzustreben (KDIGO, 2020). Die arterielle Hypertonie sollte nach aktuellen Leitlinien auf Zielwerte von < 140/80mmHg beziehungsweise bei Diabeteserkrankung mit bestehender Albuminurie > 30mg/d auf < 120/80mmHg, bei > 65-Jährigen auf 130 bis 140mmHg systolisch eingestellt werden (Böger and Krämer, 2018). Die Reduktion der systolischen Blutdruckwerte um 10mmHg sorgt für ein um 29% geringeres Entwicklungsrisiko für Mikroalbuminurie (Chobanian et al., 2003; Sourij et al., 2016). Hierfür sind vor allem ACE-Hemmer wegen ihrer nephroprotektiven Eigenschaft geeignet. Der nephroprotektive Effekt tritt dabei unabhängig von einer antihypertensiven Medikation ein (Gross et al., 2005). Die Proteinurie sollte bei < 0,5 bis 1g/24h liegen, um die Progression zu verringern. Der LDL-Cholesterin-Wert ist in den Stadien I bis IV auf < 100mg/dl einzustellen, bei kardiovaskulären Zusatzerkrankungen auf < 70mg/dl. Hierfür werden Statine bevorzugt (Grundy et al., 2004; Sourij et al., 2016). Als weitere Therapieoption wird die renale Anämie, durch reduzierte Produktion des Hormons Erythropoetin, betrachtet. Eine Anämie stellt dabei ein Risiko zum Progress einer bestehenden Nephropathie dar (Gross et al., 2005). Auch wird durch eine Anämie ein Fortschreiten einer linksventrikulären Hypertrophie beschrieben (Eckardt, 2002). Das uneingeschränkte Fortschreiten der Niereninsuffizienz führt zur Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. Ein frühzeitiges Vorbereiten des Patienten ist deshalb anzustreben.

### **1.3.3 Nierenersatzverfahren**

Im Jahr 2006 gab es in Deutschland 66.508 Dialysepatienten (Frei and Schober-Halstenberg, 2008). Der Anstieg im Vergleich zum Vorjahr betrug 4,9%. Bei ca. 2.780 Patienten erfolgten im Jahr 2006 Nierentransplantationen. In den letzten 20 Jahren ist ein Anstieg der Dialysepatienten um 53% festzustellen. Betroffen ist dabei vor allem die Altersklasse der über 65-Jährigen (Frei and Schober-Halstenberg, 2008).

Durch die demographisch bedingte Alterung der Bevölkerung kann von weiterer Zunahme der nierenkranken Patienten, die potenziell eine Nierenersatztherapie benötigen, ausgegangen werden. Im Jahr 2005 ergab sich eine prozentuale Verteilung der Diagnosen, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz führten, zu Beginn einer Nierenersatztherapie mit ca. 32% Typ-2-Diabetes-mellitus, 23% arterielle Hypertonie und 3% Typ-1-Diabetes-mellitus (Frei and Schober-Halstenberg, 2008).

Über die Möglichkeit einer Nierenersatztherapie oder Nierentransplantation ist spätestens ab Stadium IV der Niereninsuffizienz aufzuklären. Auch beginnende lebensbedrohliche Komplikationen der terminalen Niereninsuffizienz, wie z.B. urämische Enzephalopathie, diuretikarefraktäres Lungenödem, Hyperkaliämie oder urämische Perikarditis sind Indikationen für eine Nierenersatztherapie. Die Vorbereitung der Nierenersatztherapie sollte bei einer GFR  $< 15\text{ml/min/1,73m}^2$  getroffen, die Therapie selbst bei einer GFR  $< 8\text{-}10\text{ml/min/1,73m}^2$  eingeleitet werden (Segerer et al., 2014).

Bei der Nierenersatztherapie sind die Hämodialyse und die Peritonealdialyse zu unterscheiden. Während die Hämodialyse extrakorporal erfolgt und das Blut dabei in der Dialysemaschine an der semipermeablen Membran gereinigt wird, erfolgt die Peritonealdialyse im Bauchraum des Patienten. Das Peritoneum dient dabei als semipermeable Membran. Ziel ist es jeweils, harnpflichtige Substanzen aus dem Blut herauszuwaschen.

Für die Hämodialyse benötigen Patienten einen Zugang zum Blutsystem, welcher einen ausreichenden Blutfluss von 250 bis 400ml/min gewährleistet. Dafür sind entweder ein Shunt, eine arteriovenöse Fistel oder ein Vorhofkatheter möglich. Letzterer ist vor allem geeignet bei Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion  $< 30\%$  (Segerer et al., 2014).

Die Shuntanlage erfolgt operativ meist am proximalen Unterarm. Häufig ist dabei die Cimino-Brescia-Fistel, eine Verbindung der Arteria radialis und einer Unterarmvene. Die Anlage des Shunts erfolgt im Idealfall vor Beginn der Dialysepflicht, da sich die Vene zunächst an den arteriellen Blutfluss anpassen muss. Ist die Shuntoperation mit eigenen Gefäßen nicht möglich, so kann eine Kunststoffprothese verwendet werden (Segerer et al., 2014). Durch einen Shunt besteht erhöhter venöser Rückstrom zum Herzen. Bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion kann dies eine kardiale Dekompensation verursachen.

In der Akutdialyse kann mit geringeren Blutflüssen gearbeitet oder ein Shaldonkatheter verwandt werden. Die regelmäßige Dialyse erfolgt meist dreimal pro Woche für vier bis fünf Stunden. Dabei gibt es ein langes Intervall mit zwei Tagen zwischen den Dialysesitzungen und zwei kurze Intervalle mit jeweils einem Tag zwischen den Dialysesitzungen.

Die Entfernung der harnpflichtigen Substanzen im Blut erfolgt durch die Dialysemaschine. Über die semipermeable Membran können Stoffe durch Poren aus

dem Blut in das Dialysat übertreten. Die Blutreinigung erfolgt nach dem Gegenstromprinzip im Dialysator. Die Membranfläche beträgt dabei 1 bis 2m<sup>2</sup>. Durch die Poren der semipermeablen Membran können kleinere Substanzen wie Salze, Harnstoff und Kreatinin sowie Vitamin B12 und  $\beta$ 2-Globulin diffundieren. Größere Moleküle wie Blutbestandteile und Albumin können die Poren nicht passieren. Das gereinigte Blut wird über den venösen Schenkel dem Patienten wieder zugeführt (Herold, 2014; Segerer et al., 2014).

Das Verfahren der Dialyse kann in verschiedene Mechanismen des Flüssigkeitsentzuges eingeteilt werden.

Hämodialyse ist die Entgiftung über Diffusion und Entwässerung über Filtration im Dialysator. Dabei wird extrakorporales Blut entlang einer semipermeablen Membran geleitet. Die Dialysierflüssigkeit sorgt über die Membran entlang eines Konzentrationsgradienten für eine Reinigung des Blutes von harnpflichtigen Substanzen. Blutzellen und Plasmaproteine können die Membran nicht passieren und verbleiben im Blutplasma (Segerer et al., 2014).

Die Hämofiltration läuft nach dem Prinzip der Konvektion. Hierbei wird kein Dialysat verwendet. Das Blut wird über eine Hämofilter-Membran geleitet. Anhand des Druckgradienten können Flüssigkeiten und filtergängige Moleküle entzogen werden. Über die Hämofiltration können dabei schnellere Volumenänderungen vorgenommen werden. Im Anschluss erfolgt die Substitution einer Elektrolytlösung ähnlich dem Plasma (Segerer et al., 2014).

Hämodiafiltration ist die Kombination aus Diffusion der Hämodialyse und Konvektion der Hämofiltration (Segerer et al., 2014).

Ein weiteres Dialyseverfahren ist die Peritonealdialyse. Hierbei wird Dialysierflüssigkeit über einen dauerhaften Zugang in den Bauchraum des Patienten eingebracht. Das Peritoneum funktioniert als semipermeable Membran. Je nach Beschaffenheit und Kapillarisation erfolgt die Entgiftung bei dem Patienten unterschiedlich. Über Diffusion gelangen harnpflichtige Substanzen wie Harnsäure über das Peritoneum in die Dialysierflüssigkeit. Durch Zusätze, welche osmotisch wirken, kann zugleich Wasser ultrafiltriert werden. Die Dialysierflüssigkeit wird im Anschluss abgelassen. Dabei muss die Rückresorption über das Peritoneum beispielsweise von Glukose beachtet werden (Segerer et al., 2014).

Die Effektivität der Dialyse wird mittels Kt/V ausgedrückt. Der Quotient beschreibt den von Harnstoff gereinigten Plasmaanteil im Vergleich zum Harnstoffverteilungsvolumen. Zielwert bei der Hämodialyse ist ein Wert  $> 1,3$ /Dialyse, bei einer Peritonealdialyse  $> 2,2$ /Woche (Segeer et al., 2014).

#### **1.4 Fragestellung der Dissertation**

In der vorliegenden Dissertation wird der Zusammenhang zwischen Dialysetherapie und hypoglykämischer Episode bei dialysepflichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Hierfür werden die Patientengruppen nach ihrer Therapie unterschieden. Hypoglykämische Episoden werden hinsichtlich ihres Auftretens während Dialysezeiten und dialysefreie Zeiten und ihrer Dauer während der gesamten Aufzeichnung untersucht.

Die Diabetes-mellitus-Erkrankung ist mit einem erhöhten kardialen Risiko assoziiert. Der Zusammenhang zwischen kardialen Rhythmusstörungen und hypoglykämischen Episoden ist bekannt. Die Auswirkungen der Dialysetherapie auf den Blutzuckerspiegel können Hinweise auf mögliche Gefährdungen ergeben.

In der betrachteten Studie werden zugleich die EKG-Aufzeichnungen ausgewertet, um mögliche Risikoparameter des plötzlichen Herztodes bei dieser Patientengruppe zu bestimmen. Diese Auswertung erfolgt jedoch separat.

Aus der vorliegenden Arbeit soll eine Beantwortung der Fragen erfolgen:

- Gibt es eine unterschiedliche Häufung der hypoglykämischen Episoden in den unterschiedlichen Therapiegruppen?
- Zeigt sich eine relevante Häufung von Hypoglykämien in der Unterscheidung zwischen dialysefreie Zeit und Dialysetherapie innerhalb der unterschiedlichen Therapiegruppen?
- Kann aus der HbA1c-Wert-Bestimmung bereits auf eine Neigung zur Hypoglykämie in der untersuchten Therapiegruppe geschlossen werden?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studientitel und Ethikvotum**

Die ausgewerteten Daten in dieser Arbeit werden im Rahmen einer deskriptiven Beobachtungsstudie mit einer Kohorte von 62 Patienten erhoben.

Studientitel: Surrogate Markers of sudden cardiac death in patients with Diabetes mellitus and End stage renal disease

Studienkürzel: EFSD

Ethik-Kommission der Ärztekammer Nordrhein, Ethik-Kommissions-Nummer: 2013148

Im Folgenden sind der Aufbau der Studie und die Methodik der Datenerhebung und -verarbeitung beschrieben.

### **2.2 Studiendesign**

Die Studie ist eine multizentrische deskriptive Beobachtungsstudie. Es beteiligen sich drei Zentren an der Datenerhebung. Hierzu gehören neben der Universitätsklinik Aachen, das Universitätsklinikum Würzburg und das Klinikum Coburg. Die Patienten werden für die Dauer von sieben Tagen mittels 12-Kanal-EKG-Gerät und Glukosemessung beobachtet. Finanziert wird die Studie durch die European Foundation for Study of Diabetes (EFSD).

Die Universitätsklinik Aachen, vertreten durch Prof. Dr. N. Marx, ist Leiter und Initiator der Studie. Das Universitätsklinikum Würzburg, vertreten durch Prof. Dr. C. Wanner, sowie die Nephrologische Klinik Coburg, vertreten durch Prof. Dr. M. Ketteler, führen die Erhebung der Daten in den jeweiligen Zentren durch. Ziel ist es, eine Kohorte von 60 Patienten einzuschließen, die Beobachtung über sieben Tage durchzuführen und die verschiedenen Parameter des EKGs und der Blutzuckermessung sowie der Dialyseverfahren aufzuzeichnen. Dabei sollen Veränderungen von EKG-Markern bei hämodialysepflichtigen Typ-2-Diabetikern über sieben Tage hinsichtlich temporärer Zusammenhänge zwischen Dialysesitzungen, Markern, Glukoseschwankungen und auftretenden Arrhythmien beobachtet werden. Hypoglykämische Episoden, die bei Diabetikern auftreten können, sollen registriert und mit EKG-Parametern bezüglich des Zeitpunktes und Zusammenhangs einer anti-diabetischen Therapie, einer Hämodialysebehandlung und Rhythmusstörungen verglichen werden. Außerdem kann

beobachtet werden, wie sich die Glukosewerte während und zwischen mehreren Dialysesitzungen verändern.

Der (geplante) Studienstart wurde auf April 2013 gelegt. Für die Datenerhebung wird eine Zeitdauer von 12 Monaten eingeplant. Für den einzelnen Patienten ist eine Dauer von sieben aufeinanderfolgenden Tagen nötig.

### **2.3 Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien, Abbruchkriterien**

Die geplante Studienpopulation umfasst 60 Teilnehmer. Die Verteilung auf die Zentren sieht dabei 20 Patienten aus Würzburg, 25 Patienten aus Coburg und 15 Patienten aus Aachen vor. Eingeschlossen werden männliche und weibliche Patienten, die seit mindestens drei Monaten regelmäßig dreimal pro Woche zur hämodialytischen Behandlung im Zentrum sind und an einem Typ-2-Diabetes-mellitus leiden. Des Weiteren ist eine seit mindestens vier Wochen stabile Medikation notwendig. Außerdem muss eine Einverständniserklärung der Patienten zur Studie vorliegen. Die Patienten müssen über 18 Jahre alt und in der Lage sein, den Anweisungen des Studienpersonals zu folgen.

Ausschlusskriterien sind Schwangerschaft und Stillzeit sowie Alkohol- und Drogenmissbrauch, zu erwartende fehlende Compliance, Teilnahme an weiteren klinischen Studien in den letzten zwei Monaten, verringerte Lebenserwartung von unter sechs Monaten, gerichtliche oder behördliche Unterbringung in einer Einrichtung oder Personen in einem Arbeits- bzw. Abhängigkeitsverhältnis zum Prüfer. Die Teilnahme wird mit 50 € pro Dialyseintervall vergütet. Bei erfolgreichem Abschluss der sieben Tage erhalten die Patienten 150 €. Die Ein- und Ausschlusskriterien aus dem Studienprotokoll sowie die Einverständniserklärung sind im Anhang unter Abbildung 19 und Abbildung 21 dokumentiert.

Die Patienten erhalten ein Pseudonym. Die Identifizierung ist über eine Patientenidentifizierungsliste möglich. Diese wird in der Klinik unter GCP-konformen Bedingungen abgelegt. Das Patientenpseudonym enthält zwei Buchstaben als Abkürzung für das Zentrum (WG für Würzburg, AA für Aachen und CO für Coburg) und drei Ziffern, die in aufsteigender Reihenfolge vergeben werden. Alle Materialien werden patientenspezifisch mit dem jeweiligen Pseudonym versehen.

Als Abbruchkriterien werden das Nichtbefolgen von Anweisungen des Studienpersonals und dadurch verbundene Prüfplanabweichungen definiert, des Weiteren ein

Nichtbefolgen der Ein- und Ausschlusskriterien, das Zurückziehen der Patienteneinwilligung sowie Ursachen, welche gegen eine weitere Teilnahme an der Studie sprechen sowie bei ärztlichem Ermessen. Als Abbruchkriterium von Teilen der Studie oder der gesamten Studie werden die Gefährdung der Sicherheit und das Wohlergehen der teilnehmenden Patienten festgelegt. Außerdem gilt als Abbruchkriterium eine nicht prüfplankonforme Studiendurchführung. Die Studienabbruchkriterien sind im Anhang unter Abbildung 20 dokumentiert.

## **2.4 Nutzen-Risiko-Bewertung**

Die Nutzen-Risiko-Bewertung der Studie erfolgt aus klinischer Sicht. Hierbei könnte es im Rahmen der Datenerhebung durch die EKG-Klebeelektroden zu Hautirritationen der Patienten kommen, welche als medizinisch unbedenklich einzustufen sind. Für das Glukosemonitoring wird eine Sonde ebenfalls mittels Klebefläche befestigt. Auch hier sind Hautirritationen möglich. Weitere zu berücksichtigende Nebenwirkungen bei den Patienten konnten bei zweckgemäßer Anwendung der Geräte nicht festgestellt werden. Die Geräte werden bereits in der Patientenversorgung häufig eingesetzt.

Der Nutzen für den einzelnen Patienten wird im Vergleich zu den möglichen Nebenwirkungen als groß eingestuft, da eine Datenauswertung auch die weitere Behandlung und gegebenenfalls Therapieanpassung begünstigen kann. Der Nutzen für die Allgemeinheit bezieht sich auf erhoffte prädiktive Marker für einen plötzlichen Herztod bei Hochrisikopatienten.

## **2.5 Geräte zur Datenerhebung**

Zur Datenerhebung werden ein 12-Kanal-EKG und ein kontinuierliches Glukosemessgerät verwendet. Beide Geräte werden durch den Patienten für jeweils sieben Tage kontinuierlich getragen.

### **2.5.1 12-Kanal-Holter-EKG**

Die Erfassung der EKG-Parameter über sieben Tage mit vier eingeschlossenen Dialysesitzungen erfolgt mittels des Gerätes 12-Kanal-Holter-EKG Schiller Medilog FD12 Plus. Es werden 12 Kanäle abgeleitet und auf einer SD-Karte gespeichert. Dies erfolgt über ein verblindetes Gerät (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1 12-Kanal-EKG, Schiller Medilog FD12 Plus mit EKG-Klebeelektroden, Speicherkarte und Batterie sowie Zubehör (Rasierer und Cavioln), aus Patientenleitfaden EFSD Studie, Version 4 vom 28.01.2014

Mittels Klebeelektroden der Marke Ambu Blue Sensor VLC erfolgt die Positionierung der Elektrodenkabel auf dem Brustkorb des Patienten (Siehe Abbildung 3).

Das Gerät speichert die Daten der Ableitungen V1 bis V6 nach Wilson und die Extremitätenableitungen I, II und III nach Einthoven auf SD-Karten. Die vorab beschrifteten und nummerierten Speicherkarten werden vom Institut für Medizinische Informatik Aachen (IMI) zur Verfügung gestellt. Es ist auf die korrekte Reihenfolge der SD-Karten während der Studiendauer zu achten.

Im Display sind vor Start der EKG-Aufzeichnung jeweils die Zeit einzustellen, die Qualität der Ableitungen zu kontrollieren und gegebenenfalls bei schlechter Qualität einer Ableitung, die entsprechenden Elektroden zu wechseln oder neu zu positionieren (siehe Anhang Abbildung 27). Anschließend wird die Aufzeichnung der Daten gestartet. Nach Start der Aufzeichnung ist eine visuelle Kontrolle der Ableitungen nicht mehr möglich. Zu jeder Visite werden sowohl die Batterie als auch die Speicherkarte gewechselt. Anschließend kann erneut die Uhrzeit und die Qualität der Ableitungen überprüft und gegebenenfalls ein Wechsel der Klebeelektroden erfolgen. Das Auslesen der Speicherkarten erfolgt durch die Study Nurse mittels dem vom Studienzentrum zur

Verfügung gestelltem Toughbook. Anschließend werden die Daten ins elektronische Case-Report-Form (eCRF) geladen. Dies kann bis zu drei Stunden dauern. Nach Abschluss der siebentägigen Aufzeichnung werden die Speicherkarten und Batterien an die Universität Aachen zurückgesandt.

### **2.5.2 Continuous Glucose Monitoring**

Zur kontinuierlichen Glukosemessung über sieben Tage wird ein System der Firma Dexcom mit Transmitter und Sensor Dexcom G4 verwendet. Der Sensor wird gemeinsam mit dem Sender auf der Haut durch einen Applikator angebracht. Ein verblindeter Detektor, den der Patient bei sich trägt, zeichnet die gemessenen Werte auf (siehe Abbildung 2 und Abbildung 29).



Abbildung 2 Transmitter und Sensor Dexcom G4 der Firma Dexcom, aus Patientenleitfaden EFSD Studie, Version 4 vom 28.01.2014

Vor Beginn der Messperiode wird das Gerät durch das Institut für Medizinische Informatik (IMI) initialisiert und mit der entsprechenden Patienten-ID versehen. Es erfolgt die Zusendung an das jeweilige Studienzentrum. Die Zuordnung und Kontrolle von Sender und Detektor erfolgen über eine Liste der Chargen-Nummern im Studienzentrum.

Der Sensor wird durch entsprechende Applikatoren auf der Bauchhaut angebracht und dazu der Sender befestigt (siehe Anhang Abbildung 30 und Abbildung 31). Anschließend ist eine Initialisierungsphase zwischen Sender und Detektor von ca. zwei Stunden nötig. Während der Initialisierungsphase werden keine Daten auf dem Detektor angezeigt oder aufgezeichnet. Innerhalb von 20 Minuten während der Initialisierung erfolgt eine manuelle Kontrolle durch die Study Nurse, ob der Sensor erkannt wird oder als „ausgefallen“ angezeigt wird. Bei einem Senderausfall ist gegebenenfalls ein Wechsel des Sensors oder erneutes Applizieren nötig. Im Anschluss an die Initialisierungsphase ist das Kalibrieren des Detektorgerätes notwendig. Hierfür wird im Abstand von fünf Minuten zweimalig der Blutzucker mittels eines herkömmlichen Blutzuckermessgerätes

gemessen und unter dem Menüpunkt „Kalibrieren“ in den Detektor eingegeben. Anschließend beginnt die Aufzeichnung durch den Detektor, dieser kann für sieben Tage kontinuierlich die Glukosewerte aufzeichnen. Durch das IMI sind im Vorfeld alle Alarmsignale bei Hypo- oder Hyperglykämie ausgeschaltet. Das Ablesen der Werte auf dem Detektor ist ebenfalls nicht möglich. Bei jeder Visite ist ein erneutes Kalibrieren mittels Blutzuckermessgerät nötig (siehe Visitenverlauf, Kapitel Studienablauf 2.6). Nach sieben Tagen zeigt der Detektor einen Ausfall des Senders an. Die Aufzeichnung ist beendet, und Sender und Sensor können von der Bauchhaut des Patienten entfernt werden.

Zur Vermeidung einer an den durch den Sensor gemessenen Werte angepassten Insulintherapie wird die Anzeige auf dem Display des Detektors während der Studie ausgeschaltet.

Das Auslesen der Daten ist mit der Software Dexcom Studio 12.0.3.43 über das Toughbook möglich und erfolgt nach Abschluss der Sieben-Tage-Messung vom Detektor durch die Study Nurse. Anschließend wird die exportierte Datei ebenfalls in das eCRF geladen und der Detektor zurückgesetzt. Während der gesamten Messperiode ist der Patient angehalten, ein Blutzucker-Tagebuch mit entsprechenden Spritzschemata und gemessenen Blutzuckerwerten zu führen.

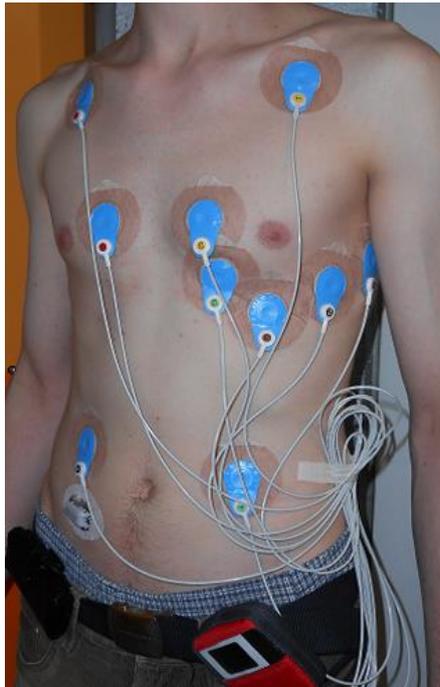


Abbildung 3 Versuchsperson mit angebrachtem 12-Kanal-EKG, Schiller Medilog FD12 Plus und Transmitter und Sensor Dexcom G4 der Firma Dexcom, aus Patientenleitfaden EFSD Studie, Version 4 vom 28.01.2014

## 2.6 Studienablauf

Das Screening nach geeigneten Patienten erfolgt im jeweiligen Dialysezentrum durch die Study Nurse in Zusammenarbeit mit den leitenden Ärzten der Dialyseeinrichtungen. Hierbei erfolgt die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Durch den Prüfarzt des Studienzentrums erfolgen die ausführliche Aufklärung des Patienten und die Einholung der Einverständniserklärungen, die von den Patienten und dem betreuenden Arzt unterzeichnet werden.

Alle zu verwendenden Materialien werden vom Studienzentrum Aachen gestellt. Nach Initialisierung mittels Patientenpseudonym erfolgen die Programmierung der Speicherkarten und die Zusammenstellung eines Patientensets durch IMI, das an das ausführende Studienzentrum versandt wird.

Der Ablauf der Visiten V0 bis V4 wird im Folgenden erläutert. Visitenablaufplan V0 bis V4 entsprechend des Studienprotokolls (siehe Anhang Abbildung 23).

### 2.6.1 Visite V0

In der Screening-Visite V0 werden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft und die Einverständniserklärungen durch die Patienten unterzeichnet. Die Patienten erhalten ein

Pseudonym, z.B. WG-001. Die Visite V0 wird im Studienprotokoll auch als Baselinevisite bezeichnet.

Während der Visite V0 wird ein Basis-Ruhe-EKG durch das Dialysezentrum geschrieben. Außerdem werden die Diagnosen und Medikamentenliste gesichtet und in die Patientenakte abgeheftet. Das Worksheet „Baseline“ wird ausgefüllt. Es umfasst die Daten der Ein- und Ausschlusskriterien, das aktuelle Gewicht und Trockengewicht, das Zielgewicht nach einer Dialysetherapie des Patienten sowie einige Fragen zur Dialysebehandlung, zu den Vorerkrankungen, der familiären Vorgeschichte der Diabeteserkrankung und der Herz-Kreislaufkrankungen. Im Anhang Abbildung 22 befinden sich das Worksheet „Baseline“.

### **2.6.2 Visite V1**

Die Visite V1 erfolgt durch die Study Nurse oder die Doktorandin vor dem langen Dialyseintervall mit zwei darauffolgenden dialysefreien Tagen.

In der Visite V1 wird das Studienblut vor Beginn der Dialyse abgenommen. Hierfür werden 9ml in einer Serummonovette abgenommen sowie 9ml in einer EDTA-Monovette und vor Ort verarbeitet. Nach der Abnahme der Proben werden diese auf Eis gekühlt und innerhalb einer Stunde verarbeitet. Die Verarbeitung erfolgt direkt im Dialysezentrum mittels einer Kühl-Zentrifuge. Die Serumprobe wird 10 Minuten bei 1500 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Anschließend wird jeweils 1ml Serum in 2ml Kryoröhrchen, die mit dem Patientenpseudonym beschriftet sind, pipettiert. Gegebenenfalls kann das letzte Röhrchen mehr als 1ml enthalten. Im Anschluss erfolgt die Kryoasservierung in Kryoboxen bei -80°C. Das EDTA-Blut wird 15 Minuten bei 1500 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Das Plasma und Sediment wird je zu 1ml in 2ml Kryoröhrchen pipettiert und in der entsprechenden Kryobox kryoasserviert bei -80°C im Freezer. Die Verarbeitung des Studienblutes erfolgt durch die Study Nurse.

Des Weiteren werden 4,9ml Serumblut und 2,9ml EDTA-Blut vor Dialysebeginn entnommen und im Labor des jeweiligen Studienzentrums Würzburg, Aachen oder Coburg verarbeitet und analysiert. Es werden folgende Werte durch das Labor bestimmt: Natrium, Kalium, ionisiertes Calcium, Phosphat, Harnstoff, Kreatinin, Serum-Magnesium, Harnsäure, pro-BNP (pro-Brain-natriuretic-peptide), Triglyceride, Gesamt-Cholesterin, HDL (high density Lipoprotein), LDL (low density Lipoprotein), AST (Aspartat-Aminotransferase), ALT (Alanin-Amino-Transferase), CRP (C-reaktives Protein), gamma-GT (Gamma-Glutamyltransferase), CK (Creatininkinase), CK-MB

(Creatininkinase-Muscle-Brain-Typ), Troponin T, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten und HbA1c. Das Worksheet „Labor“ befindet sich im Anhang Abbildung 24. Darin werden die zu erfassenden Laborparameter der folgenden Visiten aufgeführt.

Während der Dialysebehandlung in Visite V1 wird dem Patienten das 12-Kanal-Langzeit-EKG-Gerät Schiller Medilog FD12 Plus angeschlossen. Dafür werden mittels eines Einwegrasierers Haare im Bereich der Elektrodenklebestellen entfernt. Anschließend erfolgt eine Hautschutzbehandlung mit „Cavilon“ der Firma 3M (Materialien: siehe Anhang Abbildung 26).

Die EKG-Klebelektroden werden wie folgt angebracht:

|           |    |   |
|-----------|----|---|
| Elektrode | C1 | im 4. Interkostalraum parasternal rechts                  |
|           | C2 | im 4. Interkostalraum parasternal links                   |
|           | C3 | auf der Verbindungslinie zwischen C2 und C4               |
|           | C4 | im 5. Interkostalraum medioklavikular links               |
|           | C5 | im 5. Interkostalraum in der vorderen Axillarlinie links  |
|           | C6 | im 5. Interkostalraum in der mittleren Axillarlinie links |
|           | R  | unterhalb der rechten Clavicula                           |
|           | L  | unterhalb der linken Clavicula                            |
|           | F  | im Bereich der linken Bauchdecke                          |
|           | N  | im Bereich der rechten Bauchdecke                         |

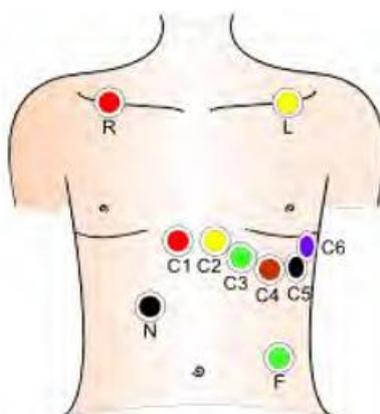


Abbildung 4 Schematische Darstellung der Elektrodenapplikation, Patientenleitfaden EFSD Studie, Version 4 vom 28.01.2014

Es wird auf den korrekten Anschluss der Kabel geachtet. Das EKG-Aufzeichnungsgerät wird mit einer AA-Batterie und der ersten Speicherkarte versehen, die für den Teilnehmer programmiert wird (siehe Anhang Abbildung 28). Vor Beginn der Aufzeichnung erfolgt

ein Abgleich der Uhrzeit sowie die Kontrolle der Ableitungsqualität, um eine gute Ableitung auf dem Display sicherzustellen (siehe Anhang Abbildung 27). Nach Beginn der Aufzeichnung wird durch das Gerät keine Ableitung mehr angezeigt (siehe Kapitel 2.5.1).

Das EKG-Aufzeichnungsgerät kann mittels Tasche um den Hals getragen oder am Gürtel befestigt werden (siehe Abbildung 3, Kapitel 2.5). Zum Schutz der Kabel und Reduktion von Artefakten wird ein enges Oberteil empfohlen.

Zeitgleich wird dem Patienten der Sensor des Dexcom-G4-CMG-Gerätes zur kontinuierlichen Glukoseaufzeichnung angelegt. Hierfür sind der Applikator des Sensorhalters, der Sensor des Dexcom G4 Gerätes und das Dexcom G4 Detektorgerät notwendig (siehe Anhang Abbildung 29). Das Detektorgerät wird bereits in der Vorbereitung aufgeladen, da der Akku ca. drei Stunden zur Ladung benötigt. Die entsprechende Stelle an der Bauchhaut des Patienten (siehe Anhang Abbildung 31) wird ebenfalls zunächst rasiert und mittels Desinfektionsmittel gereinigt. Der Dexcom G4-Sensor-Applikator dient zur Applikation des Senderhalters auf der Haut (siehe Anhang Abbildung 30). Hierbei wird eine feine Nadel in das Unterhautfettgewebe an der Bauchhaut injiziert. Die Nadel dient als Führungskanal für den Messsensor. Nach korrekter Lage des Messensors kann der Applikator vom Senderhalter gelöst werden. Im nächsten Schritt wird der Dexcom G4 Sender im applizierten Senderhalter fixiert (Handhabung des Applikators: siehe Anhang Abbildung 32). Beim Einsetzen des Sensors wird auf die Seriennummer geachtet, die mit dem Empfängergerät übereinstimmen muss. Die Aktivierung des Sensors erfolgt über den Detektor. Diese anschließende Initialisierungsphase benötigt ca. zwei Stunden. Anschließend erfolgt die beschriebene zweimalige Kalibrierung des Detektorgerätes (siehe Kapitel 2.5.2).

Während dieser Vorbereitungen wird der Patient dahingehend geschult, dass die Entfernung zwischen Sender und Detektorgerät nicht größer als 6m sein darf. Außerdem erhalten alle Patienten einen Leitfaden, der den Umgang mit dem Gerät erklärt sowie die Handhabung beim Duschen oder beim Ablösen der EKG-Klebelektroden. Der Patientenleitfaden befindet sich im Anhang Abbildung 33.

Dem Patienten werden Ersatz-EKG-Elektroden und das Ladegerät für den Dexcom G4-Detektor mitgegeben. Des Weiteren erhalten die Patienten ein Patiententagebuch, in dem neben Datum und Uhrzeit jede selbstständige Glukosemessung, jede

Insulintherapie und andere Ereignisse, wie z.B. Schwindel, Unwohlsein oder Herzrasen notiert werden sollen.

Zu jeder Visite V1 bis V4 wird das Protokoll des Visitenablaufplans ausgefüllt (siehe Anhang Abbildung 23). Es werden das aktuelle Gewicht vor und nach Dialyse sowie das Trockengewicht, das Zielgewicht nach einer Dialysetherapie, notiert. Des Weiteren erfolgen die Notierung der prä- und post-Dialyse Natrium- und Kaliumwerte. Die Einnahme von Kaliumbindern oder Medikationsänderungen werden erfasst. Außerdem werden die Patienten nach außerplanmäßigen Ereignissen befragt und diese gegebenenfalls vermerkt.

### **2.6.3 Visite V2 und Visite V3**

Die Visite V2 erfolgt zur Dialysesitzung nach dem langen Intervall (zwei dialysefreie Tage), Visite V3 erfolgt nach einem kurzen Intervall (ein dialysefreier Tag). In Visite V2 und V3 werden jeweils die Geräte überprüft. Gegebenenfalls werden Fehler in der Anwendung oder Aufzeichnung korrigiert. Besonders wichtig ist die Kontrolle der korrekten Positionierung der EKG-Klebelektroden der 12-Kanal-EKG Aufzeichnung und ein gegebenenfalls notwendiger Wechsel. Der CMG-Sender wird ebenfalls auf Funktion und Halten an der Bauchdecke überprüft und falls notwendig mittels Pflaster fixiert. Bei Ausfall des Senders wird ein erneutes Applizieren notwendig. Des Weiteren werden beim EKG-Gerät die Batterien und Speicherkarten gewechselt. Das CMG-Gerät wird aufgeladen und mittels einmaliger Messung kalibriert. Alle Abweichungen werden im elektronisches Case-Report-Form (eCRF) erfasst.

### **2.6.4 Visite V4**

Nach sieben Tagen während der Dialysesitzung - vor dem langen dialysefreien Intervall - werden während der Visite V4 das EKG-Gerät und der Sensor des CGM-Gerätes vom Patienten entfernt. Alle noch fehlenden Daten und Gewichte des Patienten werden in dem Visitedatenblatt vermerkt. Alle Geräte werden mittels Desinfektion gereinigt.

Die Sicherung der Daten erfolgt durch die Study Nurse am Toughbook ins eCRF (Beschreibung der Dateneingabe siehe Kapitel 2.7). Im Anschluss an den Studienabschluss werden die Batterien und Speicherkarten des EKG-Gerätes an die Universität Aachen zurückgesandt. Das CGM kann nach Auslesen der Daten durch das Toughbook zurückgesetzt und für den nächsten Teilnehmer initialisiert werden.

## **2.7 Dateneingabe**

Die Dateneingabe erfolgt internetbasiert in ein eCRF, das vom IMI in OpenClinica programmiert wurde. OpenClinica ist eine weltweit benutzte Software für medizinische Daten aus klinischen Studien. Das Programm wird auf den Servern der RWTH Aachen zur Verfügung gestellt. Die Eingabe der Daten aus den Worksheets erfolgt durch die Study Nurse via Toughbook. Es werden über das Toughbook die Daten der Speicherkarten der EKG-Aufzeichnung und die Glukosdaten der CGM-Geräte ausgelesen und in das eCRF hochgeladen. Die Speicherkarten werden bereits nach jeder Visite V2 bis V4 ausgelesen und ins eCRF hochgeladen. Das Auslesen des CGM-Gerätes erfolgt nach Visite V4 über das Programm Dexcom Studio 12.0.3.43, welches auf dem Toughbook vorinstalliert ist. Die Daten können im Format .export.txt exportiert und anschließend ins eCRF hochgeladen werden. Die Auswertung der Daten erfolgt dann über IMI.

Die Eingabe erfolgt pseudonymisiert. Die Study-ID ist dabei mit EFSD gefolgt von der pseudonymisierte Patienten-ID festgelegt. Im Menü für jeden Studienteilnehmer können die einzelnen Visiten eingegeben werden. Dafür ist das Event zu starten (schedule). Die Dateneingabe erfolgt jeweils nach der entsprechenden Visite V0 bis V4. Jede Visite kreiert ein neues Event. Die Eingabe der Natrium- und Kaliumwerte sowie der Gewichte wird für jede Visite eingetragen. Außerdem erfolgt die Eingabe der Medikamente in einer speziell angelegten Medikamentenliste, jeweils versehen mit Start- und Enddatum der Medikation sowie Applikationsform und Dosierung. Die im Labor bestimmten Werte aus Visite V1 werden ebenfalls in ein Formular eingetragen. Für unvorhergesehene Ereignisse gibt es das Adverse Event Formular.

Nach Abschluss der Dateneingabe erfolgt ein Monitoring durch den Prüfarzt am jeweiligen Studienzentrum. Anschließend wird die Dateneingabe abgeschlossen. Nach Abschluss der Aufzeichnungsphase erfolgt ein Telefonmonitoring durch die Universität Aachen.

## **2.8 Datenauswertung und statistische Verfahren**

Die Auswertung der gesamten erhobenen Studiendaten erfolgt durch das IMI.

Die für diese Dissertation relevanten Daten der Glukosemessung werden durch das IMI an die Promovendin als Open Document Master Datei (odm) übersandt und in Excel-Tabellen erfasst. Die Auswertung erfolgt anschließend hinsichtlich der Dialyse- und dialysefreien Zeiten. Die entsprechenden Zeiten sind in den Visitenübersichten erfasst

und können entsprechend übertragen werden. Durch die Erfassung der Medikamentenliste im Rahmen der Visite V0 kann die Einteilung der Patienten in die unterschiedenen Therapiegruppen erfolgen. Die Blutzuckerwerte werden nach Hypoglykämiephasen ausgewertet. Hierfür erfolgt bereits in der Studienbeschreibung eine entsprechende Definition. Die vollständige Auswertung der übersandten Daten erfolgt durch die Promovendin in Excel.

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Verteilung der Patienten auf die vier verschiedenen Therapiegruppen mit teilweise kleiner Gruppenstärke kann nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Deshalb erfolgt die Überprüfung der signifikanten Unterschiede in zwei zu vergleichenden Gruppen unter Anwendung des Wilcoxon-signed-rank-Tests. Angewendet wird der Test bei den Absolutwerten der hypoglykämischen Episoden für die jeweiligen definierten Hypoglykämiebereiche und die unterschiedenen Zeitrahmen zwischen Dialyse und dialysefreier Zeit. Die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau wird bei 5% festgelegt. Somit werden alle Werte mit  $p < 0,05$  als signifikant angenommen. Alle Werte mit  $p > 0,05$  deuten auf eine deutlich erhöhte Irrtumswahrscheinlichkeit hin.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulation/ Patientencharakteristika

Es werden 69 Patienten eingeschlossen, wovon 62 Patienten die Studie nach Protokollvorschrift beenden. Bei sieben Patienten erfolgte ein Einschluss in die Studie, die Zustimmung dieser Patienten wurde jedoch vor Beginn der Datenaufzeichnung zurückgezogen.

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation beträgt 69,7 Jahre. Im Durchschnitt besteht eine Erkrankung an Typ-2-Diabetes-mellitus seit 20 Jahren.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren sind auf die Studienpopulation wie folgt verteilt:

|  |                        |
|--|------------------------|
| männliches Geschlecht                            | 77% (48 Patienten),    |
| Body-Mass-Index (BMI) im Durchschnitt            | 32 kg/m <sup>2</sup> , |
| aktive Raucher                                   | 16% (10 Patienten),    |
| familiäre Disposition für vaskuläre Erkrankungen | 29% (18 Patienten)     |

Innerhalb der Studienpopulation gibt es außerdem Patienten mit bereits bestehenden kardiovaskulären Folgen. So erlitten bereits 16% (10 Patienten) einen Schlaganfall, einen Myokardinfarkt 29% (18 Patienten). An einem Vorhofflimmern leiden 35% (22 Patienten), an einer koronaren Herzerkrankung 52% (32 Patienten), davon 3% an einer instabilen koronaren Herzerkrankung. Eine Carotisstenose von > 50% haben 16% der Patienten (10 Patienten), eine periphere Verschlusskrankung 34% (21 Patienten) und an einer Bluthochdruckerkrankung leiden 90% der eingeschlossenen Patienten (56 Patienten).

Tabelle 3 Überblick Patientencharakteristika aller eingeschlossenen Patienten,  
(Marx, 2016)

| Patientencharakteristika                                      | In EFSD Studie         |
|---|------------------------|
| Gesamtzahl der eingeschlossenen und abgeschlossenen Patienten | 62                     |
| Männliches Geschlecht   | 48 (77%)               |
| Weibliches Geschlecht   | 14 (23%)               |
| Durchschnittliches Alter                                      | 69,7 Jahre             |
| BMI   | 32,0 kg/m <sup>2</sup> |
| Diabeteserkrankung durchschnittlich seit                      | 20 Jahren              |
| Familiäre Prädisposition für Diabetes mellitus                | 37 (60%)               |
| Aktive Raucher  | 10 (16%)               |
| ehemalige Raucher   | 33 (53,2%)             |
| Familiäre Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen     | 18 (29%)               |
| Kardiovaskuläre Folge-Erkrankungen                            |                        |
| - Myokardinfarkt  | 18 (29%)               |
| - Apoplex   | 10 (16%)               |
| - KHK   | 32 (52%)               |
| - Carotisstenose >50%   | 10 (16%)               |
| - pAVK  | 21 (34%)               |
| - arterielle Hypertonie                                       | 56 (90%)               |
| - Vorhofflimmern  | 22 (35%)               |

Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Studienzentren ergibt dabei:

|                                |              |
|--------------------------------|--------------|
| Universität Aachen             | 1 Patient    |
| Universität Würzburg           | 21 Patienten |
| Dialysezentrum Coburg          | 17 Patienten |
| Dialysezentrum Mönchengladbach | 8 Patienten  |
| Dialysezentrum Düsseldorf      | 3 Patienten  |
| Dialysezentrum KfH Aachen      | 12 Patienten |

---

Insgesamt 62 abgeschlossene Patienten

### 3.2 Einteilung der Studienpopulation nach Therapie

Es erfolgt die Aufspaltung der Studienpopulation nach der entsprechenden Diabetestherapie. Unterschieden wird in eine reine insulinbasierte Therapie, eine diätetische Therapie, eine Therapie mittels oraler Antidiabetika (OAD) und eine Therapie mittels Kombination aus OAD und Insulin. Anhand der erhobenen Medikationsdaten während der Baselinevisite V0 kann eine entsprechende Einteilung der eingeschlossenen Patienten erfolgen.

Nach der Datenanalyse haben von den 62 eingeschlossenen Patienten insgesamt 47 Patienten einen vollständigen auswertbaren Datensatz der Blutzuckermessung. Bei neun Patienten konnten aus technischen Gründen keine Glukosedaten aufgezeichnet werden beziehungsweise bricht die Aufzeichnung bereits kurz nach Beginn ab, bei fünf Patienten wurden die Blutzuckerwerte nicht ins eCRF eingelesen, bei einem Patienten fehlen die Visitenangaben einschließlich der Dialysezeiten.

Die 47 auswertbaren Datensätze teilen sich wie folgt auf:

27 Patienten mit einer Insulinsubstitutionstherapie, sechs Patienten mit einer OAD-Therapie, drei Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin und OAD und elf Patienten mit diätetischer Therapie (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Numerische Verteilung der Patienten nach den Therapieformen. Eingeschlossene Patienten und Patienten mit auswertbarem Datensatz

| <b>Therapie</b>   | <b>In EFSD Studie<br/>(% von Gesamtzahl)</b> | <b>Auswertbarer Datensatz<br/>(% von Gesamtzahl)</b> |
|-------------------|--|--|
| Insulin           | 37 (59,7%)                                   | 27 (57,4%)   |
| OAD               | 6 (9,7%)                                     | 6 (12,8%)  |
| Insulin + OAD     | 5 (8,1%)                                     | 3 (6,4%)   |
| Diätetisch        | 14 (22,6%)                                   | 11 (23,4%)   |
| <b>Gesamtzahl</b> | <b>62</b>                                    | <b>47</b>  |

Als Insulintherapie erfolgt die Applikation sowohl eines langwirksamen Insulins als auch eines kurzwirksamen Insulins. Die OAD Therapie erfolgt laut Medikamentenliste mit Sulfonylharnstoffen (Glimepirid), Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-I) (Sitagliptin und Vildagliptin) sowie Glinide (Repaglinid). Bei der Kombinationstherapie

erfolgt dabei eine Kombination aus einem langwirksamen Insulin sowie einem OAD. In der untersuchten Gruppe wurden dabei Sitagliptin und Repaglinid verwendet.

### **3.3 Ergebnisse der Glukosedatenerhebung**

#### **3.3.1 Auswertkriterien und Prozedere**

Die Messung der Glukosewerte erfolgt über das in Kapitel 2.5.2 Continuous Glucose Monitoring beschriebene Verfahren. Dabei werden die Werte alle fünf Minuten aufgezeichnet, wenn sich Sensor und Empfänger im vorgeschriebenen Maximalabstand von unter 6m befinden. Die Daten werden in Tabellenform abgespeichert. Eine zeitliche Zuordnung der einzelnen Messwerte zu Dialysezeiten ist somit mittels der Visitenprotokolle und notierten Dialysezeiten möglich.

Im Studienprotokoll erfolgt die Festlegung der Grenzwerte einer definierten Hypoglykämie bei der Glukoseauswertung. Es werden zwei Gruppen in den Messungen im Studienprotokoll eingeteilt. Zum einen als definierte Hypoglykämie  $< 70$  mg/dl, zum anderen als definierte schwere Hypoglykämie mit  $\leq 50$  mg/dl. Für die Auswertung und Bewertung der Blutzuckerwerte erfolgt deshalb die Einteilung 70 bis 51 mg/dl als leichte Hypoglykämie und  $\leq 50$  mg/dl als schwere Hypoglykämie.

Zur Auswertung der Daten erfolgt eine Zuordnung in Messwerte während der Dialyse und in den dialysefreien Zeiten. Anschließend werden die Zeiten nach hypoglykämischen Episoden gefiltert.

#### **3.3.2 Ergebnisse Gesamtaufzeichnung nach Dialysezeiten und dialysefreien Zeiten**

Insgesamt werden 7.558,93 Stunden Blutzuckermessungen erfasst, davon sind 531,71 Stunden während der dokumentierten Dialysezeiten aufgezeichnet. Für die vier unterschiedenen Therapiegruppen erfolgt ebenfalls die Unterteilung in Dialyse und dialysefreie Zeit (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Aufzeichnungenzeiten, prozentuale Verteilung und Abweichung vom Mittelwert nach Therapiegruppen

| <b>Therapie</b>  | <b>Insulin<br/>(27 Pat.)</b> | <b>OAD<br/>(6 Pat.)</b> | <b>OAD +<br/>Insulin<br/>(3 Pat.)</b> | <b>Diätetisch<br/>(11 Pat.)</b> | <b>Summe<br/>(47 Pat.)</b> |
|--|------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| <b>Gesamt-<br/>aufzeichnungs-<br/>zeit in Stunden</b>      | 4.257,26                     | 990,21                  | 496,14                                | 1.815,31                        | <b>7.558,93</b>            |
| <b>Aufgezeichnete<br/>dialysefreie Zeit<br/>in Stunden</b> | 3.945,17                     | 926,47                  | 462,97                                | 1.692,61                        | <b>7.027,22</b>            |
| <b>Aufgezeichnete<br/>Dialysezeit in<br/>Stunden</b>       | 312,09                       | 63,74                   | 33,17                                 | 122,71                          | <b>531,71</b>              |
| <b>Abweichung vom<br/>gewichteten<br/>Mittelwert</b>       | 0,30                         | -0,59                   | -0,34                                 | -0,27                           |                            |

Um einen Vergleich zwischen den Therapiegruppen zu ermöglichen, ist eine gleichwertige Verteilung zwischen den aufgezeichneten Dialysezeiten zu untersuchen. Hierbei wird der gewichtete Mittelwert errechnet. Die Wichtung erfolgt anhand der aufgezeichneten Stunden entsprechend der unterschiedenen Therapiegruppen. Dabei entfällt die größte Wichtung auf die Therapiegruppe der reinen Insulintherapie mit der insgesamt größten Patientenzahl und größten Aufzeichnungszeit. Insgesamt ergibt sich ein gewichteter Mittelwert von 7,03%. Der mittlere Fehler des Mittelwertes der einzelnen Therapiegruppe ist gering (siehe Abbildung 5). Durchweg zeigt sich eine homogene Verteilung der Dialysezeiten über die vier unterschiedenen Therapiegruppen und somit eine Vergleichbarkeit der Therapiegruppen bezüglich der Therapiezeiten.

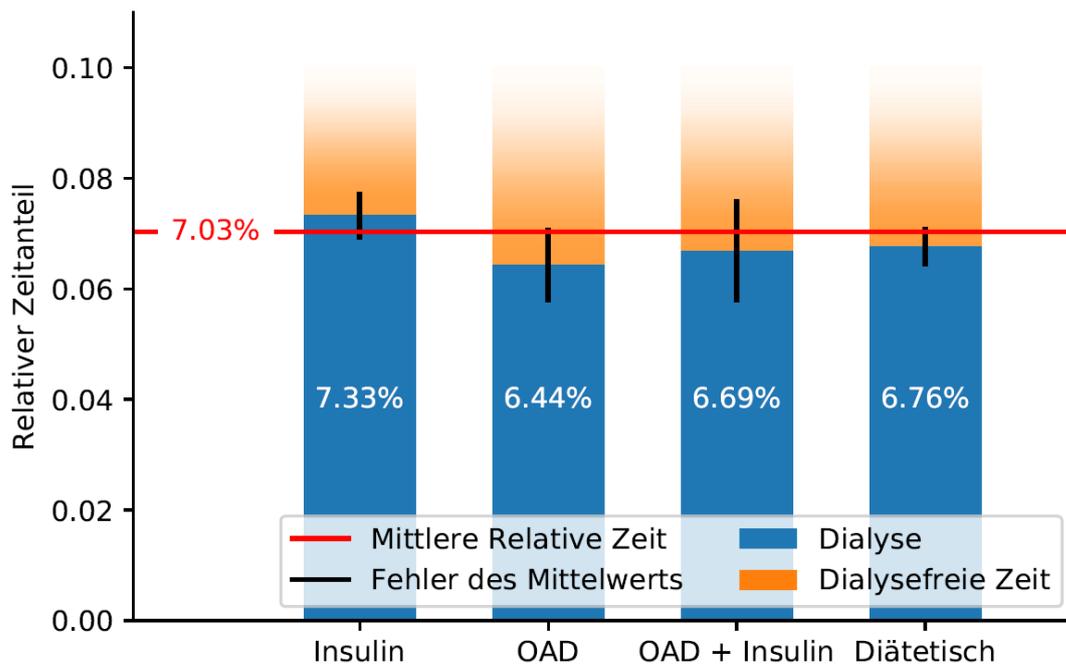


Abbildung 5 Prozentuale Verteilung der Aufzeichnungszeiten der Dialysezeit nach Therapiegruppen, mittlerer Fehler des Mittelwertes (schwarz)

### 3.3.3. Ergebnisse hypoglykämischer Episoden

Im Weiteren werden die hypoglykämischen Episoden untersucht. Hierbei erfolgt wie beschrieben die Unterscheidung in zwei definierte Gruppen mit Blutzuckerwerten 70 bis 51 mg/dl und  $\leq 50$  mg/dl. Insgesamt können hypoglykämische Messungen bei 34 der 47 Patienten registriert werden. Eine definierte schwere Hypoglykämie wird außerdem zusätzlich bei insgesamt 24 der 47 Patienten aufgezeichnet. Keine Hypoglykämie kann bei 13 der 47 Patienten festgestellt werden.

Blutzuckermesswerte 70 bis 51 mg/dl werden dabei insgesamt über 198,21 Stunden aufgezeichnet. Dabei entfallen 20,47 Stunden auf die Zeit der Dialysebehandlung und 177,54 Stunden auf die dialysefreie Zeit. Eine schwere Hypoglykämie  $\leq 50$  mg/dl wird insgesamt über 45,21 Stunden aufgezeichnet. Hierbei entfallen 5,83 Stunden auf die Zeit der Dialysetherapie und 39,38 Stunden auf die dialysefreie Zeit. Im Folgenden erfolgt die Unterteilung nach den Therapiegruppen.

### 3.3.3.1 Insulintherapie

In der untersuchten Gruppe der Insulintherapie mit 27 Patienten werden insgesamt 4.257,26 Stunden aufgezeichnet. Dabei entfallen 312,09 Stunden auf die angegebene Dialysezeit. Entsprechend sind 3.945,17 Stunden in der dialysefreien Zeit aufgezeichnet. Während der Dialysezeit werden 9,97 Stunden mit Blutzuckerwerten im Bereich 51 bis 70 mg/dl aufgezeichnet. Dies entspricht 0,23% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Im Blutzuckerbereich  $\leq 50$  mg/dl werden während der Dialyse 2,83 Stunden aufgezeichnet. Dies entspricht 0,07% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Während der dialysefreien Zeit werden 76,45 Stunden im Messbereich 51 bis 70 mg/dl aufgezeichnet. Dies entspricht 1,80 % der Gesamtaufzeichnungszeit.

Mit einer schweren Hypoglykämie  $\leq 50$  mg/dl werden 25,07 Stunden aufgezeichnet, was 0,59% der Gesamtaufzeichnungszeit entspricht.

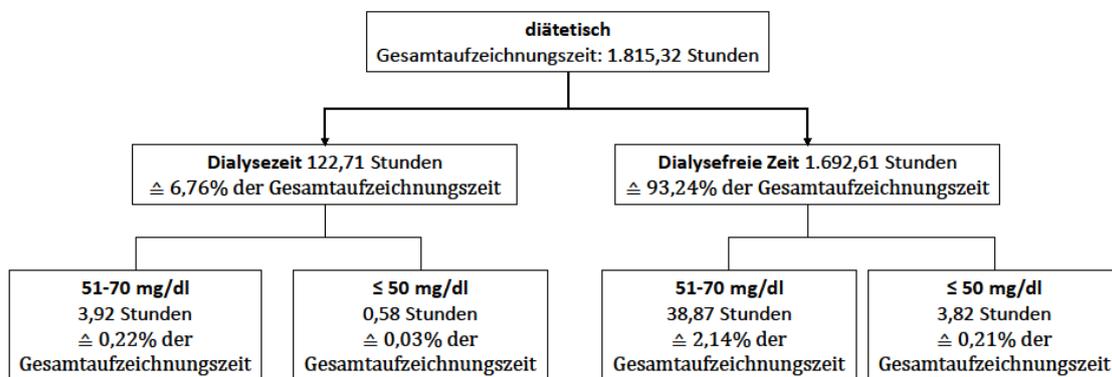


Abbildung 6 Übersicht Insulintherapie nach Dialysezeit und dialysefreier Zeit mit Verteilung der Hypoglykämiezeiten

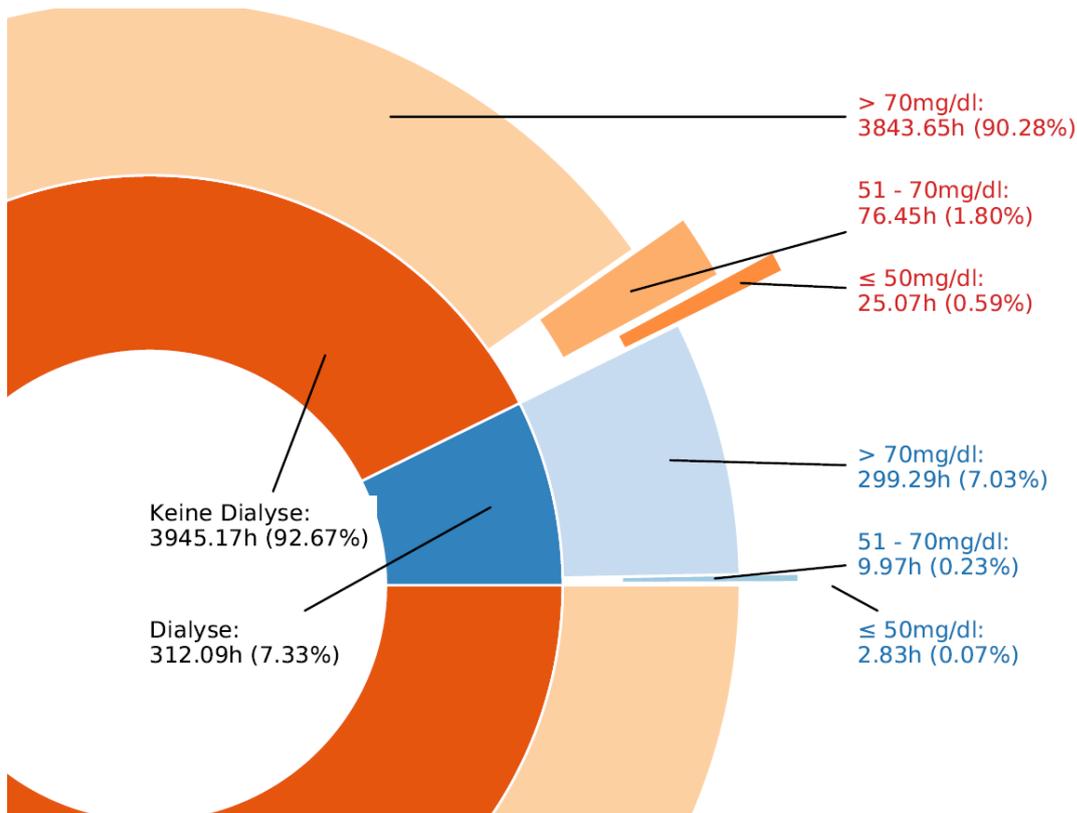


Abbildung 7 Darstellung der Anteile der Dialysezeiten und dialysefreien Zeiten bei der Therapiegruppe Insulin, sowie der jeweils zugehörigen Anteile an Blutzuckerspiegelniveaus (blaues Farbspektrum: Dialyse, oranges Farbspektrum: keine Dialyse)

### 3.3.3.2 OAD

In der untersuchten Gruppe der OAD Therapie mit sechs Patienten werden insgesamt 990,21 Stunden aufgezeichnet. Dabei sind 63,74 Stunden in der angegebenen Dialysezeit. In der dialysefreien Zeit sind 926,47 Stunden aufgezeichnet.

Während der Dialysezeit werden 2,00 Stunden mit Blutzuckerwerten im Bereich 51 bis 70 mg/dl aufgezeichnet. Dies entspricht 0,20% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Im Blutzuckerbereich  $\leq 50$  mg/dl werden während der Dialyse 0,42 Stunden aufgezeichnet. Dies entspricht 0,04% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Vergleichend werden in der dialysefreien Zeit 28,49 Stunden im Messbereich 51 bis 70 mg/dl aufgezeichnet. Dies entspricht 2,88% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Außerdem werden 4,82 Stunden mit einer schweren Hypoglykämie  $\leq 50$  mg/dl aufgezeichnet. Dies entspricht 0,49% der Gesamtaufzeichnungszeit.

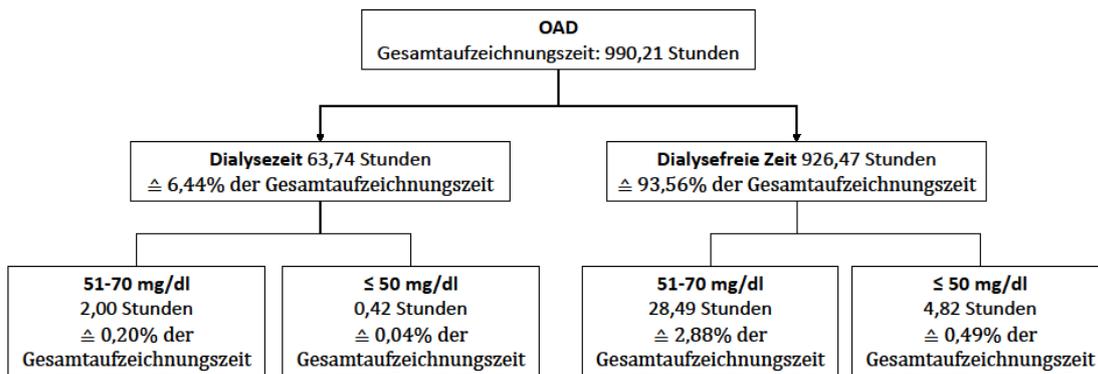


Abbildung 8 Übersicht OAD-Therapie nach Dialysezeit und dialysefreier Zeit mit Verteilung der Hypoglykämiezeiten

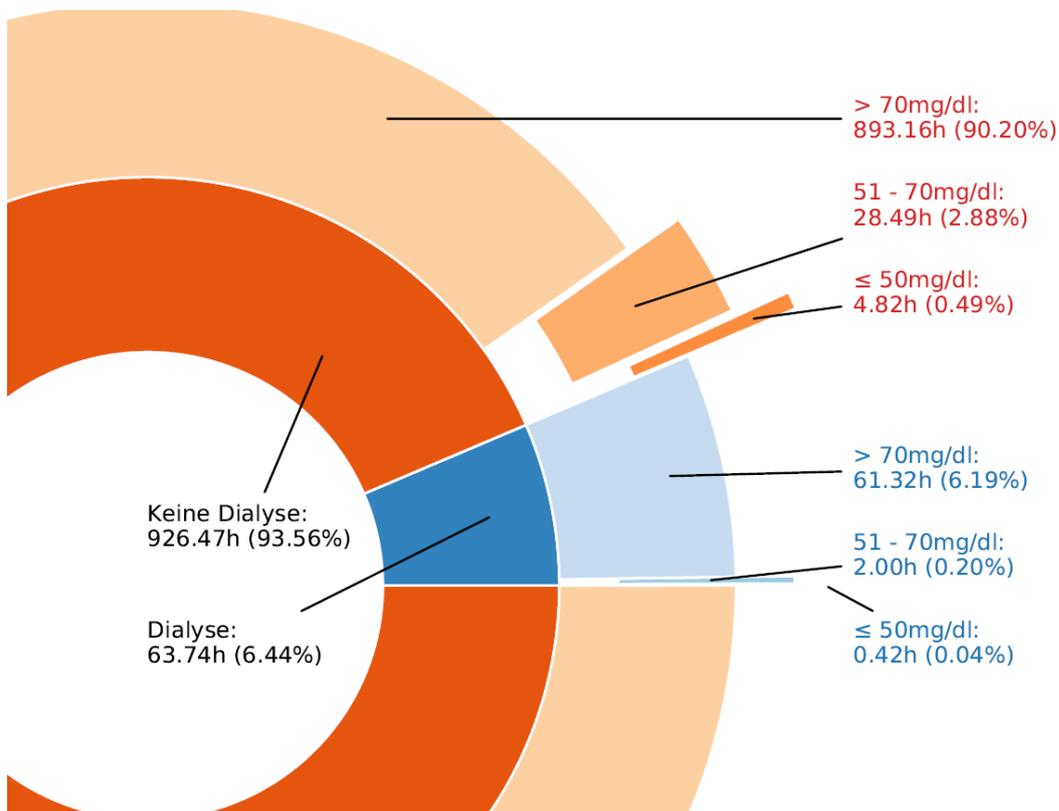


Abbildung 9 Darstellung der Anteile der Dialysezeiten und dialysefreien Zeiten bei der Therapiegruppe OAD, sowie der jeweils zugehörigen Anteile an Blutzuckerspiegelniveaus (blaues Farbspektrum: Dialyse, oranges Farbspektrum: keine Dialyse)

### 3.3.3.3 Insulintherapie + OAD

In der untersuchten Gruppe der Kombinationstherapie aus Insulin und OAD- Therapie mit drei Patienten werden insgesamt 496,14 Stunden aufgezeichnet. In der angegebenen Dialysezeit sind dabei 33,17 Stunden, in der dialysefreien Zeit sind 462,97 Stunden aufgezeichnet.

Blutzuckerwerte im Bereich 51 bis 70 mg/dl während der Dialysezeit werden in 4,58 Stunden dokumentiert. Dies entspricht 0,92% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Im Blutzuckerbereich  $\leq 50$  mg/dl werden während der Dialysezeit 2,00 Stunden aufgezeichnet. Dies entspricht 0,40% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Während der dialysefreien Zeit werden im Messbereich 51 bis 70 mg/dl 33,73 Stunden aufgezeichnet. Dies entspricht 6,80% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Außerdem werden mit einer schweren Hypoglykämie  $\leq 50$  mg/dl 5,67 Stunden dokumentiert, was 1,14% der Gesamtaufzeichnungszeit entspricht.

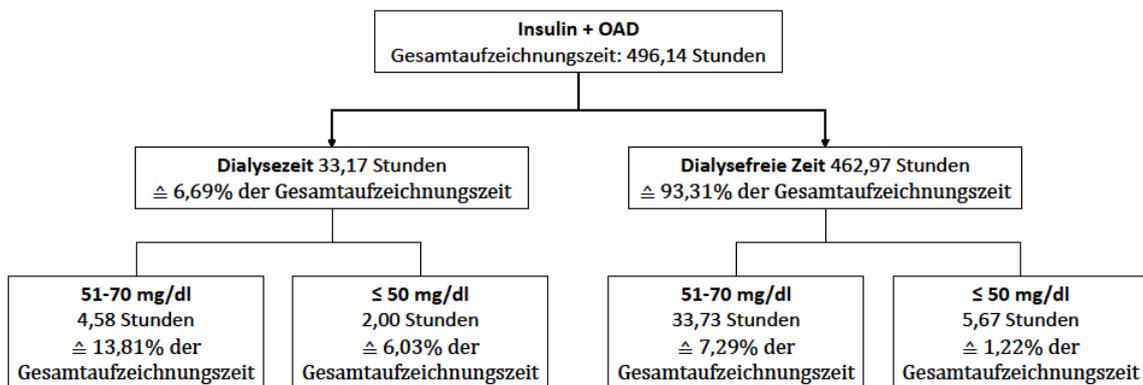


Abbildung 10 Übersicht Kombinationstherapie OAD und Insulin nach Dialysezeit und dialysefreier Zeit mit Verteilung der Hypoglykämiezeiten

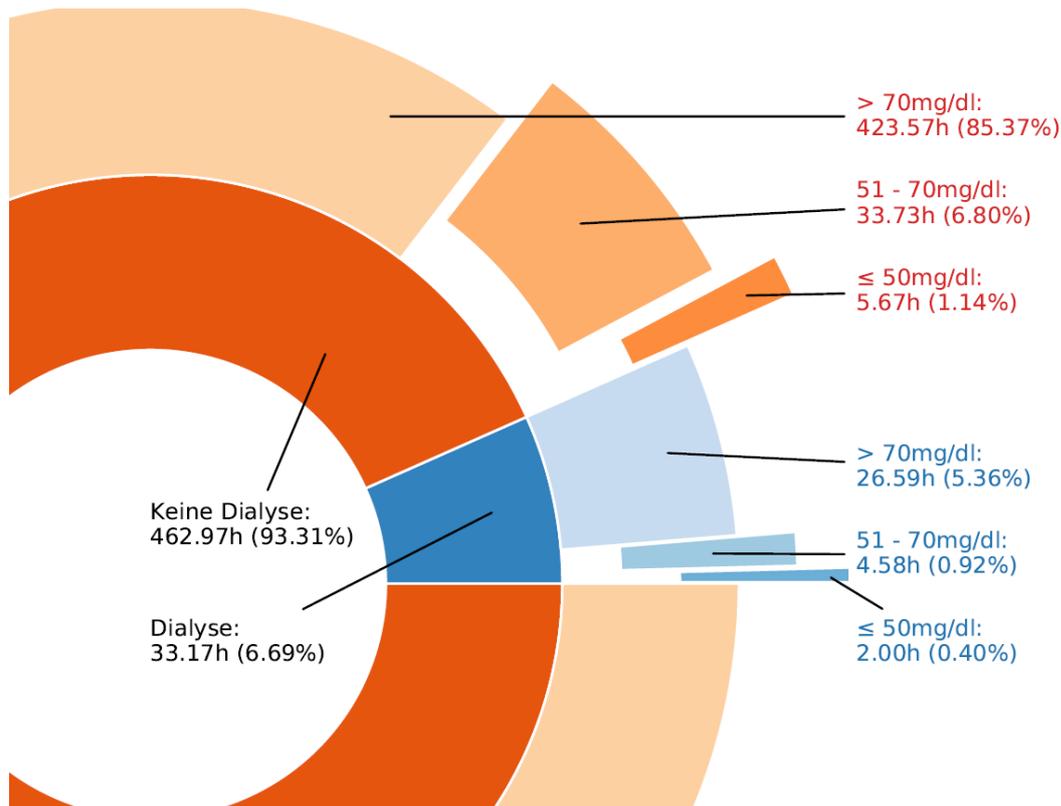


Abbildung 11 Darstellung der Anteile der Dialysezeiten und dialysefreien Zeiten bei der Therapiegruppe OAD und Insulin sowie der jeweils zugehörigen Anteile an Blutzuckerspiegelniveaus (blaues Farbspektrum: Dialyse, oranges Farbspektrum: keine Dialyse)

### 3.3.3.4 Diätetische Therapie

In der untersuchten Gruppe der diätetisch geführten Patienten werden bei elf Patienten insgesamt 1.815,32 Stunden aufgezeichnet. Dabei entfallen 122,71 Stunden auf die angegebene Dialysezeit und entsprechend 1.692,61 Stunden auf dialysefreie Zeit.

Während der Dialysezeit werden mit Blutzuckerwerten im Bereich 51 bis 70 mg/dl 3,92 Stunden aufgezeichnet. Dies entspricht 0,22% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Im Blutzuckerbereich  $\leq 50$  mg/dl werden während der Dialyse 0,58 Stunden dokumentiert. Dies entspricht 0,03% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Während der dialysefreien Zeit werden im Messbereich 51 bis 70 mg/dl 38,87 Stunden aufgezeichnet. Dies entspricht 2,14% der Gesamtaufzeichnungszeit.

Mit einer schweren Hypoglykämie  $\leq 50$  mg/dl werden 3,82 Stunden aufgezeichnet, was 0,21% der Gesamtaufzeichnungszeit entspricht.

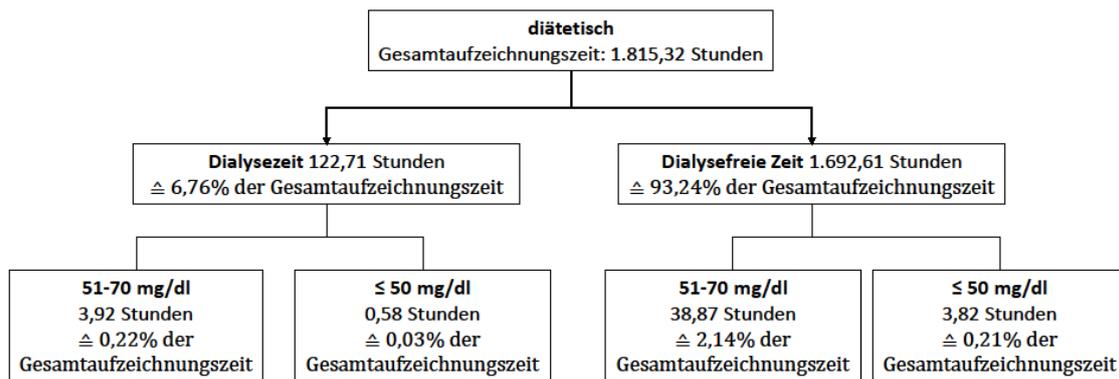


Abbildung 12 Übersicht diätetische Therapie nach Dialysezeit und dialysefreier Zeit mit Verteilung der Hypoglykämiezeiten

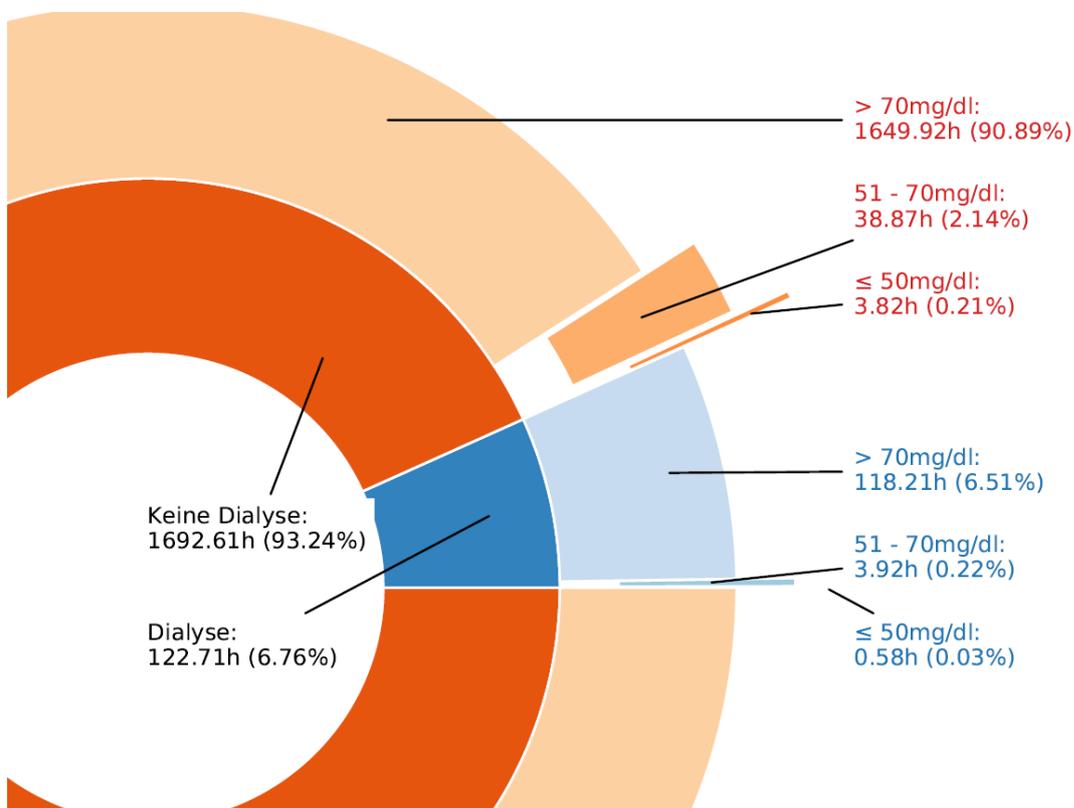


Abbildung 13 Darstellung der Anteile der Dialysezeiten und dialysefreien Zeiten bei der Therapiegruppe diätetische Therapie, sowie der jeweils zugehörigen Anteile an Blutzuckerspiegelniveaus (blaues Farbspektrum: Dialyse, oranges Farbspektrum: keine Dialyse)

### 3.3.3.5 Vergleich zwischen den Therapiegruppen

Eine Übersicht über die unterteilten Therapiegruppen und die entsprechenden Aufzeichnungszeiten der Hypoglykämien sind in der folgenden Tabelle nochmals zusammengefasst.

Tabelle 6 Aufzeichnungszeiten der unterschiedenen Hypoglykämie-Episoden 70-51 mg/dl und  $\leq 50$  mg/dl nach Therapiegruppen sowie Unterscheidung nach Aufzeichnung während der Dialysetherapie und während der dialysefreien Zeit

|                              | Therapie  | Insulin | OAD   | OAD +<br>Insulin | Diätetisch | Summe         |
|------------------------------|---|---------|-------|------------------|------------|---------------|
| Hypoglykämie 70-51 mg/dl     | Aufzeichnungs-zeit<br>in Stunden                | 86,42   | 30,49 | 38,31            | 42,79      | <b>198,01</b> |
|                              | während<br>Dialyse-<br>behandlung in<br>Stunden | 9,97    | 2,00  | 4,58             | 3,92       | <b>20,47</b>  |
|                              | während<br>dialysefreier<br>Zeit in Stunden     | 76,45   | 28,49 | 33,73            | 38,87      | <b>177,54</b> |
|                              |   |         |       |                  |            |               |
| Hypoglykämie $\leq 50$ mg/dl | Aufzeichnungs-zeit<br>in Stunden                | 27,90   | 5,24  | 7,67             | 4,40       | <b>45,21</b>  |
|                              | während<br>Dialyse-<br>behandlung in<br>Stunden | 2,83    | 0,42  | 2,00             | 0,58       | <b>5,83</b>   |
|                              | während<br>dialysefreier<br>Zeit in Stunden     | 25,07   | 4,82  | 5,67             | 3,82       | <b>39,38</b>  |

In der Unterscheidung der Therapiegruppen erfolgt die prozentuale Verteilung der hypoglykämien Zeiten während der Dialysebehandlung und der dialysefreien Zeit. In den Ergebnissen zeigen sich in der prozentualen Verteilung erhöhte Werte in der Gruppe der

Kombinationstherapie aus OAD und Insulin. Hier sind im Vergleich zu den Vergleichstherapiegruppen prozentual häufiger Hypoglykämien aufgezeichnet. Dies ist sowohl während der Dialysetherapie als auch während der dialysefreien Zeit zu verzeichnen. Es zeigt sich insgesamt in der Gruppe der Kombinationstherapie während einer Dialysebehandlung in 6,08% der Gesamtaufzeichnungszeit eine Hypoglykämie von 51 bis 70 mg/dl. Eine Hypoglykämie  $\leq 50$  mg/dl wird während der Dialysezeit in 1,14% der Gesamtaufzeichnungszeit aufgezeichnet. Auch in der dialysefreien Zeit ist im Vergleich der Therapiegruppen in der Kombinationstherapie mit 0,92% der Gesamtaufzeichnungszeit eine Hypoglykämie von 51 bis 70 mg/dl auffällig. Bei Hypoglykämien  $\leq 50$  mg/dl zeigt sich mit 0,40% der Gesamtaufzeichnungszeit während der Dialyse ebenfalls ein prozentual erhöhter Anteil im Vergleich mit den anderen Therapiegruppen.

Vergleich der prozentualen Verteilung der unterschiedenen Therapiegruppen:

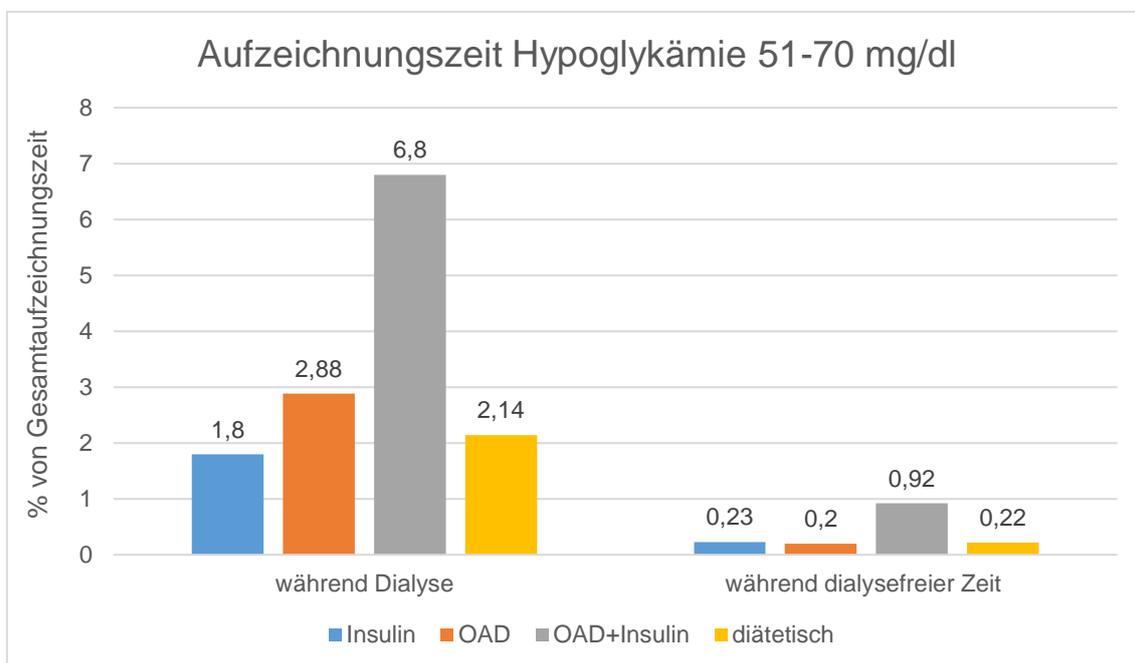


Abbildung 14 Prozentuale Verteilung der aufgezeichneten Hypoglykämien 51 bis 70 mg/dl während der Gesamtaufzeichnungszeit, Dialysezeit und dialysefreier Zeit, jeweils aufgeteilt auf Therapiegruppen

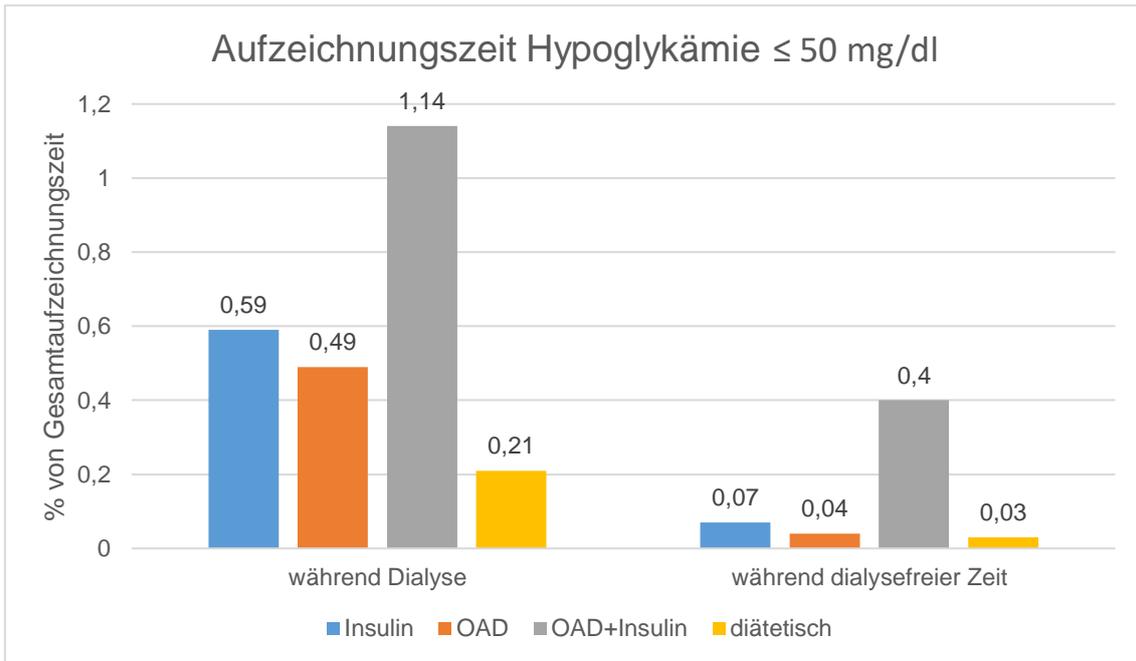


Abbildung 15 Prozentuale Verteilung der aufgezeichneten Hypoglykämien  $\leq 50$  mg/dl während der Gesamtaufzeichnungszeit, Dialysezeit und dialysefreier Zeit, jeweils aufgeteilt auf Therapiegruppen

In Abbildung 14 und Abbildung 15 ist zu sehen, dass die Therapiegruppe der Kombination aus OAD und Insulin prozentual häufiger eine Hypoglykämie aufweist. Dies tritt sowohl für die beiden definierten Hypoglykämiebereiche als auch im Vergleich der Dialyse und in der dialysefreien Zeit auf. Während der Dialysetherapie scheint der Anteil nochmals im Vergleich erhöht zu sein.

Zur weiteren Beurteilung der Auffälligkeit in der Therapiegruppe der Kombinationstherapie erfolgt eine differenzierte Auswertung dieser Therapiegruppe. Hierbei handelt es sich um eine kleine Therapiegruppe von drei Patienten. In der Aufzeichnungszeit ergibt sich dabei eine Verteilung der Hypoglykämien wie folgt:

Tabelle 7 Verteilung der aufgezeichneten Hypoglykämieepisoden in h der drei Patienten der Therapiegruppe OAD + Insulin, unterteilt nach Hypoglykämie 51 bis 70 mg/dl und Hypoglykämien  $\leq 50$  mg/dl sowie Unterscheidung in Dialysezeit und dialysefreier Zeit

|           | während der Dialyse in h |                 | während der dialysefreien Zeit in h |                 |
|-----------|--------------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
|           | 51-70 mg/dl              | $\leq 50$ mg/dl | 51-70 mg/dl                         | $\leq 50$ mg/dl |
| Patient 1 | 0                        | 0               | 0                                   | 0               |
| Patient 2 | 0                        | 0               | 0,66                                | 0               |
| Patient 3 | 6,58                     | 2,00            | 38,74                               | 5,67            |

In der Übersicht der Hypoglykämieepisoden der Therapiegruppe Insulintherapie + OAD, differenziert nach den drei Patienten fällt eine starke Hypoglykämie bei einem Patienten auf. Ein Patient hat in der Gesamtaufzeichnungszeit keine hypoglykämie Episode, der zweite Patient hat lediglich eine Episode von 0,66 Stunden während der dialysefreien Zeit. Die prozentuale Häufung der Hypoglykämie bei der Gruppe der Kombinationstherapie ist somit auf einen einzelnen Patienten zurückzuführen.

Im statistischen Vergleich ergibt sich im Wilcoxon-signed-rank-Test keine statistische Signifikanz. Im Vergleich der Therapiegruppen untereinander ergibt sich kein  $p < 0,05$ . Mit  $p \geq 0,05$  zeigte sich eine große Irrtumswahrscheinlichkeit.

Tabelle 8 p-Werte für Blutzuckerwerte 51 bis 70 mg/dl und  $\leq 50$  mg/dl während der Dialyse und der dialysefreien Zeit; Vergleich der Therapiegruppen untereinander durch Wilcoxon-signed-rank-Test

|                                 | während der Dialyse |                 | während der dialysefreien Zeit |                 |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|
|                                 | 51-70 mg/dl         | $\leq 50$ mg/dl | 51-70 mg/dl                    | $\leq 50$ mg/dl |
| <b>Insulin – diätetisch</b>     | 0,17                | 0,34            | 0,35                           | 0,47            |
| <b>Insulin – OAD</b>            | 0,36                | 0,49            | 0,42                           | 0,30            |
| <b>Insulin – OAD+Insulin</b>    | 0,50                | 0,17            | 0,46                           | 0,47            |
| <b>OAD – diätetisch</b>         | 0,48                | 0,39            | 0,44                           | 0,32            |
| <b>OAD – OAD+Insulin</b>        | 0,44                | 0,30            | 0,45                           | 0,45            |
| <b>OAD+Insulin – diätetisch</b> | 0,43                | 0,15            | 0,47                           | 0,50            |

### 3.4 HbA1c Wert

Der HbA1c Wert als Kontrollwert dient als Marker für die Blutzuckereinstellung der letzten 8 bis 12 Wochen. Dabei erfolgt eine blutzuckerabhängige Glykosilierung des Hämoglobins A1. Die Glykosilierung ist während der Lebensdauer der Erythrozyten (im Mittel 8 bis 12 Wochen) nachweisbar. Im Rahmen der EFSD Studie wird der HbA1c-Wert während der Visite V1 durch die Routinelaborentnahme bestimmt.

In der untersuchten Patientenkohorte ergibt sich ein Mittelwert des HbA1c-Wertes von 6,72%. Die Verteilung auf die untersuchten vier Therapiegruppen ergibt dabei für die Patienten mit Insulintherapie einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 7,17%. Bei der OAD-Therapie ergibt sich ein durchschnittlicher HbA1c-Wert von 6,42%. In der Gruppe der Kombinationstherapie aus Insulintherapie und OAD wird ein durchschnittlicher HbA1c-Wert von 6,45% ermittelt. Hierbei besteht jedoch die Besonderheit, dass nur bei zwei von drei Patienten der Wert notiert wurde. Für die diätetisch geführte Therapiegruppe ergibt sich ein durchschnittlicher HbA1c-Wert von 5,78%.

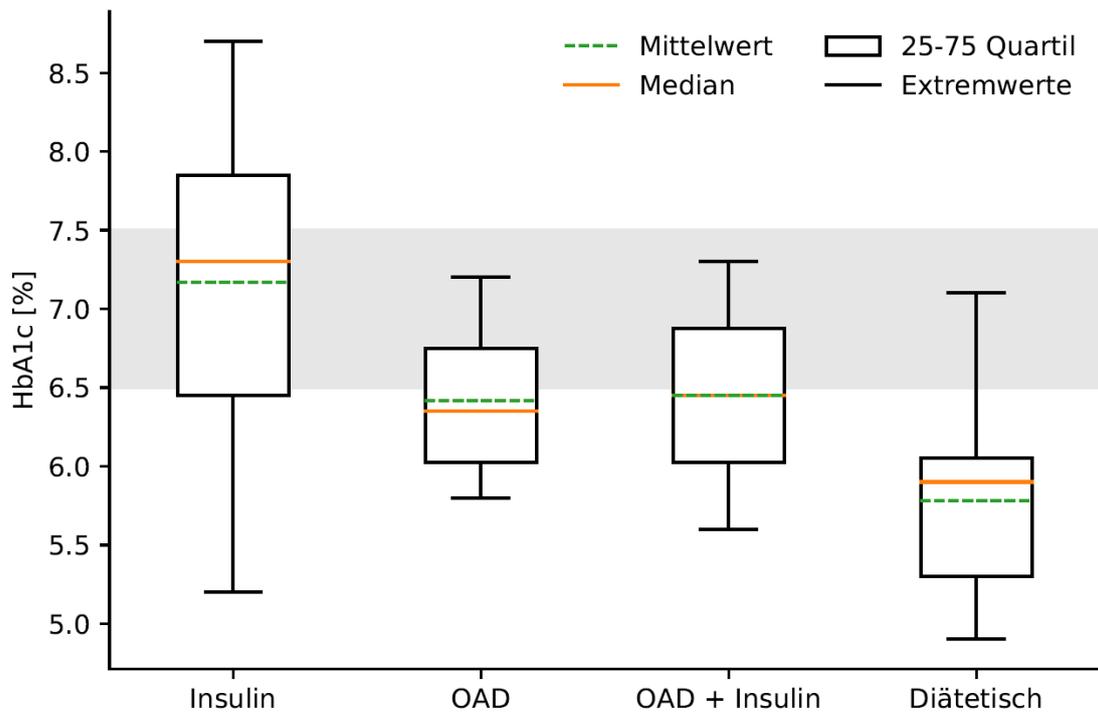


Abbildung 16 HbA1c-Werte der Therapiegruppen

## **4. Diskussion**

Als Ziel der Studie war die Erhebung von Blutzuckerwerten sowie von Langzeit-EKG-Daten zur Detektion von Arrhythmien definiert, um eine mögliche Korrelation zu untersuchen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Auswertung der gemessenen Blutzuckerwerte in Zusammenhang mit der entsprechenden diabetischen Therapie und der bestehenden Dialysetherapie. In der Diskussion wird daher der Schwerpunkt auf die verwendeten und interpretierten Blutzuckerdaten und Zusammenhänge mit der entsprechenden Therapie gelegt. Außerdem wird der Aufbau der EFSD Studie betrachtet.

### **4.1 Studienentwurf**

Die Entwicklung der EFSD Studie erfolgt in Anlehnung an eine bereits existierende Untersuchung von 2010 (Pastor-Perez et al., 2010) an einer Hochrisikopatientengruppe mit bekannter reduzierter Ejektionsfraktion < 50% und chronischer Herzinsuffizienz. Ziel der Untersuchung war das Erkennen von ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien im Vergleich eines 24-Stunden-EKGs und eines EKGs über 168 Stunden (7 Tage). In dieser Studie zeigte sich eine höhere Signifikanz bei einer 168-Stunden-EKG-Aufzeichnung im Vergleich zur 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung in Bezug auf ventrikuläre Arrhythmien. Für die supraventrikulären Arrhythmien konnte keine verbesserte Signifikanz nachgewiesen werden (Pastor-Perez et al., 2010). Im Studiendesign waren 63 Patienten eingeschlossen.

Die EFSD Studie mit dem Studienziel, Marker für einen plötzlichen Herztod bei Hochrisikopatienten zu detektieren, erfolgt bezugnehmend auf die beschriebene Untersuchung von 2010. Zum Vergleich der Ergebnisse wird deshalb eine vergleichbare Risiko-Kohorte und Anzahl der Studienteilnehmer einbezogen. An Diabetes mellitus erkrankte Patienten, welche eine Dialysetherapie benötigen, gelten dabei ebenfalls als vergleichsweise höhere Risikogruppe. Die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten beträgt 69. In die vorliegende Auswertung gingen 62 Studienteilnehmer ein. Somit zeigt sich insgesamt eine vergleichbar große Kohorte. Auch in der EFSD Studie ist das Ziel, ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien zu detektieren und diese in Verhältnis zur Blutzuckerkonzentration und der Dialysebehandlung zu setzen. Zur signifikanteren Detektion, vor allem der ventrikulären Arrhythmien, erfolgt deshalb ebenfalls die EKG-Aufzeichnung über 168 Stunden. Zeitgleich erfolgt die Blutzuckeraufzeichnung ebenso über 168 Stunden, um einen möglichen

Zusammenhang zwischen den Blutzuckerschwankungen und den Arrhythmien zu korrelieren.

## **4.2 Limitierung von Material und Methoden**

### **4.2.1 Studiendesign und Studienaufbau**

Die ursprünglich geplante Kohorte mit entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien muss bereits zu Beginn der Studie in der Phase der Patientenrekrutierung angepasst und verändert werden. Im ursprünglichen Studienprotokoll Version 1 schließen die Kriterien eine Einnahme von Betablockern aus, da diese ein Auftreten von Arrhythmien zusätzlich verhindern sollen. Dies lässt sich im Studiendesign nicht umsetzen.

Die geplant einzuschließenden Patienten haben zumeist eine kardiovaskuläre Vorerkrankung oder bereits stattgehabte kardiale Ereignisse. Dies erfordert eine leitliniengerechte Betablockertherapie (Shekelle et al., 2003; Ponikowski et al., 2016). Aus diesem Grund muss bereits in der Rekrutierungsphase ein Anpassen der Einschlusskriterien erfolgen. Die Einnahme von Betablockern ist somit kein Ausschlusskriterium mehr.

Hinzuweisen ist auf eine Auswirkung auf diabetische Stoffwechsellage. Zum einen können durch Betablocker die Symptome einer möglichen Hypoglykämie verringert werden, zum anderen kann sich durch den Einsatz der Insulinbedarf ändern. Die Ein- und Ausschlusskriterien des aktualisierten Studienprotokolls finden sich im Anhang Abbildung 19.

Für die Studienbeurteilung der Blutzuckerwerte werden zwei Blutzuckerbereiche im Studienprotokoll definiert, einmal mit 70 bis 51 mg/dl als leichte Hypoglykämie und  $\leq 50$  mg/dl als schwere Hypoglykämie, beides unabhängig vom Auftreten von Symptomen. In der klinischen Praxis findet sich eine leicht abweichende Definition. Eine Hypoglykämie besteht bei Blutzuckerwerten  $\leq 70$  mg/dl mit gleichzeitigem Auftreten von Symptomen. Für Blutzuckerwerte  $\leq 60-50$  mg/dl besteht eine Hypoglykämie, auch wenn keine Symptome auftreten (Herold et al., 2017). Im Studiendesign ist das Dokumentieren von Symptomen auf freiwilliger Basis im Patiententagebuch vorgesehen. Im Vorfeld wird auf Grund der zu erwartenden Lücken im Bereich des Patiententagebuchs bereits ein Grenzwert für die Auswertung auch unabhängig von Symptomen festgelegt.

#### **4.2.2 Technische Geräte**

Durch die Mitarbeit verschiedener Personen und Institute können Unterschiede in der Messdatenerhebung auftreten, infolgedessen es zu inkonsistenten Daten kommen kann. Die Geräte geben keine Warnsignale bei Fehlern, wie z.B. ein Diskonnektieren. Dies wurde bei der Programmierung der Geräte deaktiviert, um eine Beeinflussung des Patientenverhaltens zu verhindern. Deshalb muss der Sitz der Elektroden und des Senders regelmäßig kontrolliert werden.

Im Rahmen der Studie kann es gelegentlich durch die Anlage der Messgeräte zu Hautreizungen und lokalen allergischen Reaktionen im Bereich der Klebelektroden kommen. Dies kann zu einem Abbruch der Studie durch den Patienten führen. Während des Aufzeichnungszeitraumes beklagte lediglich ein Patient leichte Beschwerden. Ein Abbruch der Aufzeichnung auf Grund von Hautirritationen erfolgte bei keinem Patienten.

##### **4.2.2.1 12-Kanal-Holter-EKG**

Mögliche Fehlerquellen des 12-Kanal-Holter-EKGs während der Studie zeigen sich vor allem als Probleme in der Handhabung. Durch unzureichendes Rasieren oder Säubern der Haut kann es zu einem Ablösen der EKG-Klebelektroden kommen. Außerdem stellt die falsche Positionierung der Messelektroden sowie deren ungenügende Befestigung, vor allem bei starker Körperbehaarung, eine mögliche Fehlerquelle dar. Auch war das falsche oder ungenügende Verbinden der Kabel mit den Elektroden eine mögliche Ursache für eine inkonsistente Datenerhebungen. Hierdurch können Lücken in der Aufzeichnung entstehen. Durch falsches Positionieren der Ableitungen entstehen ebenfalls verzerrte und fehlerhafte Aufzeichnungen. Außerdem können die Aufzeichnungen in ihrer Qualität beeinflusst werden, wenn die Elektrodenkabel zu straff angebracht werden. Hierbei entstehen neben Hautreizungen auch Artefakte, welche eine Auswertung deutlich erschweren. Eine reduzierte Aufzeichnungsqualität kann ebenfalls durch die Verwendung bereits abgelaufener EKG-Klebelektroden auftreten. Weitere Fehlerquellen für eine unvollständige oder fehlerhafte Aufzeichnung können das inkorrekte Einsetzen der SD-Speicherkarte und der Batterie sein. Hierbei können Aufzeichnungen nicht vollständig über den definierten Zeitraum erfolgen. Außerdem besteht beim Mehrfachverwenden von Speicherkarten das Risiko eines Datenverlustes.

| <b>Fehlerquelle</b>   | <b>Mögliche Auswirkung</b>   |
|---|--|
| Haut wurde nicht gesäubert oder ggf. rasiert  | Elektroden lösen sich, Ableitungsqualität wird herabgesetzt                              |
| Brustwandableitungen nicht korrekt positioniert   | Verzerrung der EKG-Aufzeichnung  |
| Verwendung einer nicht vollen geladenen Batterie<br>Falsches/versäumtes Einlegen der Speicherkarte/der Batterie | Aufzeichnung kann nicht oder nur teilweise über definierten Zeitraum erfolgen            |
| Verwendung einer Speicherkarte, die noch Daten enthält  | Vorgängerdaten können verloren gehen; neue Daten werden nicht vollständig aufgezeichnet. |
| Elektroden werden nicht mit der korrespondierenden Ableitung verknüpft  | Keine korrekte Ableitung der Herzimpulse möglich.  |
| Zu starke Elektrodenlast durch zu straff sitzende Kabel   | Provokation von Hautreizungen<br>Entstehung digitaler Artefakte                          |

Abbildung 17 Mögliche Fehlerquellen 12-Kanal-Holter-EKG Firma Schiller; aus Arbeitsanweisung 12-Kanal-Holter-EKG Version 2 vom 15.02.2013

Initial trat im Studienablauf ein Programmierfehler auf, sodass zu Beginn der Studie bei zwei eingeschlossenen Patienten keine Aufzeichnung über den gesamten Zeitraum erfolgen konnte. Die geplante Aufzeichnung von 168 Stunden 12-Kanal-EKG ist zu Beginn technisch nicht möglich, sodass nur 24 Stunden aufgezeichnet werden. Der beschriebene Fehler wird erst nach Ende des Aufzeichnungszeitraumes der betroffenen zwei Patienten erkannt, sodass erst dann eine technische Überprüfung des Gerätes und ein entsprechendes Neuprogrammieren erfolgt.

Die Patienten werden für den Fall eines Ablösens der Elektroden geschult und Bildmaterial zur Reposition mitgegeben (siehe Patientenleitfaden Anhang Abbildung 33). Trotz Schulung der Patienten ist die Handhabung der Studiengeräte erschwert und deshalb durch den Patienten zumeist nicht adäquat umsetzbar. Nach Lösen von Elektroden können diese meist nicht durch den Patienten entsprechend repositioniert werden.

Für die vorliegende Arbeit erfolgt lediglich die Auswertung der Blutzuckermessdaten. Die Auswertung der EKG-Daten erfolgt separat. Während des Studienablaufs kam es bei

mehreren Patienten zu einer Ablösung der Klebeelektroden sowie zu einer falschen Reposition. Ein Entfernen des Gerätes während der Aufzeichnungszeit trat jedoch nicht auf. Inwieweit jedoch die aufgezeichneten Daten dadurch beeinträchtigt oder erschwert auswertbar sind, bleibt im Rahmen der ausstehenden Auswertung abzuwarten.

#### **4.2.2.2 CGM-Gerät**

Mögliche Fehlerquellen beim CGM-Gerät können sein, dass das Gerät zu spät oder falsch angelegt wird, sodass eine Initialisierung fehlt oder nicht abgeschlossen werden kann. In diesem Fall kann keine Aufzeichnung der Blutzuckerwerte erfolgen. Bei der Anlage der Sensorhalterung ist auf ein korrektes Vorgehen zu achten, da eine Fehllage einen Datenverlust zur Folge haben kann. Zudem kann es zu einem falschen Zuordnen von Sender und Detektor kommen, was durch die Verwendung einer entsprechenden Zuordnungstabelle ausgeschlossen werden soll. Bei falscher Zuordnung kann keine Datenaufzeichnung erfolgen. Eine weitere Fehlerquelle stellt das vergessene Aufladen des Detektors und das Überschreiten der maximalen Distanz zwischen Sensor und Detektor von 6m dar. Eine Schulung des Patienten, auf eine maximale Distanz von 6m zu achten, soll diesem vorbeugen.

Während jeder Visite erfolgt durch das Studienpersonal das Aufladen des Detektors, um die Fehlerquellen zu minimieren. Auch das Kalibrieren mittels der gemessenen Blutzuckerwerte ist notwendig, um eine korrekte Datenaufzeichnung zu erzielen. Deshalb erfolgt ein regelmäßiges Kalibrieren durch die Study Nurse während der Visiten. Für ein mögliches Lösen des Sensors wird im Patientenleitfaden ebenfalls ein Fixieren mittels Pflaster beschrieben. Eine Neuanlage muss mit einem neuen Applikator im Rahmen einer Studienvisite erfolgen. Zudem besteht die Gefahr einer Entzündung im Bereich der Einstichstelle des Sensors sowie das Risiko für Hautirritationen durch das verwendete Klebematerial. In diesem Fall muss der Sensor mit Senderhalterung und Sender entfernt werden und an anderer Stelle neu appliziert werden.

| <b>Fehlerquelle</b>   | <b>Mögliche Auswirkung</b>                                |
|---|---|
| Zu spätes Anlegen und somit fehlerhafte oder fehlende Initialisierung des CGM | Keine Aufzeichnung  |
| Falsches Anlegen der subkutanen Bauchsonde                                    | Keine/Verzerrte Datenaufzeichnung<br>Ablösung des Sensors |
| Falsche Zuordnung von Sender und Empfänger                                    | Keine Aufzeichnung  |
| Empfänger nicht aufgeladen  | Keine Aufzeichnung  |
| Fehlende (regelmäßige) Kalibrierung des Empfängers                            | Verzerrte Datenaufzeichnung                               |
| Fehlerhafte Übertragung durch Überschreitung der maximalen Distanz zum Sender | Keine/lückenhafte Aufzeichnung                            |

Abbildung 18 Mögliche Fehlerquellen CGM-Messgerät, Firma Dexcom; aus Arbeitsanweisung CGM-Gerät Version 2 vom 29.11.2013

Die Messung des Blutzuckers über CGM-Gerät verläuft insgesamt während der Studie störungsfrei. In lediglich einem Fall wurde der Sensor durch den Patienten nach wenigen Stunden entfernt, die Studienteilnahme wurde im Verlauf durch den Patienten abgebrochen. Ein Diskonnektieren mit Überschreiten des 6m Abstandes trat insgesamt sehr selten und nur für kurze Zeitspannen von wenigen Minuten auf. In der Auswertung der Aufzeichnungszeiträume sind keine relevanten zeitlichen Lücken auffällig. Insgesamt ist die Datenqualität der Blutzuckermessungen dadurch nicht beeinflusst. Die unterschiedenen Gruppen sind vergleichbar.

#### **4.2.2.3 Datenübertragung**

Die Übertragung in das internetbasierte elektronische Case-Report-Form (eCRF), das vom IMI in OpenClinica programmiert wird, ist in Kapitel 2.6 beschrieben. Während der Studie erfolgt die Datenübermittlung komplikationslos. Eine videobasierte Onlineschulung erfolgt im Vorfeld durch das IMI. Die Eingabe der erhobenen Daten sowie der Messdaten kann ohne weitere Probleme durch das geschulte Studienpersonal erfolgen. Bei unklarer Eingabe oder Rückfragen können „Querries“ eröffnet werden. Nach korrekter Eingabe aller Daten wird der Fall überprüft und abgeschlossen.

Nach jeder Visite wird die Speicherkarte des 12-Kanal-Holter-EKGs ausgelesen und ins eCRF hochgeladen. Nach Visite V4 erfolgt das Auslesen des CGM- Gerätes über

Dexcom Studio 12.0.3.43 mit anschließendem Export der Daten und Hochladen ins eCRF.

Die weiteren erhobenen Daten wie Dialysezeiten und Gewichte Prä- und Postdialyse sowie die Laborparameter werden ebenfalls in das eCRF eingetragen. Hierbei ergeben sich lediglich Verwechslungsgefahren als mögliche Fehlerquellen, die nach Überprüfung der Datenkonsistenz aber ausgeschlossen werden konnten.

#### **4.2.3 Studienablauf**

Da sich zwischen der ersten und zweiten Studienvisite insgesamt ein längerer Zeitraum von zwei dialysefreien Tagen befindet, kann auf Probleme oder technische Defekte nur verzögert reagiert werden. Probleme der Datenaufzeichnung zeigen sich erst nach Abschluss des Studienintervalls.

Die Einhaltung des Studienablaufs wird während der Studienvisiten durch das Studienpersonal überwacht. Bis auf die beschriebenen technischen Schwierigkeiten bei der Erfassung der EKG-Aufzeichnung bei zwei Patienten zeigt sich der Studienablauf nicht gestört.

Hinsichtlich der Compliance beim Ausfüllen des Patiententagebuches müssen allerdings Einbußen hingenommen werden. Das mitgegebene Patiententagebuch wird insgesamt nur wenig und selten genutzt. Eine relevante Anzahl an Eintragungen zu klinischer Symptomatik, welche gegebenenfalls im Rahmen einer möglichen Hypoglykämie aufgetreten sein könnte, findet sich bei keinem Patienten. Die Patienteninformationen über das Tagebuch können nicht adäquat verwendet werden. Eine Korrelation zu den aufgezeichneten Ereignissen ist somit nicht möglich. Relevant wäre dies vor allem zu der Fragestellung, ob die aufgezeichneten Hypoglykämien symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen.

Auch eine Synchronisation mit dem patienteneigenen Blutzuckertagebuch stellt sich als problematisch dar. Die regelmäßige Kalibrierung des Blutzuckermessgerätes kann nach Studienprotokoll auch durch den Patienten erfolgen. Das Blutzuckertagebuch soll hierzu geführt werden. Im Studienverlauf zeigt sich, dass die Patienten die Kalibrierung nicht eigenständig vornehmen. Bei Patienten, die bereits zuvor ein Blutzuckertagebuch geführt haben, finden sich teilweise Blutzuckerwert-Eintragungen im Tagebuch. Bei einem Großteil der Patienten, welche bereits vor Studienbeginn den eigenen Blutzucker nur selten oder gar nicht gemessen haben, werden keine regelmäßigen Blutzuckerwerte gemessen und eingetragen. Eine Überprüfung und Neukalibrierung der Geräte kann deshalb nur zu den Studienvisiten durch das Studienpersonal durch eine

Blutzuckermessung erfolgen. Eine technische Nachkalibrierung der über das CGM-Gerät gemessenen Blutzuckerwerte nach Abschluss der Aufzeichnungen anhand des Blutzuckertagebuches erscheint aufgrund der mangelnden Daten deshalb insgesamt nicht sinnvoll. Ein Nachkalibrieren der erhobenen Blutzuckermessdaten erfolgt nicht. Ausgewertet werden die vorhandenen Rohdaten. Für die Einordnung der vorliegenden Daten ergibt sich hierdurch jedoch kein zu erwartender Einfluss. Durch das regelmäßige Kalibrieren im Rahmen der Studienvisite ist von einer ausreichend guten Datenqualität und Messgenauigkeit auszugehen.

#### **4.2.4 Auswertung**

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt laut Studienprotokoll durch das IMI. Die Daten werden hierfür über das eCRF in OpenClinica hochgeladen. Des Weiteren werden nach Abschluss des Studienintervalls die Akten sowie die Speichermedien an das IMI übersandt. Die entnommenen Blutproben werden an die Universitätsklinik Aachen übergeben.

In der Studienplanung werden bereits Auswertkriterien für die EKG-Aufzeichnungen festgelegt. Hierbei geht es vor allem um den Zeitraum nach einer stattgefundenen Dialysebehandlung (4 bis 5 Stunden, 20 Stunden, 24 Stunden sowie 48 Stunden nach der Dialyseende). Geplant ist eine softwaregestützte Auswertung, welche aktuell nicht vollständig erfolgt und somit ausstehend ist.

Für die Glukosdaten sind in der Studienplanung keine konkreten Auswertkriterien festgelegt. Die erhobenen Glukosdaten werden für diese Dissertation durch das IMI zur Verfügung gestellt. In Anlehnung an die möglichen Auswertkriterien der EKG-Aufzeichnung erfolgt deshalb die Einteilung der Daten in Dialysezeiten und dialysefreie Zeiten. Der Schwerpunkt der Auswertungen wird dabei auf das Auftreten von Hypoglykämien gelegt. Eine Definition der Hypoglykämien war bereits durch das Studienprotokoll erfolgt (siehe Material und Methoden, Kapitel 3.3.1). Verglichen werden die Zeiträume während der Dialyse und in der dialysefreien Zeit. Zur Auswertung kommen nur Datensätze, in denen die Dialysezeiten hinterlegt sind. Eine Korrelation zu möglichen aufgetretenen Arrhythmien ist auf Grund der zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ausgewerteten EKG-Daten nicht möglich.

Die Unterscheidung der Therapiegruppen erfolgt angelehnt an eine Auswertung der deutschen nationalen Kohortenstudie zur chronischen Nierenerkrankung.

Unterschieden wird in diätetisch, OAD, Kombination aus OAD und Insulin und reine Insulintherapie (Busch et al., 2016).

### **4.3 Einordnung der Ergebnisse**

#### **4.3.1 Patientenkohorte**

Die beschriebene Patientenkohorte zeigt ein inhomogenes Patientenbild. Bereits in der Studienbeschreibung wird von einem höheren Risikoprofil bei bestehender Dialysepflicht ausgegangen. Dies spiegelt sich auch im Rahmen der erhobenen Vorerkrankungen wider. Erfasst wurden vor allem die kardiologischen Vorerkrankungen und kardialen beziehungsweise embolischen Ereignisse. Hierbei zeigt sich entsprechend des erhöhten Risikoprofils eine starke Verteilung der Prädispositionen und der stattgehabten Ereignisse.

#### **4.3.2 Diabetestherapie**

Auch bezüglich der bestehenden diabetischen Therapie zeigt sich eine ungleiche Verteilung der Therapiegruppen. Dies liegt zum einen an den unterschiedlichen Vorerkrankungen und bereits stattgehabten Ereignissen. Zum anderen müssen bei der Therapieauswahl die Compliance des Patienten sowie die mögliche Handhabung, z.B. der Insulinapplikation und die Fähigkeit zur eigenen Messung des Blutzuckerspiegels bedacht werden. Ein weiterer Punkt ist das unterschiedliche Fortschreiten der Erkrankung, welches ebenfalls Einfluss auf eine Therapieentscheidung hat. In der Kombinationstherapie aus OAD und Insulin findet sich insgesamt die kleinste Patientengruppe. Dies kann zum einen daran liegen, dass die Patienten bereits langjährig an einem Diabetes leiden und bereits eine jahrelange stabile Medikation haben, sodass kein Wechsel auf neuere Kombinationstherapien oder Präparate erfolgt. Zum anderen besteht bei einer bekannten koronaren Herzerkrankung eine Indikation zur frühen Einleitung einer Insulintherapie (Clemens et al., 2003). Bereits bei der Auswertung der Patientencharakteristika zeigen sich 52% mit einer bekannten koronaren Herzerkrankung. Bei 29% der Patienten findet sich in der Anamnese ein stattgehabter Myokardinfarkt. Eine häufigere Anwendung der Insulintherapie in der untersuchten Patientenkohorte ist somit zu erwarten. Des Weiteren muss bei einer diabetischen Therapie eine ständige Überprüfung erfolgen. Gegebenenfalls muss die bestehende Therapie weiter angepasst oder kombiniert werden. Bei insgesamt reduzierten Möglichkeiten aufgrund der deutlichen Vorerkrankungen der untersuchten

Kohorte, wie z.B. Nieren- oder Herzinsuffizienz, kommt es vermehrt zu einer Initiierung einer Insulintherapie.

In der deutschen nationalen Kohortenstudie zur chronischen Niereninsuffizienz zeigt sich für die Verteilung der Therapiegruppen ebenfalls die größte Gruppe für die Insulintherapie (41,8%). Die kleinste Gruppe ist die Gruppe der Kombinationstherapie aus OAD und Insulin (8,4%). In der Gruppe der diätetischen Therapie sind 24,2% und eine OAD Therapie 25,5% (Busch et al., 2016).

#### **4.3.3 Vergleichbarkeit der Therapiegruppen**

Während der Analyse der Daten erfolgt eine Unterscheidung der Analysezeiten in Dialysezeit und dialysefreie Zeit. Für eine Vergleichbarkeit der unterschiedenen vier Therapiegruppen ist es deshalb notwendig, auch eine vergleichbare Verteilung der Dialyse zur dialysefreien Zeit zu haben.

In der Gesamtaufzeichnung werden 7,03% der gemessenen Zeiten während einer Dialysebehandlung aufgezeichnet. Dies ist in Kapitel 3.3.2 erläutert. Bei der Ermittlung der Verteilung in den unterschiedenen Therapiegruppen erfolgt die Berechnung des gewichteten Mittelwertes und für jede Therapiegruppe die Abweichung vom Mittelwert. Die Wichtung erfolgt anhand der unterschiedlichen Gesamtaufzeichnungszeiten nach Gruppengröße. Die Abweichung der einzelnen Therapiegruppen vom gewichteten Mittelwert sind in Abbildung 5 in Kapitel 3.3.2 aufgeführt. Es zeigt sich eine geringe Streubreite der einzelnen Therapiegruppen vom Mittelwert. Somit ist insgesamt von einer homogenen Verteilung der Dialysezeiten im Verhältnis zu den dialysefreien Zeiten über die vier unterschiedenen Therapiegruppen auszugehen. Es besteht eine Vergleichbarkeit der Therapiegruppen bezüglich der Therapiezeiten

#### **4.3.4 Blutzuckermesswerte der unterschiedenen Therapiegruppen**

Die Ergebnisse aus Kapitel 3.3 zeigen die Verteilung des Auftretens einer hypoglykämischen Episode, verteilt auf Zeiten während einer Dialysebehandlung und während der dialysefreien Zeit. Insgesamt werden die beschriebenen vier Therapiegruppen unterschieden und verglichen. Bei der Interpretation der Ergebnisse wird zu Beginn darauf hingewiesen, dass sich die Therapiegruppen unterschiedlich groß aufteilen. Die Größe der Therapiegruppen schwankt zwischen drei und 27 Patienten. Die größte Gruppe hat die Therapie Insulin, die kleinste Gruppe hat die kombinierte Therapie aus OAD und Insulin.

Bei der Sichtung der Ergebnisse zeigt sich insgesamt ein prozentual geringer zeitlicher Anteil der Hypoglykämien an der Gesamtaufzeichnungszeit. Dies ist im Rahmen des Therapieziels bei Diabetikern auch gewünscht. Insgesamt können 198,01 Stunden mit einer Hypoglykämie 51 bis 70 mg/dl aufgezeichnet werden. Dies entspricht 4,65% der Gesamtaufzeichnungszeit. Eine schwere Hypoglykämie wird insgesamt 1,06% der Zeit registriert, entsprechend 45,21 Stunden (Werte siehe Tabelle 6, Kapitel 3.3.3).

In der weiteren Unterscheidung der Therapiegruppen erfolgt die Verteilung der hypoglykämischen Zeiten während der Dialysebehandlung und der dialysefreien Zeit. Im direkten Vergleich der unterschiedenen Therapiegruppen zeigt sich jedoch keine statistische Relevanz der unterschiedlichen dokumentierten Zeiten. Auch eine minimale prozentuale Häufung der aufgezeichneten Hypoglykämieepisoden in der Gruppe der Kombinationstherapie aus OAD und Insulin zeigt im Vergleich mit den anderen Therapiegruppen keine statistische Relevanz (siehe Kapitel 3.3.3.5). Dies trifft sowohl auf die Zeiten während der Dialysebehandlung als auch während der dialysefreien Zeit zu.

#### **4.3.5 Interpretation der Ergebnisse**

Für die Interpretation der Ergebnisse muss die unterschiedliche Therapie der Therapiegruppen diskutiert werden. Hierbei ist auch das pharmakokinetische Verhalten der verwendeten Medikamente im Zusammenhang mit einer Dialysebehandlung wichtig. Des Weiteren ist die zum Studienzeitpunkt bestehende Einstellung der diabetischen Therapie der untersuchten Patienten zu diskutieren. Hierbei kann über den HbA1c-Wert eine Einschätzung der vorbestehenden diabetischen Einstellung erfolgen.

##### **4.3.5.1 HbA1c-Wert**

Zunächst kann durch den HbA1c-Wert ein Vergleich der zum Therapiebeginn bestehenden diabetischen Einstellung erfolgen. Der HbA1c dient dabei als Kontrollwert der diabetischen Einstellung für ca. 8 bis 12 der vorausgegangenen Wochen durch Nachweis der Glykosilierung des Hämoglobin A1. Somit kann der HbA1c-Wert als mittelfristiger Langzeitkontrollwert genutzt werden. Normwerte sind hierbei für Nicht-Diabetiker  $\leq 5,7\%$ . Für Typ-1-Diabetiker wird ein HbA1c Wert von  $\leq 7,5\%$  angestrebt. Für Typ-2-Diabetiker wird ein HbA1c-Wert von 6,5 bis 7,5% empfohlen. Jedoch sollte bei der Einstellung auch eine Vermeidung von Gewichtszunahme und Hypoglykämien berücksichtigt werden. Gerade bei erhöhtem Gesamtrisiko und vermehrten

Komorbiditäten ist deshalb eine Individualisierung und gegebenenfalls Akzeptanz höherer HbA1c-Werte zu vertreten (Bahrmann et al., 2011; Bojunga and Mondorf, 2019; Buse et al., 2020). In den Leitlinien der Nationalen Nierenstiftung K/DOQI sollte bei Patienten mit Komorbiditäten, reduzierter Lebenserwartung, erhöhtem Hypoglykämierisiko und fortgeschrittener Nierenerkrankung ein HbA1c-Wert von < 8,0% angestrebt werden (KDIGO, 2020). In den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft wird bezüglich der Einstellung der geriatrischen Patienten ebenfalls ein höherer HbA1c-Wert empfohlen. Als Ziel sollte ein Wert von < 8% angestrebt werden (Bahrmann et al., 2011). Bei deutlich reduzierter Lebenserwartung wird eine individuelle Nutzen-Risiko-Anpassung angestrebt (Bahrmann, 2018). Eine regelmäßige Kontrolle der HbA1c-Werte wird dabei empfohlen. Werte von < 6% und > 8% sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (Rhee et al., 2014).

Dennoch kann durch eine ausgeglichene Blutzuckereinstellung und eine geringere Glykosilierung auch ein leicht erhöhtes Risiko für Hypoglykämien angenommen werden. Bei Diabetikern korreliert ein erhöhter HbA1c-Wert mit einer Neigung zur Hyperglykämie und einem erhöhten Risiko zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Dies trifft ebenfalls auf Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion zu (Drechsler et al., 2009). Wobei die Interpretation der HbA1c Werte bei Dialysepatienten erschwert ist (KDIGO, 2020).

Im Mittel ergibt sich in der vorliegenden Auswertung für alle Patienten ein HbA1c-Wert von 6,72%. Vergleichend wird in der deutschen Nationalen Kohortenstudie zu chronischen Nierenerkrankungen ein Mittelwert von 7,0% für alle 1.842 Patienten angegeben (Busch et al., 2016).

Im Vergleich der untersuchten Therapiegruppen der EFSD Studie zeigt sich ein unterschiedlicher Mittelwert.

|               |                                     |
|---------------|-------------------------------------|
| Insulin       | 7,17%                               |
| OAD           | 6,42%                               |
| OAD + Insulin | 6,45% (Werte nur 2 von 3 Patienten) |
| Diätetisch    | 5,78%                               |

Verteilung siehe Abbildung 16, Kapitel 3.4

In der Gruppe der Insulintherapie zeigt sich die breiteste Verteilungsspanne der Werte. Der Mittelwert des HbA1c-Wertes zeigt sich in der Insulintherapie am höchsten. In der deutschen Nationalen Kohortenstudie zur chronischen Nierenerkrankung zeigte sich ebenfalls ein erhöhter Mittelwert für alle Patienten, welche eine Insulintherapie (Kombinationstherapie oder reine Insulintherapie) erhielten (Busch et al., 2016).

Die Insulintherapie kann bei Patienten eingesetzt werden, welche mit der Handhabung selbstständig zurechtkommen, sodass daraus eine enge Kontrolle und gute Einstellung resultiert. Außerdem wird die Insulintherapie eingesetzt, wenn mit anderen Therapieoptionen keine ausreichende Einstellung gelingt. Dies kann die weite Spannbreite der HbA1c-Werte mit erklären. Damit ergibt sich ein Hinweis, dass in dieser Therapiegruppe eher eine Neigung zu erhöhten Blutzuckerspiegeln besteht. Die Werte für OAD-Therapie und der Kombinationstherapie OAD und Insulin zeigen niedrigere Durchschnittswerte und eine weniger große Spannbreite als die Werte der Insulintherapie. In der Therapiegruppe der diätetischen Therapie zeigt sich der niedrigste Durchschnittswert. Da eine Einleitung einer diabetischen Therapie auch in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes erfolgt, entspricht diese Gruppe einer noch teilweise erhaltenen Selbstregulation des Blutzuckerspiegels. Eine Hyperglykämie, welche einen Anstieg des HbA1c-Wertes bedeuten würde, tritt dabei in der diätetischen Gruppe seltener als bei therapiepflichtigen Typ-2-Diabetikern auf. In allen Therapiegruppen sind die Mittelwerte im Therapiezielbereich. Insgesamt kann somit im Durchschnitt von einer ausgeglichenen Therapieeinstellung gesprochen werden. Innerhalb der Therapiegruppen gibt es jedoch große Schwankungen.

Der HbA1c-Wert wird bei einer fortschreitenden Einschränkung der Nierenfunktion mit beeinflusst. Zur Interpretation muss darauf hingewiesen werden, dass eine Niereninsuffizienz aufgrund der verminderten Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen die Lebensdauer der Erythrozyten verkürzt und die Neubildung durch Mangel des renalen Hormons Erythropoetin reduziert ist (Roden, 2016). Somit kann ein falsch niedriger Wert nachgewiesen werden. Auch durch die Dialysetherapie und die fortgeschrittene chronische Nierenerkrankung mit z.B. Risiko metabolisch azidotischer Stoffwechselentgleisungen erfolgt eine Beeinträchtigung des HbA1c-Wertes (KDIGO, 2020). Durch eine metabolische Azidose kann ein falsch erhöhter HbA1c-Wert nachgewiesen werden. Einen besonderen Schwerpunkt hat deshalb in der erschwerten

Blutzuckereinstellung die selbstständige Blutzuckermessung oder kontinuierliche Blutzuckermessung (Rhee et al., 2014; KDIGO, 2020).

Zur Interpretation der HbA1c-Werte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte deshalb die regelmäßige Blutzuckermessung hinzugezogen werden. Leider erfolgte im Rahmen des Studiendesigns keine selbstständige Dokumentation der Blutzuckerwerte im Patiententagebuch. Die Patienten wurden zwar um eine Dokumentation gebeten. Dies wurde jedoch nicht umgesetzt. Anhand der erhobenen Daten mittels kontinuierlicher Glukosemessung zeigen sich gelegentlich auftretende Hypoglykämien in allen Therapiegruppen. Wie in der Auswertung der Blutzuckermessungen der Therapiegruppen bereits erläutert, ist der zeitliche Anteil einer relevanten Hypoglykämie insgesamt gering.

#### **4.3.5.2 Medikation**

Des Weiteren müssen die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie die Metabolisierung der verwendeten Medikamente diskutiert werden. Hierbei ist vor allem die Verstoffwechslung über die Niere interessant und somit die Beeinflussung durch die Dialysebehandlung.

Wie bereits zuvor beschrieben, wird an Medikamenten in der Patientengruppe sowohl langwirksames als auch kurzwirksames Insulin verwendet. Für die oralen antidiabetischen Medikamente wird während der Studie mit Sulfonylharnstoffen (Glimepirid), Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) sowie Gliniden (Repaglinid) therapiert. Bei der Kombinationstherapie erfolgt dabei eine Kombination aus einem langwirksamen Insulin sowie einem OAD. In der untersuchten Gruppe wurden dabei Sitagliptin und Repaglinid verwendet.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen relevanten Medikamentengruppen weiter beschrieben.

Exogen zugeführtes Insulin wird renal metabolisiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht somit ein verminderter Abbau des Insulins und auf Grund einer Akkumulation ein erhöhtes Hypoglykämierisiko, verglichen mit einer Insulintherapie bei keiner vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung. Bei einer Insulintherapie ist demnach die Anpassung der Dosen an die Nierenfunktion notwendig. Teilweise kann eine Dosisreduktion um bis zu 50% erfolgen (Bojunga and Mondorf, 2019). Einschränkungen bezüglich der zugelassenen Insulinanaloga gibt es hierbei nicht. Für die diabetische

Therapie können Insuline und Insulinschemata wie bei Diabetikern ohne chronische Niereninsuffizienz angewendet werden. Bei langwirksamen Insulinen ist eine möglicherweise auftretende Akkumulation in Betracht zu ziehen (Reilly and Berns, 2010; Bojunga and Mondorf, 2019). Des Weiteren muss eine Schwankung des Insulinbedarfs bei Dialysepatienten bedacht werden. Hierauf können mehrere Faktoren Einfluss haben. So kann z.B. die im Dialysat vorhandene Menge an Glukose die notwendigen Dosen beeinflussen oder auch durch eine Urämie eine periphere Glukoseresistenz entstehen (Yki-Jarvinen and Westerbacka, 2007). Im Studienvergleich (Sobngwi et al., 2010) konnte eine leicht signifikant reduzierte benötigte Insulinbasaldosis für den Tag nach einer Dialysetherapie im Vergleich zum Tag vor der Dialysetherapie festgestellt werden. Die Bolusdosen zeigten sich jedoch unverändert. Eine veränderte Insulinresistenz durch eine erfolgte Dialysebehandlung könnte diesen Effekt erklären (Biesenbach et al., 2003; Sobngwi et al., 2010).

Für Sulfonylharnstoffe, in der vorliegenden Auswertung Glimepirid, erfolgt eine vollständige Metabolisierung durch die Leber. Eine Dosisanpassung bei schwerer Nierenfunktionsstörung wird in der Medikamenten-Fachinformation empfohlen. In den aktuellen Medikationsempfehlungen wird eine Anwendung bei fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (Bojunga and Mondorf, 2019). Vielmehr sollten neuere OAD bevorzugt eingesetzt werden. Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe sind dabei ein erhöhtes Hypoglykämierisiko, welches bei Patienten > 65 Jahre nochmal erhöht ist (Amiel et al., 2008; Flynn and Bakris, 2013).

Die Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-I), in der Studie Sitagliptin und Vildagliptin, werden ohne Metabolisierung vorwiegend über den Urin eliminiert. Für eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz sowie für Patienten mit Hämodialysetherapie besteht deshalb eine Empfehlung zur Dosisreduktion (Bojunga and Mondorf, 2019). Die DPP-4-I haben insgesamt ein geringes Hypoglykämierisiko und können sowohl als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden (Green et al., 2015; Bojunga and Mondorf, 2019). In Kombination mit Sulfonylharnstoffen zeigt sich ein leicht erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie im Vergleich zu einer Monotherapie (Buse et al., 2004).

Des Weiteren erfolgt eine OAD-Therapie mit Gliniden, in der Studie Repaglinid. Eine Dosisanpassung des Medikaments muss nicht erfolgen, da keine Beeinflussung durch eine chronische Niereninsuffizienz erfolgt. Für eine terminale Niereninsuffizienz wird

eine Gabe aktuell nicht empfohlen. Repaglinid ist zum aktuellen Zeitpunkt nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu verordnen (Flynn and Bakris, 2013; Bojunga and Mondorf, 2019).

Bei der Kombinationstherapie nehmen die Patienten der EFSD Studie eine Kombination aus einem langwirksamen Insulin sowie einem OAD. In den untersuchten Gruppen wurden dabei bei zwei Patienten Sitagliptin (DPP4-I) und bei einem Patienten Repaglinid (Glinid) verwandt. Hierbei ist im Rahmen der Kombinationstherapie auf eine Dosisreduktion der OAD zu achten, beziehungsweise hat im Rahmen der Kontraindikationen eine Therapieanpassung zu erfolgen (O'Toole et al., 2012).

In den Leitlinien der Diabetes mellitus Therapie bei chronischer Nierenerkrankung wird eine Therapie mit Insulin und DDP-4-Inhibitoren empfohlen, alternativ kann eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen (jedoch nicht bei Dialysepflicht) oder alpha-Glukosidasehemmer erwogen werden (KDIGO, 2020).

#### **4.3.5.3 Hypoglykämierisiko**

Die untersuchte Patientenkohorte hat bereits aufgrund der bestehenden Vorerkrankungen mit einer Kombination aus Diabetes mellitus und chronischer Nierenerkrankung ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie. Vergleichend ist das Risiko erhöht gegenüber einer Kohorte mit lediglich chronischer Niereninsuffizienz, aber auch gegenüber Diabetikern ohne chronische Niereninsuffizienz (Moen et al., 2009).

Insgesamt besteht bei den unterschiedenen Therapiegruppen durch die verabreichte Medikation und das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum ein unterschiedliches Hypoglykämierisiko. Durch die Applikation eines kurzwirksamen Insulins, beziehungsweise eine orale Medikation mit hypoglykämieassoziierten Nebenwirkungen erhöht sich das Hypoglykämierisiko. Ein erhöhtes Risiko entsteht ebenfalls durch eine engmaschig, mit niedrig normwertigen Blutzuckerwerten eingestellte, antidiabetische Therapie. Das Risiko einer Hypoglykämie ist außerdem mit der Dauer der Insulintherapie erhöht (Amiel et al., 2008). In Datenbankanalysen (Kostev et al., 2015) bezüglich des Risikos einer Hypoglykämie zeigt sich insgesamt ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie bei einer Insulintherapie, welche ein kurzwirksames Insulin beinhaltet. Für die Kombinationstherapie aus OAD und einem langwirksamen

Insulin wird im Vergleich ein niedrigeres Hypoglykämierisiko angegeben. Dies gilt ebenfalls für die nächtlich auftretenden Hypoglykämien (Kostev et al., 2015). Dies ist aus der Pharmakokinetik zu erklären, da die Zufuhr eines kurzwirksamen Insulins eine schnelle und kurzfristige Senkung des Blutzuckerspiegels bedingt.

Durch eine angepasste und kontrollierte Therapie mit selbstständigen Blutzuckermessungen kann das Hypoglykämierisiko insgesamt reduziert werden (Kostev et al., 2015). Es werden deshalb bei schwer vorerkrankten Patienten in der Einstellung der Blutzuckerwerte und des HbA1c-Wertes höhere Werte akzeptiert und toleriert.

Außerdem ist das Hypoglykämierisiko bei vorbekannter, stattgehabter TIA beziehungsweise Apoplex sowie einer vorangegangenen Hypoglykämie erhöht. Das Hypoglykämierisiko ist dabei für alle Therapievarianten erhöht (Kostev et al., 2015). In der Patientenkohorte sind 16% der Patienten mit einem Apoplex in der Anamnese. Über zuvor stattgehabte Hypoglykämien sind in der Baselinevisite keine Angaben erfolgt. Es ist davon auszugehen, dass dies bei einem überwiegenden Teil der Patienten im Vorfeld aufgetreten ist. Durch die Datenaufzeichnung erfolgte keine Anpassung der bestehenden Therapie. Es ist somit davon auszugehen, dass eine vergleichbare Häufigkeit hypoglykämischer Episoden bereits im Vorfeld bestand. Insgesamt muss anhand der Vorerkrankungen von einem deutlich erhöhten Hypoglykämierisiko bei den untersuchten Patientengruppen ausgegangen werden.

Für eine patientenspezifische Einstellung des Blutzuckers ist die Symptomatik bei Hypoglykämien ausschlaggebend. Diese kann in der aktuellen Auswertung aufgrund nicht verfügbarer Daten nicht in die Diskussion einbezogen werden. Gerade im Zusammenhang des kardiovaskulären Risikos bei Hypoglykämie ist die Symptomatik als wichtiger Diskussionspunkt zur Früherkennung notwendig. Durch die Blutzuckerentgleisungen ist eine reduzierte Wahrnehmung von Symptomen kardiovaskulärer Ereignisse vorbeschrieben.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Da die Studieninitiierung erfolgte, um mögliche Arrhythmie und die Risikofaktoren zu detektieren, ist eine Auswertung der Blutzuckerdaten, wie sie in der vorliegenden Arbeit erfolgt, nicht im Studienprotokoll vorgesehen. Vielmehr ist eine punktuelle Betrachtung im Zusammenhang zwischen auftretender Arrhythmie und einer möglicherweise

zeitgleichen beziehungsweise vorangegangenen Hypoglykämie Ziel der Datenerhebung. Die erfolgte vorliegende Auswertung der Blutzuckerdaten kann deshalb nicht alle Fragestellungen bezüglich der Blutzuckereinstellung beantworten

Weder durch den erhobenen HbA1c-Wert zu Studienbeginn bei den unterschiedenen Therapiegruppen noch durch die bestehende Therapievarianten, lässt sich ein deutlich erhöhtes Hypoglykämierisiko detektieren. Im Vergleich der Therapiegruppen ergibt sich keine statistische Relevanz der Häufung für Hypoglykämien in den vier unterschiedenen Therapiegruppen. Insgesamt muss aufgrund der sehr unterschiedlichen Therapiegruppengröße davon ausgegangen werden, dass eine gezielte Aussage zur Hypoglykämieeigung im Rahmen der vorliegenden Auswertung nur bedingt zu interpretieren ist. In der kleinsten Therapiegruppe mit der Kombinationstherapie aus Insulin und OAD sind nur drei Patienten erfasst. Zunächst zeigt sich hier prozentual im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen eine Häufung der hypoglykämischen Episoden. Bei gezielter Untersuchung muss festgestellt werden, dass von den drei Patienten lediglich ein Patient eine ausgeprägte Hypoglykämieeigung hat, während die zwei anderen Patienten diese nicht aufweisen. Aufgrund der geringen Gruppengröße kann dabei keine Mittelung der absoluten Werte von einzelnen Patientenaufzeichnungen erfolgen. Im statistischen Vergleich ergibt sich ebenfalls keine statistische Relevanz.

Bei der Initiierung der Studie ist die Neigung zur Hypoglykämie nicht Ziel des Studiendesigns. Eine Interpretation der erhobenen Daten bezüglich der Hypoglykämieeigung ist außerhalb des Studiendesigns anhand der erhobenen Daten erfolgt. Aufgrund der unterschiedlichen und teilweise geringen Gruppengröße wäre eine weiterführende Analyse mit einer größeren Therapiegruppe und vergleichbaren Gruppengrößen zur weiteren Interpretation, Vergleichbarkeit und Erhebung statistisch belastbarer Daten notwendig.

Außerdem sollte im Rahmen der Blutzuckereinstellung und Interpretation einer bestehenden Therapie die klinische Symptomatik einer Hypoglykämie berücksichtigt werden. Im Rahmen der absolvierten Studie konnten leider keine zuverlässigen Informationen bezüglich symptomatischer Hypoglykämien erhoben werden. Eine Auswertung oder Diskussion diesbezüglich ist daher nicht möglich.

Eine abschließende Schlussfolgerung aus den erhobenen Daten kann deshalb nicht erfolgen. Die Relevanz sollte im Rahmen einer größeren Therapiegruppe,

entsprechender Vergleichbarkeit der Therapien und gezielter Datenerhebung bezüglich Hypoglykämien und Symptomen überprüft werden.

#### **4.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse**

Da durch eine Hypoglykämie eine deutlich erhöhte Mortalität bedingt wird sowie sich im Rahmen einer Diabeteserkrankung verschiedene Langzeitfolgen zeigen, ist die gute Therapieeinstellung beim Diabetes mellitus von klinischer Relevanz. Bei einer Risikogruppe, wie z.B. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist besonders auf eine gute und akzeptable Blutzuckereinstellung zu achten. Hierbei sind regelmäßige Kontrollen notwendig. Im Rahmen einer Risikoanpassung muss individuell ein Therapieziel und eine Therapieeinstellung erfolgen. Ziel einer Therapie sollte es sein, Hypoglykämien - vor allem symptomatische - zu vermeiden sowie die Langzeitfolgen einer Diabetes-Erkrankung, welche zumeist mit einer Hyperglykämie einhergehen, zu reduzieren. Gerade in den Risikogruppen müssen weitere Erkrankungen mit einbezogen und berücksichtigt werden.

Für eine suffiziente Einstellung des Blutzuckers muss eine bestehende Therapie regelmäßig überprüft und gegebenenfalls weiter angepasst werden. Bei der Auswahl der Präparate einer antidiabetischen Therapie bedarf es zum einen einer Dosisanpassung an die fortgeschrittene terminale Niereninsuffizienz, zum anderen einer Überprüfung der Kontraindikationen der Medikamente. In der weiteren Auswahl des Präparates spielen die Vorerkrankungen und damit die günstigen und nachteiligen Nebeneffekte der jeweiligen Substanzen eine entscheidende Rolle. Bezüglich der unterschiedenen Therapiegruppen wird darauf hingewiesen, dass seit Datenerhebung einige Anpassungen der Medikamentenfachinformation im Bereich der Medikationsempfehlungen erfolgt sind. So wird aktuell ein Einsatz der Glinide im Rahmen der terminalen Niereninsuffizienz nicht mehr empfohlen. Insgesamt ist bei den OAD auf eine Dosisanpassung und gegebenenfalls bestehende Kontraindikationen zu achten. Auch bei der Insulintherapie kann eine terminale Niereninsuffizienz und eine Dialysetherapie zu einer reduzierten Dosierung führen.

Im Rahmen einer guten Therapieeinstellung ist neben einer selbstständigen regelmäßigen Blutzuckermessung auch ein Detektieren von Symptomen im Rahmen einer Hypoglykämie relevant. Ein möglicher Zusammenhang des Blutzuckerwertes mit Arrhythmien und dem damit verbundenen erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes

ist für diese Hochrisikopatientengruppe interessant. Die ergänzende EKG-Auswertung kann gegebenenfalls zu weiteren wichtigen Erkenntnissen bezüglich einer Arrhythmieneigung im Zusammenhang mit der Blutzuckereinstellung im Rahmen einer Dialysetherapie beitragen. Da gerade bei Diabetikern ein symptomarmes Auftreten von Hypoglykämien und kardialen Ereignissen vorbeschrieben ist, muss besonders auf weitere Risikofaktoren geachtet werden.

## 5. Zusammenfassung

Die Zahl der Erkrankten an Typ-2-Diabetes-mellitus nimmt mit dem Anstieg des Lebensalters zu. Die Mortalität steigt mit Zunahme der mikro- und makrovaskulären Folgeschäden. Die EFSD Studie wurde entworfen, um mögliche Prädiktoren von kardialen Ereignissen bei Hochrisikopatienten wie beispielsweise bei dialysepflichtigen Diabetikern zu erforschen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die aufgezeichneten Blutzuckerwerte ausgewertet und interpretiert. Dabei erfolgte die Unterteilung in vier Therapiegruppen: Patienten mit reiner Insulintherapie, mit OAD-Therapie, mit einer Kombination aus Insulin und OAD-Therapie sowie mit einer diätetischen Therapie. Unterschieden wurde innerhalb der Therapiegruppen zwischen Dialysezeiten und dialysefreier Zeit. Die definierten Hypoglykämieintervalle (Hypoglykämie 51 bis 70 mg/dl, schwere Hypoglykämie  $\leq 50$  mg/dl) wurden in den verschiedenen Gruppen und Zeiten ausgewertet.

Insgesamt kam es während der Gesamtaufzeichnungszeit zu einem prozentual geringen zeitlichen Auftreten von Hypoglykämien sowohl während der Dialysezeit als auch während der dialysefreien Zeit. Die Therapiegruppen unterschieden sich deutlich in ihrer Gruppengröße. Durch die entsprechenden Vorerkrankungen besteht bereits ein deutlich erhöhtes Hypoglykämierisiko und damit erhöhtes Mortalitätsrisiko bei der untersuchten Patientenkohorte. Im Vergleich aller vier unterschiedenen Therapiegruppen ergab sich keine statistische Signifikanz bezüglich eines erhöhten Hypoglykämierisikos bei einer Therapiegruppe. Weder zeigte sich eine Signifikanz während der Dialyse noch in der dialysefreien Zeit. Auch in der Auswertung der HbA1c-Werte besteht eine breite Verteilung, sodass keine zuverlässige Aussage über eine Hypoglykämieeigung abgeleitet werden kann. Zur besseren Vergleichbarkeit der unterschiedenen Therapiegruppen wäre eine gezielte Datenerhebung mit größeren Therapiegruppen und vergleichbaren Gruppengrößen notwendig.

Zudem muss eingeschränkt werden, dass für eine Bewertung einer Hypoglykämie auch eine Symptomatik mit einbezogen wird. Die Auswertung der Daten erfolgte allein an den gemessenen Blutzuckerwerten ohne klinische Korrelation. Für die Detektion von Risiken für mögliche Herzrhythmusstörungen sind auch Symptome im Rahmen einer Hypoglykämie relevant. Bei weiteren Untersuchungen zur Hypoglykämieeigung in dieser Risikogruppe wäre deshalb auch eine Erhebung der Symptomatik notwendig zu diskutieren. Die Auswertung der EKG-Daten könnte bezüglich der hypoglykämieassoziierten Herzrhythmusstörungen gegebenenfalls weitere Erkenntnisse liefern.

## 6. Literaturverzeichnis

- ADLER, A. I., STEVENS, R. J., MANLEY, S. E., BILOUS, R. W., CULL, C. A., HOLMAN, R. R. & UKPDS, G. 2003. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 63, 225-32.
- AMIEL, S. A., DIXON, T., MANN, R. & JAMESON, K. 2008. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 25, 245-54.
- BAHRMANN, A., BAHRMANN, P., ZEYFANG, A. & OSTER, P. 2011. [Diabetes and cardiovascular diseases in old age]. *Z Gerontol Geriatr*, 44, 172-6.
- BAHRMANN, A., BAHRMANN, P., BAUMANN, J., BAUER, J., BRÜCKEL, E., DREYER, M., FREITAG, M., FRIEDL, A., GÖLZ, S., GRUNDKE, S., HIDDEMANN, S., HODECK, K., KERN, W., KINTSCHER, U., KUBIAK, T., KULZER, B., LEE-BARKEY, Y. H., LOBMANN, R., MARX, N., SCHRÖDER, F., TOMBEK, A., UEBEL, T., WENECKE, J., ZEYFANG, A. R. 2018. S2k- Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter“ der Deutschen Diabetesgesellschaft DDG: 2. Auflage
- BERGNER, D. W. & GOLDBERGER, J. J. 2010. Diabetes mellitus and sudden cardiac death: what are the data? *Cardiol J*, 17, 117-29.
- BIESENBACH, G., RAML, A., SCHMEKAL, B. & EICHBAUER-STURM, G. 2003. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 20, 642-5.
- BLEYER, A. J., HARTMAN, J., BRANNON, P. C., REEVES-DANIEL, A., SATKO, S. G. & RUSSELL, G. 2006. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 69, 2268-73.
- BÖGER, C. A. & KRÄMER, B. K. 2018. [Update on Diabetic Nephropathy 2018]. *Dtsch Med Wochenschr*, 143, 1460-1465.
- BOJUNGA, J. & MONDORF, A. 2019. [Therapy of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease]. *Dtsch Med Wochenschr*, 144, 1044-1050.
- BUSCH, M., NADAL, J., SCHMID, M., PAUL, K., TITZE, S., HUBNER, S., KOTTGEN, A., SCHULTHEISS, U. T., BAID-AGRAWAL, S., LORENZEN, J., SCHLIEPER, G., SOMMERER, C., KRANE, V., HILGE, R., KIELSTEIN, J. T., KRONENBERG, F., WANNER, C., ECKARDT, K. U., WOLF, G. & INVESTIGATORS, G. S. 2016. Glycaemic control and antidiabetic therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease - cross-sectional data from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *BMC Nephrol*, 17, 59.

- BUSE, J. B., HENRY, R. R., HAN, J., KIM, D. D., FINEMAN, M. S. & BARON, A. D. 2004. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27, 2628-35.
- BUSE, J. B., WEXLER, D. J., TSAPAS, A., ROSSING, P., MINGRONE, G., MATHIEU, C., D'ALESSIO, D. A. & DAVIES, M. J. 2020. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 63, 221-228.
- CARVILLE, S., WONDERLING, D., STEVENS, P. & GUIDELINE DEVELOPMENT, G. 2014. Early identification and management of chronic kidney disease in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 349, g4507.
- CHOBANIAN, A. V., BAKRIS, G. L., BLACK, H. R., CUSHMAN, W. C., GREEN, L. A., IZZO, J. L., JR., JONES, D. W., MATERSON, B. J., OPARIL, S., WRIGHT, J. T., JR., ROCCELLA, E. J., JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, D. E., TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. NATIONAL HEART, L., BLOOD, I. & NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING, C. 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42, 1206-52.
- CLEMENS, A., RIEMANN, J. F. & SIEGEL, E. G. 2003. [Optimized diabetes therapy in type 2 diabetics]. *Med Klin (Munich)*, 98, 484-92.
- DA ROCHA FERNANDES, J., OGURTSOVA, K., LINNENKAMP, U., GUARIGUATA, L., SEURING, T., ZHANG, P., CAVAN, D. & MAKAROFF, L. E. 2016. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 117, 48-54.
- DIKOW, R. & RITZ, E. 2003. Mikroalbuminurie: Frühwarnsystem für den nierenkranken Diabetiker. *Dtsch Arztebl International*, 100, 1100-.
- DRECHSLER, C., KRANE, V., RITZ, E., MARZ, W. & WANNER, C. 2009. Glycaemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation*, 120, 2421-8.
- ECKARDT, K. U. 2002. Anaemia of critical illness-- implications for understanding and treating rHuEPO resistance. *Nephrol Dial Transplant*, 17 Suppl 5, 48-55.
- EMERGING RISK FACTORS, C., DI ANGELANTONIO, E., KAPTOGE, S., WORMSER, D., WILLEIT, P., BUTTERWORTH, A. S., BANSAL, N., O'KEEFFE, L. M., GAO, P., WOOD, A. M., BURGESS, S., FREITAG, D. F., PENNELLS, L., PETERS, S.

- A., HART, C. L., HAHEIM, L. L., GILLUM, R. F., NORDESTGAARD, B. G., PSATY, B. M., YEAP, B. B., KNUIMAN, M. W., NIETERT, P. J., KAUFMAN, J., SALONEN, J. T., KULLER, L. H., SIMONS, L. A., VAN DER SCHOUW, Y. T., BARRETT-CONNOR, E., SELMER, R., CRESPO, C. J., RODRIGUEZ, B., VERSCHUREN, W. M., SALOMAA, V., SVARDSUDD, K., VAN DER HARST, P., BJORKELUND, C., WILHELMSSEN, L., WALLACE, R. B., BRENNER, H., AMOUYEL, P., BARR, E. L., ISO, H., ONAT, A., TREVISAN, M., D'AGOSTINO, R. B., SR., COOPER, C., KAVOUSI, M., WELIN, L., ROUSSEL, R., HU, F. B., SATO, S., DAVIDSON, K. W., HOWARD, B. V., LEENING, M. J., ROSENGREN, A., DORR, M., DEEG, D. J., KIECHL, S., STEHOUEWER, C. D., NISSINEN, A., GIAMPAOLI, S., DONFRANCESCO, C., KROMHOUT, D., PRICE, J. F., PETERS, A., MEADE, T. W., CASIGLIA, E., LAWLOR, D. A., GALLACHER, J., NAGEL, D., FRANCO, O. H., ASSMANN, G., DAGENAIS, G. R., JUKEMA, J. W., SUNDSTROM, J., WOODWARD, M., BRUNNER, E. J., KHAW, K. T., WAREHAM, N. J., WHITSEL, E. A., NJOLSTAD, I., HEDBLAD, B., WASSERTHEIL-SMOLLER, S., ENGSTROM, G., ROSAMOND, W. D., SELVIN, E., SATTAR, N., THOMPSON, S. G. & DANESH, J. 2015. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*, 314, 52-60.
- FLYNN, C. & BAKRIS, G. L. 2013. Noninsulin glucose-lowering agents for the treatment of patients on dialysis. *Nat Rev Nephrol*, 9, 147-53.
- FOLEY, R. N., GILBERTSON, D. T., MURRAY, T. & COLLINS, A. J. 2011. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 365, 1099-107.
- FOX, C. S., MATSUSHITA, K., WOODWARD, M., BILO, H. J., CHALMERS, J., HEERSPINK, H. J., LEE, B. J., PERKINS, R. M., ROSSING, P., SAIRENCHI, T., TONELLI, M., VASSALOTTI, J. A., YAMAGISHI, K., CORESH, J., DE JONG, P. E., WEN, C. P. & NELSON, R. G. 2012. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*, 380, 1662-73.
- FREI, U. & SCHOBBER-HALSTENBERG, H. J. 2008. QuaSi-Niere-Bericht\_2006-2007.
- GO, A. S., CHERTOW, G. M., FAN, D., MCCULLOCH, C. E. & HSU, C. Y. 2004. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351, 1296-305.
- GREEN, D., ROBERTS, P. R., NEW, D. I. & KALRA, P. A. 2011. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis*, 57, 921-9.

- GREEN, J. B., BETHEL, M. A., ARMSTRONG, P. W., BUSE, J. B., ENGEL, S. S., GARG, J., JOSSE, R., KAUFMAN, K. D., KOGLIN, J., KORN, S., LACHIN, J. M., MCGUIRE, D. K., PENCINA, M. J., STANDL, E., STEIN, P. P., SURYAWANSHI, S., VAN DE WERF, F., PETERSON, E. D. & HOLMAN, R. R. 2015. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373, 232-42.
- GROSS, J. L., DE AZEVEDO, M. J., SILVEIRO, S. P., CANANI, L. H., CARAMORI, M. L. & ZELMANOVITZ, T. 2005. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*, 28, 164-76.
- GRUNDY, S. M., CLEEMAN, J. I., MERZ, C. N., BREWER, H. B., JR., CLARK, L. T., HUNNINGHAKE, D. B., PASTERNAK, R. C., SMITH, S. C., JR., STONE, N. J., NATIONAL HEART, L., BLOOD, I., AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, F. & AMERICAN HEART, A. 2004. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 110, 227-39.
- HEIDEMANN, C. & DU, Y. 2011. GBE kompakt.
- HEIDEMANN, C., DU, Y., SCHUBERT, I., RATHMANN, W. & SCHEIDT-NAVE, C. 2013. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 668-77.
- HEROLD, G. 2014. *Innere Medizin 2014 : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Eigenverl.
- JACOBS, E., HOYER, A., BRINKS, R., KUSS, O. & RATHMANN, W. 2017. Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany. *Diabetes Care*, 40, 1703-1709.
- JAGER, K. J., KOVESDY, C., LANGHAM, R., ROSENBERG, M., JHA, V. & ZOCCALI, C. 2019. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*, 34, 1803-1805.
- KDIGO 2020. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 98, S1-s115.
- KOSTEV, K., DIPPEL, F. W. & RATHMANN, W. 2015. Risk of hypoglycaemia in type 2 diabetes patients under different insulin regimens: a primary care database analysis. *Ger Med Sci*, 13, Doc01.

- LALAU, J. D., ARNOUITS, P., SHARIF, A. & DE BROE, M. E. 2015. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int*, 87, 308-22.
- LANDGRAF, R. & BAK, K. A. 2014. [National practice guideline therapy of type 2 diabetes]. *MMW Fortschr Med*, 156 Spec No 1, 76-8.
- MALMBERG, K., NORHAMMAR, A., WEDEL, H. & RYDÉN, L. 1999. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*, 99, 2626-32.
- MARX, N. 2016. Final Report of Results: 3rd Project Year, EFSD. Surrogate Markers for Sudden Cardiac Death in Patients with Diabetes Mellitus and End Stage Renal Disease. 31.10.2016.
- MOEN, M. F., ZHAN, M., HSU, V. D., WALKER, L. D., EINHORN, L. M., SELIGER, S. L. & FINK, J. C. 2009. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 1121-7.
- MOGENSEN, C. E., CHRISTENSEN, C. K. & VITTINGHUS, E. 1983. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*, 32 Suppl 2, 64-78.
- NATIONAL KIDNEY, F. 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39, S1-266.
- NAVARRO-GONZALEZ, J. F. & MORA-FERNANDEZ, C. 2008. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 19, 433-42.
- O'TOOLE, S. M., FAN, S. L., YAQOUB, M. M. & CHOWDHURY, T. A. 2012. Managing diabetes in dialysis patients. *Postgrad Med J*, 88, 160-6.
- PARFREY, P. S., FOLEY, R. N., HARNETT, J. D., KENT, G. M., MURRAY, D. C. & BARRE, P. E. 1996. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*, 11, 1277-85.
- PASTOR-PEREZ, F. J., MANZANO-FERNANDEZ, S., GOYA-ESTEBAN, R., PASCUAL-FIGAL, D. A., BARQUERO-PEREZ, O., ROJO-ALVAREZ, J. L., MARTINEZ-ESPEJO, M. D., CHAVARRI, M. V. & GARCIA-ALBEROLA, A. 2010. Comparison of detection of arrhythmias in patients with chronic heart failure secondary to non-ischemic versus ischemic cardiomyopathy by 1 versus 7-day holter monitoring. *Am J Cardiol*, 106, 677-81.

- PETERSMANN, A., MÜLLER-WIELAND, D., MÜLLER, U. A., LANDGRAF, R., NAUCK, M., FRECKMANN, G., HEINEMANN, L. & SCHLEICHER, E. 2019. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 127, S1-s7.
- PONIKOWSKI, P., VOORS, A. A., ANKER, S. D., BUENO, H., CLELAND, J. G., COATS, A. J., FALK, V., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., HARJOLA, V. P., JANKOWSKA, E. A., JESSUP, M., LINDE, C., NIHOYANNOPOULOS, P., PARISSIS, J. T., PIESKE, B., RILEY, J. P., ROSANO, G. M., RUILOPE, L. M., RUSCHITZKA, F., RUTTEN, F. H. & VAN DER MEER, P. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 18, 891-975.
- PUN, P. H., LEHRICH, R. W., SMITH, S. R. & MIDDLETON, J. P. 2007. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2, 491-500.
- RATHMANN, W. & TAMAYO, T. 2016. Gesundheitsbericht\_2016.
- RAY, K. K., SESHASAI, S. R., WIJESURIYA, S., SIVAKUMARAN, R., NETHERCOTT, S., PREISS, D., ERQOU, S. & SATTAR, N. 2009. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 373, 1765-72.
- RAZ, I. 2013. Guideline approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36 Suppl 2, S139-44.
- REILLY, J. B. & BERNIS, J. S. 2010. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Semin Dial*, 23, 163-8.
- RHEE, C. M., LEUNG, A. M., KOVESDY, C. P., LYNCH, K. E., BRENT, G. A. & KALANTAR-ZADEH, K. 2014. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial*, 27, 135-45.
- RODEN, M. 2016. [Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis]. *Wien Klin Wochenschr*, 128 Suppl 2, S37-40.
- SAEEDI, P., PETERSOHN, I., SALPEA, P., MALANDA, B., KARURANGA, S., UNWIN, N., COLAGIURI, S., GUARIGUATA, L., MOTALA, A. A., OGURTSOVA, K., SHAW, J. E., BRIGHT, D. & WILLIAMS, R. 2019. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from

- the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract*, 157, 107843.
- SCHERBAUM, W. & RITZ, E. 2005. Prävention und Therapie der diabetischen Nephropathie. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A 137–143 [Heft 3].
- SEGERER, K., WANNER, C., STEFFEL, J. & LUSCHER, T. 2014. *Niere und Ableitende Harnwege*, Springer Berlin Heidelberg.
- SHEKELLE, P. G., RICH, M. W., MORTON, S. C., ATKINSON, C. S., TU, W., MAGLIONE, M., RHODES, S., BARRETT, M., FONAROW, G. C., GREENBERG, B., HEIDENREICH, P. A., KNABEL, T., KONSTAM, M. A., STEIMLE, A. & WARNER STEVENSON, L. 2003. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 41, 1529-38.
- SHICHIRI, M., KISHIKAWA, H., OHKUBO, Y. & WAKE, N. 2000. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 23 Suppl 2, B21-9.
- SOBNGWI, E., ENORU, S., ASHUNTANTANG, G., AZABJI-KENFACK, M., DEHAYEM, M., ONANA, A., BIWOLE, D., KAZE, F., GAUTIER, J. F. & MBANYA, J. C. 2010. Day-to-day variation of insulin requirements of patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. *Diabetes Care*, 33, 1409-12.
- SOURIJ, H., EDLINGER, R., PRISCHL, F., AUINGER, M., KAUTZKY-WILLER, A., SAEMANN, M. D., PRAGER, R., CLODI, M., SCHERNTHANER, G., MAYER, G., OBERBAUER, R. & ROSENKRANZ, A. R. 2016. [Diabetic kidney disease - Update 2016]. *Wien Klin Wochenschr*, 128 Suppl 2, S85-96.
- STACK, A. G. & BLOEMBERGEN, W. E. 2001. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol*, 12, 1516-23.
- STUMVOLL, M., NURJHAN, N., PERRIELLO, G., DAILEY, G. & GERICH, J. E. 1995. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 333, 550-4.
- TAMAYO, T., BRINKS, R., HOYER, A., KUSS, O. S. & RATHMANN, W. 2016. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 177-82.

- TAMAYO, T., ROSENBAUER, J., WILD, S. H., SPIJKERMAN, A. M., BAAN, C., FOROUHI, N. G., HERDER, C. & RATHMANN, W. 2014. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract*, 103, 206-17.
- TANCREDI, M., ROSENGREN, A., SVENSSON, A. M., KOSIBOROD, M., PIVODIC, A., GUDBJÖRNSDOTTIR, S., WEDEL, H., CLEMENTS, M., DAHLQVIST, S. & LIND, M. 2015. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373, 1720-32.
- TERVAERT, T. W., MOOYAART, A. L., AMANN, K., COHEN, A. H., COOK, H. T., DRACHENBERG, C. B., FERRARIO, F., FOGO, A. B., HAAS, M., DE HEER, E., JOH, K., NOEL, L. H., RADHAKRISHNAN, J., SESHAN, S. V., BAJEMA, I. M., BRUIJN, J. A. & RENAL PATHOLOGY, S. 2010. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 21, 556-63.
- TONELLI, M., WIEBE, N., CULLETON, B., HOUSE, A., RABBAT, C., FOK, M., MCALISTER, F. & GARG, A. X. 2006. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*, 17, 2034-47.
- WHITMER, R. A., KARTER, A. J., YAFFE, K., QUESENBERRY, C. P., JR. & SELBY, J. V. 2009. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 301, 1565-72.
- YANG, Q., GRAHAM, T. E., MODY, N., PREITNER, F., PERONI, O. D., ZABOLOTNY, J. M., KOTANI, K., QUADRO, L. & KAHN, B. B. 2005. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 436, 356-62.
- YKI-JARVINEN, H. & WESTERBACKA, J. 2007. Insulin resistance, arterial stiffness and wave reflection. *Adv Cardiol*, 44, 252-260.

## Anhang

### 1. Ein- und Ausschlusskriterien, Abbruchkriterien, Einverständniserklärung



## - SCREENING / ENROLMENT CRITERIA -

### STUDIENTITEL:

SURROGATE MARKERS FOR SUDDEN CARDIAC DEATH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND RENAL END STAGE DISEASE

|

| Einschlusskriterien   |
|---|
| <input type="checkbox"/> Hämodialysepflichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2  |
| <input type="checkbox"/> Chronische Hämodialyse 3x / Woche seit mind. 3 Monaten   |
| <input type="checkbox"/> Stabile Medikation mind. vier Wochen vor Studieneinschluss   |
| <input type="checkbox"/> Alter mind. 18 Jahre   |
| <input type="checkbox"/> Personen, die in der Lage sind, die Anweisungen des Studienpersonals zu verstehen sowie Ihnen Folge zu leisten |
| <input type="checkbox"/> Unterschriebene Einwilligungserklärung   |

| Ausschlusskriterien  |
|--|
| <input type="checkbox"/> Schwangerschaft und Stillzeit   |
| <input type="checkbox"/> Alkohol- und Drogenmissbrauch   |
| <input type="checkbox"/> Zu erwartende fehlende Compliance   |
| <input type="checkbox"/> Teilnahme an einer weiteren Klinischen Studie innerhalb der letzten 2 Monate                  |
| <input type="checkbox"/> Lebenserwartung < 6 Monate  |
| <input type="checkbox"/> Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind |
| <input type="checkbox"/> Personen, die in einem Abhängigkeitsverhältnis zum Prüfer stehen                              |

Abbildung 19 Ein- und Ausschlusskriterien EFSD-Studie Screening und Enrollment Kriterien, Version 2 vom 29.01.2014

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <p><b>STUDIENABBRUCH</b></p> | <p>Zum Studienabbruch für den <b>einzelnen Studienteilnehmer</b> kann es kommen, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Patient sich nicht an die Anweisungen des Studienpersonal hält und es dadurch zu Prüfplanabweichungen kommt.</li> <li>• Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht mehr gegeben sind.</li> <li>• wenn der Patient seine Einwilligungserklärung zur Studie zurückzieht.</li> <li>• Andere Ursachen, die nach Ermessen des zuständigen Arztes gegen eine weitere Teilnahme an der Studie sprechen.</li> </ul> <p>Zum Abbruch der <b>gesamten Studie</b> bzw. <b>von Teilen der Studie</b> kann es kommen, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Sicherheit und das Wohlergehen der teilnehmenden Patienten nicht gewährleistet werden könnte.</li> <li>• die Studiendurchführung nicht prüfplankonform durchgeführt würde.</li> </ul> |
|------------------------------|---|

Abbildung 20 Abbruchkriterien der Studie aus Studienprotokoll EFSD-Studie, Version 2 vom 23.01.2013

## 15 EINWILLIGUNGSKLÄRUNG

PATIENTEN NR.: \_\_\_\_\_

### 15.1 ZUR STUDIE „IDENTIFIZIERUNG VON KENNGRÖßEN ZUR FRÜHERKENNUNG DES RISIKOS FÜR PLÖTZLICHEN HERZTOD BEI PATIENTEN MIT DIABETES UND CHRONISCHER NIERENERKRANKUNG“

Ich willige freiwillig in die Teilnahme an der klinischen Studie **Surrogate Marker for Sudden Cardiac Death In Patients with Diabetes Mellitus and End Stage Renal Disease (ESRD)** ein.

- Ich habe die Patienteninformation gelesen und Ziel, Ablauf und Durchführung der Studie verstanden. Ich wurde mündlich über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der geplanten Studienteilnahme informiert. Mir wurde ausreichend Gelegenheit gegeben, alle offenen Fragen mit meinem Prüfarzt zu klären. Ich habe jederzeit das Recht, weitere Informationen zur Studie zu erfragen.
- Über die mir in diesem Zusammenhang obliegenden Verpflichtungen wurde ich informiert, speziell über die Verpflichtung, meinen Prüfarzt über jede Änderung meines Gesundheitszustandes zu informieren
- Ich bestätige, vollständige und wahrheitsgemäße Angaben zu meiner Krankengeschichte, meinem Gesundheitszustand, zur Einnahme von Arzneimitteln sowie weiteren Fragen im Zusammenhang mit der Studie gemacht zu haben.
- Ich habe jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen von der Studie zurückzutreten, ohne dass für mich Nachteile in der medizinischen Behandlung daraus entstehen.
- Ich bin mir darüber im Klaren, dass ein Einschluss in die Studie nur dann erfolgen kann, wenn die entsprechenden Voraussetzungen vorliegen.
- Mir ist bewusst, dass ich meine Blutproben den beteiligten Forschern dieser Studie für weitere biochemische, zell- und molekularbiologischen Analysen im Rahmen der Grundlagenforschung zur Verfügung stelle und auf ein Entgelt dafür verzichte. Die Proben werden auf unbestimmte Zeit gelagert und können im Laufe der Zeit von vielen Wissenschaftlern bearbeitet werden. Mir ist bewusst, dass ich nicht über einzelne Ergebnisse im Bereich der Grundlagenforschung informiert werden kann.
- Ich bin darüber aufgeklärt, dass bei Widerruf meiner Studienteilnahme die verbliebenen Proben vernichtet und die vorgehaltenen personenbezogenen Daten gelöscht werden. Dieses Widerrufsrecht kann nur in die Zukunft gerichtet sein. Bereits erfolgte Herausgaben und Bearbeitungen von Proben können jedoch nicht rückgängig gemacht werden. Die Ergebnisse bereits durchgeführter Untersuchungen dürfen anonymisiert weiter verwendet werden.

### 15.2 ZUM DATENSCHUTZ

Im Rahmen der Studie werden Ihre personenbezogenen und medizinischen Daten pseudonymisiert erfasst. Dazu wird Ihren Daten eine Code-Nummer zugeordnet. Ihre personenbezogenen Informationen werden streng getrennt von den medizinischen Daten gespeichert und können nur mit Hilfe der Code-Nummer mit den Krankheitsdaten in Zusammenhang gebracht werden. Die Speicherung der personenbezogenen Daten ist wichtig zur sicheren Identifikation des Patienten, um eine schnelle Identifikation insbesondere in Notfallsituationen gewährleistet werden.

Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern in pseudonymisierter Form (d.h. verschlüsselt durch eine zufällig zugeteilte Nummer) aufgezeichnet und weitergegeben werden an:

- den Leiter der klinischen Studie\* bzw. kooperierende Forschungspartner zur wissenschaftlichen Auswertung und anschließender Veröffentlichung von Forschungsergebnissen
  - Ich wurde darüber informiert und bin damit einverstanden, dass meine medizinischen Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und analysiert werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Vertreter der zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen kann, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahmen entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin über folgende Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt über die Studienteilnahme informiert wird.

Ich wünsche ja  / nein  (bitte ankreuzen), dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an der o.g. Studie informiert wird.

Name und Anschrift des Hausarztes:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Unterschrift Studienteilnehmer**

|  |  |
|--|--|
| Vor- und Nachname des Studienteilnehmers |  |
| Ort und Datum (persönlich auszufüllen)   |  |
| Unterschrift des Studienteilnehmers      |  |

**Unterschrift Prüfarzt**

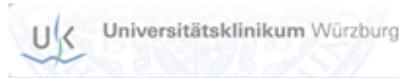
Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich diesem Patienten Natur, Ziel und mögliche Komplikationen dieser Studie erklärt habe, und dass ich ihm eine Kopie dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt habe. Nach körperlicher und psychischer Verfassung war der Patient in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen.

Gemäß §7 Abs.2 Nr.15 GCP-V habe ich die betroffene Person über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach §12 und §13 GCP-V an die dort genannten Empfänger aufgeklärt. Betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, werden von mir nicht in die klinische Prüfung einbezogen.

|  |  |
|--|--|
| Vor- und Nachname des Prüfarztes       |  |
| Ort und Datum (persönlich auszufüllen) |  |
| Unterschrift des Prüfarztes            |  |

Abbildung 21 Einverständniserklärung der Teilnehmer zur Studie aus Patientenleitfaden, Version 4 vom 28.01.2014

## 2. Worksheets Baseline, Visitenablaufplan, Labor



# - WORKSHEET BASELINE -

PATIENTEN-ID: |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

### STUDENTITEL:

SURROGATE MARKERS FOR SUDDEN CARDIAC DEATH IN PATIENTS WITH  
DIABETES MELLITUS AND RENAL END STAGE DISEASE

| Enrolment   |   |
|---|---|
| Datum Enrolment<br>(Datum der schriftlichen Einwilligung) | _ _ . _ _ . _ _ _ _  (dd/mm/yyyy)   |
| Patienten ID  | ID _ _ - _ _ _  (immer 3 Stellen, Beisp. 001)<br>z.B. AC-001<br>AC – Aachen<br>MG – Mönchengladbach<br>CO – Coburg<br>WG – Würzburg |

| Informierte Einwilligung des Patienten   |   |   |
|--|---|---|
| Unterschiedene Einwilligung<br>liegt vor | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | _ _ . _ _ . _ _ _ _  (Einwilligungsdatum) |

| Einschlusskriterien  |   |
|--|---|
| 1. Alter größer oder gleich ( $\geq$ ) 18 Jahre                | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 2. hämodialysepflichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 3. chronische Hämodialyse 3x / Woche seit mind. drei Monaten   | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 4. stabile Medikation mind. vier Wochen vor Studieneinschluss  | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |

| Ausschlusskriterien  |   |
|--|---|
| 1. Patienten, die nicht in der Lage sind, die Patienteninformation und die Protokollanweisungen zu verstehen und zu befolgen         | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 2. Einnahme von Beta-Blockern innerhalb der letzten vier Wochen  | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 3. Personen, die geschäftsunfähig sind oder bei denen keine Möglichkeit der schriftlichen Einwilligung besteht                       | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 4. Patienten mit akut lebensbedrohlichem Zustand oder terminaler Erkrankung bzw. einer Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 5. Schwangerschaft und Stillzeit   | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 6. zu erwartende fehlende Compliance   | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 7. Alkohol- und Drogenmissbrauch   | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 8. Personen, die auf behördliche oder gerichtliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind.                                    | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 9. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie  | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |

| Demographische Daten   |  |
|--|--|
| Geburtsjahr (1900-1996)  | 01.01. _ _ _ _ _  (JJJJ)   |
| Geschlecht   | <input type="checkbox"/> männlich<br><input type="checkbox"/> weiblich   |
| Könnte eine Schwangerschaft vorliegen?<br>(Abfrage nur bei nicht amenorrhöischen Frauen < 55 Jahre)                    | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/><br>Pat. ist männlich <input type="checkbox"/>  |
| Größe (130-210 cm)   | _ _ _  cm  |
| Gewicht (32-145 kg)<br><i>Bitte auf ganzzahligen Wert runden:</i><br><i>&lt; X,5 → abrunden / &gt; X,5 → aufrunden</i> | _ _ _  kg präHD<br> _ _ _  kg postHD<br> _ _ _  Trockengewicht   |
| Raucherstatus  | <input type="checkbox"/> nie geraucht<br><input type="checkbox"/> Exraucher → seit 01.01. _ _ _ _ _  (JJJJ)<br><input type="checkbox"/> aktiver Raucher<br><br> _ _  Raucherjahre<br>Pack Years (werden im eCRF nach Knopfdruck berechnet) |



PATIENTEN-ID: | | | | |

| Vorerkrankungen / Begleiterkrankungen |  |   |
|---------------------------------------|--|---|
| Carotisstenose > 50 %                 | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/>   |   |
| PAVK                                  | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/>   |   |
| Arterielle Hypertonie                 | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>  |   |
| Familiäre Prädispositionen            | <b>Für Gefäßerkrankungen</b><br>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/><br>Falls ja:<br><input type="checkbox"/> männl. < 55 J / <input type="checkbox"/> weibl. > 65 J<br>Verwandtschaftsgrad<br><input type="checkbox"/> 1. Grad (Eltern, Kinder)<br><input type="checkbox"/> 2. Grad (Geschwister, Großeltern, Enkel)<br><input type="checkbox"/> 3. Grad (Onkel, Tanten, Nichten, Neffen, Ur-Großeltern) | <b>Für Diabetes</b><br>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/><br>Falls ja:<br><input type="checkbox"/> männl. / <input type="checkbox"/> weibl.<br>Verwandtschaftsgrad<br><input type="checkbox"/> 1. Grad (Eltern, Kinder)<br><input type="checkbox"/> 2. Grad (Geschwister, Großeltern, Enkel)<br><input type="checkbox"/> 3. Grad (Onkel, Tanten, Nichten, Neffen, Ur-Großeltern) |

Abbildung 22 Worksheet Baselinevisite Studienprotokoll EFSD-Studie, Version 3 vom 29.01.2014

## - VISITENABLAUFPLAN -

PATIENTEN-ID: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**STUDIENTITEL:**

SURROGATE MARKERS FOR SUDDEN CARDIAC DEATH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND RENAL END STAGE DISEASE

**DATUM DER VISITEN:**

V01: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

V02: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

V03: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

V04: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

| Aufgabe   | V0<br>Datum                   | V1<br>Datum  | V2<br>Datum                   | V3<br>Datum                   | V4<br>Datum                   | completed                |
|---|-------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Aufklärung /<br>Einwilligung                                | <input type="checkbox"/> done |  |                               |                               |                               | <input type="checkbox"/> |
| Begleitmedikation   | <input type="checkbox"/> done | <input type="checkbox"/> done  | <input type="checkbox"/> done | <input type="checkbox"/> done | <input type="checkbox"/> done | <input type="checkbox"/> |
| Basis-EKG   | <input type="checkbox"/> done |  |                               |                               |                               | <input type="checkbox"/> |
| RR, HR  | <input type="checkbox"/> done |  |                               |                               |                               | <input type="checkbox"/> |
| Ausgabe<br>Patiententagebuch                                |                               | <input type="checkbox"/> done  |                               |                               |                               | <input type="checkbox"/> |
| Patientenschulung/<br>Ausgabe Leitfaden                     |                               | <input type="checkbox"/> done  |                               |                               |                               | <input type="checkbox"/> |
| Meldung der PatID<br>an das IMI für CGM-<br>Initialisierung | <input type="checkbox"/> done |  |                               |                               |                               | <input type="checkbox"/> |
| Blutentnahme  |                               | <input type="checkbox"/> 4,9 ml Serum<br><input type="checkbox"/> 2,9 ml EDTA<br><input type="checkbox"/> 9 ml Serum<br><input type="checkbox"/> 9 ml EDTA |                               |                               |                               | <input type="checkbox"/> |
| Laboranforderung  |                               | <input type="checkbox"/> done<br><input type="checkbox"/> übernommen   |                               |                               |                               | <input type="checkbox"/> |

| Aufgabe   | V0<br>Datum | V1<br>Datum   | V2<br>Datum   | V3<br>Datum   | V4<br>Datum                   | completed                |
|---|-------------|---|---|---|-------------------------------|--------------------------|
| Proben-<br>verarbeitung<br>nach Protokoll           |             | <input type="checkbox"/> done                           |   |   |                               | <input type="checkbox"/> |
| Anlegen 12K-EKG                                     |             | <input type="checkbox"/> done<br>SD-Nr:<br> _ _ _  -  1 |   |   |                               | <input type="checkbox"/> |
| Anlegen CGM   |             | <input type="checkbox"/> done                           |   |   |                               | <input type="checkbox"/> |
| Batteriewechsel<br>EKG                              |             |   | <input type="checkbox"/> done                           | <input type="checkbox"/> done                           |                               | <input type="checkbox"/> |
| Speicherkarten-<br>wechsel EKG                      |             |   | <input type="checkbox"/> done<br>SD-Nr:<br> _ _ _  -  2 | <input type="checkbox"/> done<br>SD-Nr:<br> _ _ _  -  3 |                               | <input type="checkbox"/> |
| Kontrolle /<br>Sondenwechsel<br>CGM                 |             |   | <input type="checkbox"/> done                           | <input type="checkbox"/> done                           |                               | <input type="checkbox"/> |
| CGM-Empfänger<br>aufladen (ca. 3 h)                 |             | <input type="checkbox"/> done                           | <input type="checkbox"/> done                           | <input type="checkbox"/> done                           |                               | <input type="checkbox"/> |
| Patiententagebuch<br>überprüft /<br>vervollständigt |             |   | <input type="checkbox"/> done                           | <input type="checkbox"/> done                           | <input type="checkbox"/> done | <input type="checkbox"/> |

| Aufgabe                               | V0<br>Datum | V1<br>Datum                   | V2<br>Datum                   | V3<br>Datum                   | V4<br>Datum  | completed                |
|---------------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------|
| AE abgefragt                          |             | <input type="checkbox"/> done | <input type="checkbox"/> done | <input type="checkbox"/> done | <input type="checkbox"/> done                                    | <input type="checkbox"/> |
| EKG-Kit<br>Speicherkarten<br>auslesen |             |                               |                               |                               | SD-Nr.:<br> _ _ _  -  1 <br>Datum:<br>_____<br>Uhrzeit:<br>_____ | <input type="checkbox"/> |
|                                       |             |                               |                               |                               | SD-Nr.:<br> _ _ _  -  2 <br>Datum:<br>_____<br>Uhrzeit:<br>_____ | <input type="checkbox"/> |
|                                       |             |                               |                               |                               | SD-Nr.:<br> _ _ _  -  3 <br>Datum:<br>_____<br>Uhrzeit:<br>_____ | <input type="checkbox"/> |

| Aufgabe   | V0<br>Datum | V1<br>Datum | V2<br>Datum | V3<br>Datum | V4<br>Datum                   | completed                |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------------|--------------------------|
| EKG-Kit<br>(3 SD-Karten) und<br>CGM<br>an Zentrale<br>geschickt |             |             |             |             | <input type="checkbox"/> done | <input type="checkbox"/> |

Abbildung 23 Worksheet Visitenablaufplan Studienprotokoll EFSD-Studie, Version 2 vom 29.01.2014

## - WORKSHEET LABOR -

### STUDENTITEL:

SURROGATE MARKERS FOR SUDDEN CARDIAC DEATH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND RENAL END STAGE DISEASE

*Nur die blau schattierten Felder müssen bei den einzelnen Visiten ausgefüllt werden.  
Bitte nichtzutreffende Einheiten durchstreichen.*

| Serum Chemie |                                   |                                  |  |                                    |                                     |                                   |  |                                     |                               |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------|
|              | Natrium<br>[mmol/l oder<br>mg/dl] | Kalium<br>[mmol/l oder<br>mg/dl] | Ionis. Calcium<br>[mmol/l oder<br>mg/dl] | Phosphat<br>[mmol/l oder<br>mg/dl] | Harnstoff<br>[mmol/l oder<br>mg/dl] | Kreatinin<br>[µmol oder<br>mg/dl] | Serum Mg <sup>2+</sup> ges.<br>[mmol/l oder mg/dl] | Harnsäure<br>[µmol/l oder<br>mg/dl] | BNP<br>[pmol/l oder<br>pg/ml] |
| V01          | _ _                               | _ _                              | _ _                                      | _ _                                | _ _                                 | _ _                               | _ _  | _ _                                 | _ _                           |
| V02          | _ _                               | _ _                              | _ _                                      |                                    |                                     |                                   |  |                                     |                               |
| V03          | _ _                               | _ _                              | _ _                                      |                                    |                                     |                                   |  |                                     |                               |
| V04          | _ _                               | _ _                              | _ _                                      |                                    |                                     |                                   |  |                                     |                               |

| Lipidprofil |                                     |   |                            |                            |
|-------------|-------------------------------------|---|----------------------------|----------------------------|
|             | Triglyceride<br>[mmol/l oder mg/dl] | Gesamt-Cholesterin<br>[mmol/l oder mg/dl] | HDL<br>[mmol/l oder mg/dl] | LDL<br>[mmol/l oder mg/dl] |
| V01         | _ _                                 | _ _                                       | _ _                        | _ _                        |

| Enzyme / Proteine |              |              |                          |                   |             |                |                                 |
|-------------------|--------------|--------------|--------------------------|-------------------|-------------|----------------|---------------------------------|
|                   | AST<br>[U/l] | ALT<br>[U/l] | CRP<br>[mg/dl oder mg/l] | Gamma-GT<br>[U/l] | CK<br>[U/l] | CK-MB<br>[U/l] | Troponin T<br>[µg/l oder ng/ml] |
| V01               | _ _          | _ _          | _ _                      | _ _               | _ _         | _ _            | _ _                             |

| Hämатologie |                            |   |                              |                            |
|-------------|----------------------------|---|------------------------------|----------------------------|
|             | Leukozyten<br>[Tausend/µl] | Hämoglobin<br>[g/dl oder mmol/l]<br>12-18 | Thrombozyten<br>[Tausend/µl] | HbA1c<br>[% oder mmol/mol] |
| V01         | _ _                        | _ _                                       | _ _                          | _ _                        |
| V02         |                            | _ _                                       |                              |                            |
| V03         |                            | _ _                                       |                              |                            |
| V04         |                            | _ _                                       |                              |                            |

Abbildung 24 Worksheet Labor Studienprotokoll EFSD-Studie, Version 2 vom 23.01.2013

## - WORKSHEET HÄMODIALYSE -

### STUDIENITEL:

SURROGATE MARKERS FOR SUDDEN CARDIAC DEATH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND RENAL END STAGE DISEASE

#### Visit 1-4: Hämodialysebehandlung

| Visit Nr.   | Visit Datum<br>(dd.mm.yy)   | Dialysat-<br>kalium<br>(ggf. Mittelw.)<br>[mmol/l] | Gewicht<br>[kg] |        | Blutdruck<br>[syst. / diastole.]<br>mmHg |        | Herzfrequenz<br>[Schläge / min.] |        | Natrium<br>[mmol / l] |        | Kalium<br>[mmol / l] |        |
|---|---|--|-----------------|--------|--|--------|----------------------------------|--------|-----------------------|--------|----------------------|--------|
|   |   |  | präHD           | postHD | präHD                                    | postHD | präHD                            | postHD | präHD                 | postHD | präHD                | postHD |
| V1  | _ _ _ _ _ <br>Einnahme von Kaliumbindern<br><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein<br>Wenn ja, wie viele<br>Einzelbeutel eingenommen:<br> _ _  Stück | _ _  | _ _             | _ _    | _ _                                      | _ _    | _ _                              | _ _    | _ _                   | _ _    | _ _                  | _ _    |
| Beginn der Dialyse:  _ _  :  _ _  Uhr / Ende der Dialyse:  _ _  :  _ _  Uhr / Effektive Dialysezeit:  _ _  :  _ _  Std. : Min. (wird berechnet) |   |  |                 |        |  |        |                                  |        |                       |        |                      |        |

| Visit Nr.   | Visit Datum<br>(dd.mm.yy)   | Dialysat-<br>kalium<br>(ggf. Mittelw.)<br>[mmol/l] | Gewicht<br>[kg] |        | Blutdruck<br>[syst. / diastole.]<br>mmHg |        | Herzfrequenz<br>[Schläge / min.] |        | Natrium<br>[mmol / l] |        | Kalium<br>[mmol / l] |        |
|---|---|--|-----------------|--------|--|--------|----------------------------------|--------|-----------------------|--------|----------------------|--------|
|   |   |  | präHD           | postHD | präHD                                    | postHD | präHD                            | postHD | präHD                 | postHD | präHD                | postHD |
| V2  | _ _ _ _ _ <br>Einnahme von Kaliumbindern<br><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein<br>Wenn ja, wie viele<br>Einzelbeutel eingenommen:<br> _ _  Stück | _ _  | _ _             | _ _    | _ _                                      | _ _    | _ _                              | _ _    | _ _                   | _ _    | _ _                  | _ _    |
| Beginn der Dialyse:  _ _  :  _ _  Uhr / Ende der Dialyse:  _ _  :  _ _  Uhr / Effektive Dialysezeit:  _ _  :  _ _  Std. : Min. (wird berechnet) |   |  |                 |        |  |        |                                  |        |                       |        |                      |        |
| V3  | _ _ _ _ _ <br>Einnahme von Kaliumbindern<br><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein<br>Wenn ja, wie viele<br>Einzelbeutel eingenommen:<br> _ _  Stück | _ _  | _ _             | _ _    | _ _                                      | _ _    | _ _                              | _ _    | _ _                   | _ _    | _ _                  | _ _    |
| Beginn der Dialyse:  _ _  :  _ _  Uhr / Ende der Dialyse:  _ _  :  _ _  Uhr / Effektive Dialysezeit:  _ _  :  _ _  Std. : Min. (wird berechnet) |   |  |                 |        |  |        |                                  |        |                       |        |                      |        |
| V4  | _ _ _ _ _ <br>Einnahme von Kaliumbindern<br><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein<br>Wenn ja, wie viele<br>Einzelbeutel eingenommen:<br> _ _  Stück | _ _  | _ _             | _ _    | _ _                                      | _ _    | _ _                              | _ _    | _ _                   | _ _    | _ _                  | _ _    |
| Beginn der Dialyse:  _ _  :  _ _  Uhr / Ende der Dialyse:  _ _  :  _ _  Uhr / Effektive Dialysezeit:  _ _  :  _ _  Std. : Min. (wird berechnet) |   |  |                 |        |  |        |                                  |        |                       |        |                      |        |

Abbildung 25 Worksheet Hämodialyse Studienprotokoll EFSD-Studie, Version 2 vom 29.01.2014

### 3. 12-Kanal-Holter-Langzeit-EKG Gerät



Abbildung 26 12-Kanal-EKG, Schiller Medilog FD12 Plus mit EKG-Klebelektroden, Speicherkarte und Batterie sowie Zubehör (Rasierer und Cavilon), aus Patientenleitfaden EFSD-Studie, Version 4 vom 28.01.2014

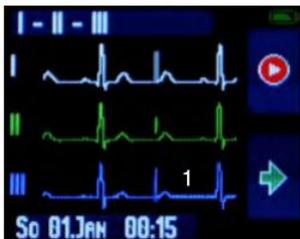


Abbildung 27 Displaydarstellung 12-Kanal-EKG, Schiller Medilog FD12 Plus zur Kontrolle der Ableitungsqualität, aus Arbeitsanweisung, Version 1 vom 21.06.2013



Abbildung 28 12-Kanal-EKG, Schiller Medilog FD12 Plus Speicherkarten und Batteriefach, aus Arbeitsanweisung, Version 1 vom 21.06.2013

#### 4. CGM-Gerät



Abbildung 29 1 Sensor Dexcom G4 der Firma Dexcom;  
2 Transmitter Dexcom der Firma Dexcom;  
3 Ladekabel für Transmitter;  
4 Applikator für Sensorhalterung;  
5 Transmittertasche;  
aus Patientenleitfaden EFSD-Studie, Version 4 vom 28.01.2014

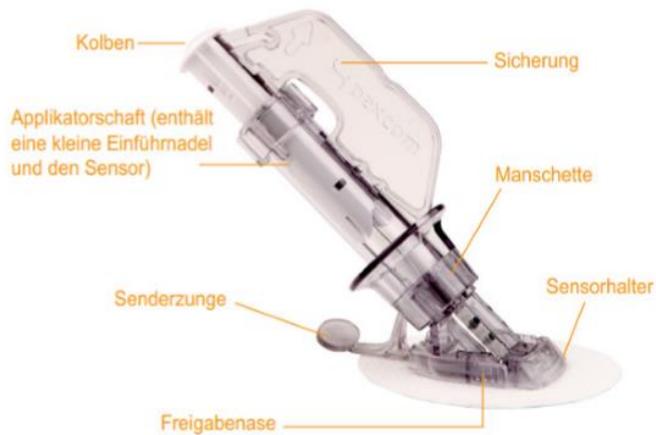


Abbildung 30 Applikator für Sensorhalterung Dexcom G4; aus Arbeitsanweisung CGM, Version 1 vom 24.04.2013



Abbildung 31 Empfohlene Applikationsstelle Bauchhaut für Dexcom G4 Sensor; aus Patientenleitfaden EFSD-Studie, Version 4 vom 28.01.2014

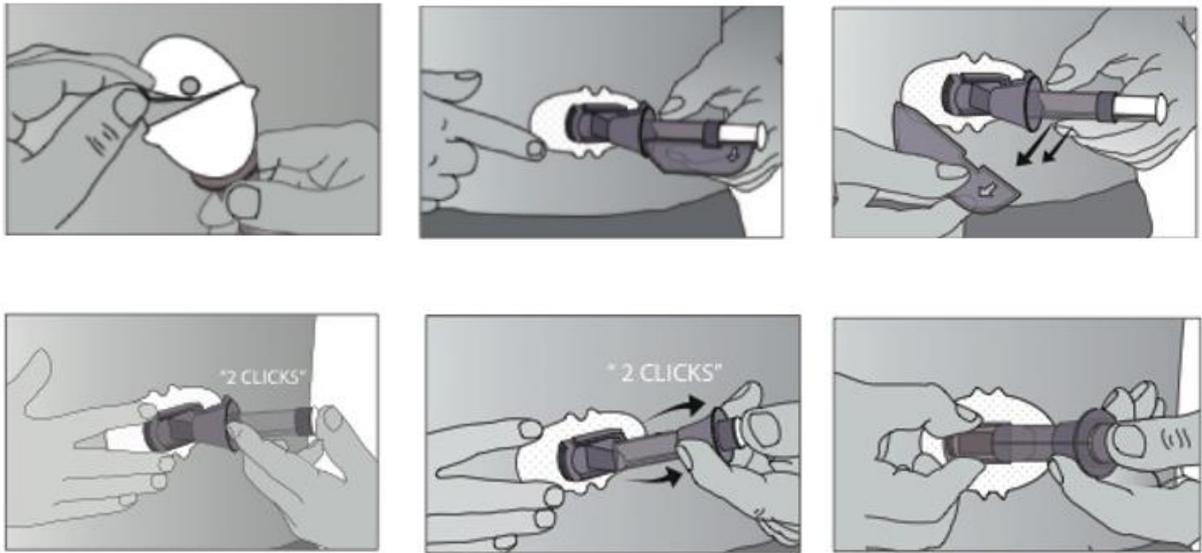


Abbildung 32 Applikationsschema für Sensorhalterung für Sensor Dexcom G4; aus Patientenleitfaden EFSD-Studie, Version 4 vom 28.01.2014

## 5. Patientenleitfaden



### LEITFADEN FÜR TEILNEHMER DER EFSD-STUDIE

Sehr geehrte(r) Studienteilnehmer / Studienteilnehmerin,

das Studienpersonal wird Ihnen den Umgang mit den Geräten genau erklären. Dieser Leitfaden wurde für Sie zusätzlich zur Unterstützung während Ihrer Teilnahme an der EFSD-Studie erstellt. Es werden wichtige Fragen zum Umgang mit den Geräten geklärt.

Sollten Sie weitere Fragen oder Probleme haben, sprechen Sie uns bitte an.

Ihr Studienteam

#### 1 ALLGEMEINE HINWEISE

- Solange Sie die Geräte in dieser Studie tragen, dürfen Sie nicht baden oder schwimmen.
- Sie dürfen während der Tragzeit weder Sauna noch Solarium besuchen.
- Sie dürfen sich keiner radiologischen Untersuchung unterziehen. Es sei denn, Sie befinden sich in einer Notfall-Situation.
- Sie müssen sich körperlich nicht weiter einschränken.

#### 2 UMGANG MIT DEM DEXCOM G4 ZUR KONTINUIERLICHEN GLUKOSEÜBERWACHUNG:



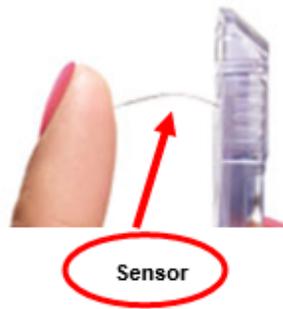


Abbildung 1: Dexcom G4-System

## 2.1 WIE MUSS ICH DAS GERÄT BEDIENEN?

Sie müssen das Gerät alle 12 Stunden kalibrieren. Das Studienpersonal wird Ihnen das Vorgehen erklären. Eine Anleitung zum Kalibrieren des CGM-Gerätes finden Sie auch in Ihrem Patiententagebuch.

Ansonsten sollten Sie keine weiteren Knöpfe am Gerät bedienen.

## 2.2 MUSS ICH MEINEN BLUTZUCKERWERT TROTZDEM ÜBER DAS BLUT BESTIMMEN?

Sie dürfen das Dexcom G4- Gerät nicht zur Bestimmung des Zuckerwertes und der Insulindosierung verwenden! Sie bestimmen Ihren Blutzuckerwert weiterhin auf Ihre herkömmliche Weise und passen Ihre Insulindosierung nach diesen Werten an.

## 2.3 WAS SOLL ICH TUN, WENN SICH DAS PFLASTER LÖST?

Der Sensorhalter wird mit einem Pflaster auf Ihrer Haut befestigt. In der Regel hält das Pflaster für den Zeitraum der Messung. Falls sich das Pflaster jedoch zu lösen beginnt, kann medizinisches Klebeband für zusätzlichen Halt verwendet werden. Der Halt des Pflasters wird bei jedem Besuch in Ihrem Dialysezentrum überprüft.

Das Studienpersonal wird Ihnen zu diesem Zweck medizinisches Klebeband zur Verfügung stellen, damit Sie bei Bedarf selbst in der Lage sind, den Halt des Pflasters zu sichern. Bitte verstärken Sie den Halt des Pflasters wie auf dem Bild dargestellt.

Kleben Sie nicht über die Sensornadel oder die Kunststoffteile des Sensorhalters!



Abbildung 2: Sicherung des Dexcom G4 Sensors bei Ablösung

## 2.4 WIE GEHE ICH VOR, WENN ICH DUSCHEN MÖCHTE?

Ihr Sensor ist beim Duschen, Baden oder Schwimmen wasserabweisend, wenn der Sender vollständig eingerastet ist. Der Sensor wurde in Verbindung mit Wasser getestet und ist 24 Stunden bis zu einer Tiefe von 2,44 m wasserdicht. Der Empfänger ist gegen Spritzwasser geschützt, Sie sollten ihn aber am besten trocken halten. Lassen Sie die Abdeckung stets auf dem Micro-USB-Anschluss, um zu verhindern, dass Flüssigkeiten in den Empfänger gelangen. Die drahtlose Kommunikation wird durch Wasser stark behindert. Die Reichweite ist daher viel geringer, wenn Sie sich in einem Pool, einer Badewanne, einem Wasserbett usw. befinden.

## 2.5 WIE IST DIE REICHWEITE DES EMPFÄNGERS?

Der Sendebereich zwischen Sender und Empfänger beträgt bis zu 6 m. Die drahtlose Kommunikation wird durch Wasser stark behindert. Ist die Distanz zwischen Sender und Empfänger größer als 6 m, wird auf dem Bildschirm des Empfängers die Warnmeldung *Außerhalb des Bereichs* angezeigt.

## 3 UMGANG MIT DEM 12- KANAL- LANGZEIT- EKG- GERÄT (MEDILOG FD12+) DER FIRMA SCHILLER

Das EKG-Gerät wird in eine kleine Tragetasche, die Sie z.B. am Gürtel befestigen können, gesteckt. 10 Elektroden werden gemäß der Abbildung 3 auf Ihrem Brustkorb platziert. Die farbliche Markierung der Klebepunkte zeigt an, an welcher Stelle welches Kabel über einen Druckknopf an der Elektrode befestigt werden muss. Die Kabel sind entsprechend farblich markiert.

**Bitte drücken Sie am Gerät auf keine Knöpfe!**

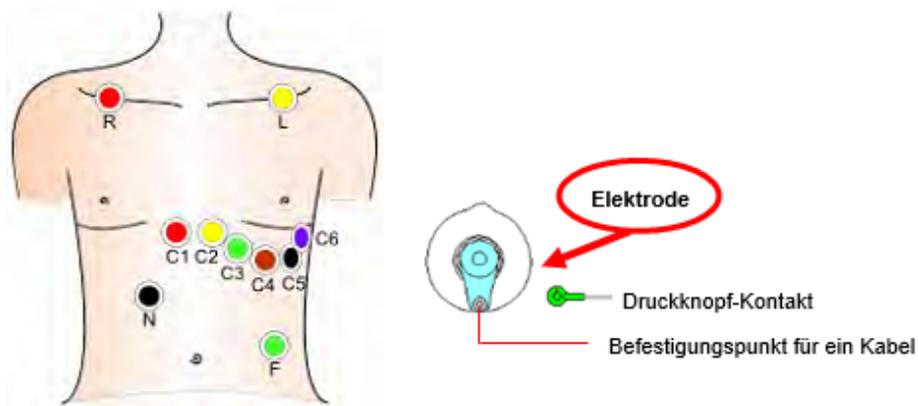


Abbildung 3: Platzierung der Elektroden zur Ableitung eines 12-Kanal-EKGs.

### 3.1 WIE VERMEIDE ICH DRUCKSTELLEN UND HAUTREIZUNGEN?

Um Druckstellen vorzubeugen, sollten Sie es vermeiden, auf den Elektroden zu liegen.

Zu starke Zugkräfte an den Elektroden können ebenfalls Reizungen führen. Daher sollten Sie darauf achten, dass die Kabel nicht durchhängen und mit Hilfe von medizinischem Klebeband z.B. an der Kleidung fixiert werden. Der Druckknopf der Elektrode sollte nach unten zeigen.

### 3.2 WAS IST ZU TUN, WENN SICH EINE ELEKTRODE GELÖST HAT?

Der Halt der Elektroden kann durch das Tragen eines enganliegenden T-Shirts unterstützt werden. Sollte sich eine Elektrode lösen, dann sollten Sie die Elektrode vom Kabel abknöpfen, eine neue Elektrode mit Druckknopf nach unten an diese Stelle kleben und das Kabel wieder anbringen. Zu diesem Zweck wird Ihnen das Studienpersonal Elektroden mit nach Hause geben.

### 3.3 WIE GEHE ICH VOR, WENN ICH DUSCHEN MÖCHTE?

Wenn Sie duschen möchten, lösen Sie alle Kabel von den Elektroden und legen das Gerät beiseite. Die Elektroden bleiben auf der Haut kleben. Während des Duschens und beim Abtrocknen sollte man darauf achten, dass die Elektroden nicht stark gerieben und gezogen werden. Nach dem Duschen sollten die Elektroden wieder mit den Kabeln des EKG-Gerätes verbunden werden. Dazu müssen Sie die Farbcodierung der Kabel beachten. Die Kabel müssen wie in Abbildung 3 dargestellt, an den Elektroden verteilt werden.

Die Duschzeit sollte 30 min. nicht überschreiten.

## I Abkürzungsverzeichnis

|             |  |
|-------------|--|
| BMI         | Body-Mass-Index in kg/m <sup>2</sup>   |
| BOT         | Basal unterstützte orale Therapie  |
| CGM         | Continuous Glucose Monitoring  |
| CSII        | Kontinuierliche subkutane Insulininfusion<br>(Insulinpumpentherapie)   |
| CT          | Konventionelle Insulintherapie   |
| DPP-4-I     | Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren   |
| eCRF        | elektronisches Case-Report-Form  |
| EKG         | Elektrokardiogramm   |
| FIT         | Funktionelle Insulintherapie   |
| GCP-konform | Good Clinical Practice (Katalog internationaler<br>ethischer und wissenschaftlicher Qualitäts-<br>anforderungen) |
| GFR         | glomeruläre Filtrationsrate  |
| GLP-1       | Glukagon-like Peptide 1  |
| GLUT-2      | Glukosetransporter 2   |
| GLUT-4      | Glukosetransporter 4   |
| ICT         | Intensivierte konventionelle Insulintherapie   |
| IMI         | Institut für Medizinische Informatik Aachen  |
| KHK         | koronare Herzerkrankung  |
| Kt/V        | Parameter der Dialyseeffektivität (k – Clearance; t –<br>effektive Dialysezeit; V – 60% der Körpermaße)          |
| ml          | Milliliter   |
| min         | Minute   |
| OAD         | orale Antidiabetika  |
| pAVK        | periphere arterielle Verschlusskrankheit   |
| RBP4        | Retinol-Bindungs Protein 4   |
| SD-Karte    | Secure Digital Memory Card (Speichermedium)  |
| SGLT-2      | Sodium dependent glucose co-transporter 2  |
| SIT         | Supplementäre Insulintherapie  |
| TIA         | transitorische ischämisch Attacke  |

## II      **Abbildungsverzeichnis**

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| Abbildung 1  | 12-Kanal-EKG, Schiller Medilog FD12 Plus mit EKG-Klebeelektroden, Speicherkarte und Batterie sowie Zubehör (Rasierer und Cavilon), aus Patientenleitfaden EFSD Studie, Version 4 vom 28.01.2014.....  | 29 |
| Abbildung 2  | Transmitter und Sensor Dexcom G4 der Firma Dexcom, aus Patientenleitfaden EFSD Studie, Version 4 vom 28.01.2014 .....   | 30 |
| Abbildung 3  | Versuchsperson mit angebrachtem 12-Kanal-EKG, Schiller Medilog FD12 Plus und Transmitter und Sensor Dexcom G4 der Firma Dexcom, aus Patientenleitfaden EFSD Studie, Version 4 vom 28.01.2014 .....  | 32 |
| Abbildung 4  | Schematische Darstellung der Elektrodenapplikation, Patientenleitfaden EFSD Studie, Version 4 vom 28.01.2014 .....  | 34 |
| Abbildung 5  | Prozentuale Verteilung der Aufzeichnungszeiten der Dialysezeit nach Therapiegruppen, mittlerer Fehler des Mittelwertes (schwarz) .....  | 44 |
| Abbildung 6  | Übersicht Insulintherapie nach Dialysezeit und dialysefreier Zeit mit Verteilung der Hypoglykämiezeiten .....   | 45 |
| Abbildung 7  | Darstellung der Anteile der Dialysezeiten und dialysefreien Zeiten bei der Therapiegruppe Insulin, sowie der jeweils zugehörigen Anteile an Blutzuckerspiegelniveaus (blaues Farbspektrum: Dialyse, oranges Farbspektrum: keine Dialyse)..... | 46 |
| Abbildung 8  | Übersicht OAD-Therapie nach Dialysezeit und dialysefreier Zeit mit Verteilung der Hypoglykämiezeiten .....  | 47 |
| Abbildung 9  | Darstellung der Anteile der Dialysezeiten und dialysefreien Zeiten bei der Therapiegruppe OAD, sowie der jeweils zugehörigen Anteile an Blutzuckerspiegelniveaus (blaues Farbspektrum: Dialyse, oranges Farbspektrum: keine Dialyse) .....    | 47 |
| Abbildung 10 | Übersicht Kombinationstherapie OAD und Insulin nach Dialysezeit und dialysefreier Zeit mit Verteilung der Hypoglykämiezeiten .....  | 48 |

|              |  |        |
|--------------|--|--------|
| Abbildung 11 | Darstellung der Anteile der Dialysezeiten und dialysefreien Zeiten bei der Therapiegruppe OAD und Insulin sowie der jeweils zugehörigen Anteile an Blutzuckerspiegelniveaus (blaues Farbspektrum: Dialyse, oranges Farbspektrum: keine Dialyse) ..       | 49     |
| Abbildung 12 | Übersicht diätetische Therapie nach Dialysezeit und dialysefreier Zeit mit Verteilung der Hypoglykämiezeiten.....  | 50     |
| Abbildung 13 | Darstellung der Anteile der Dialysezeiten und dialysefreien Zeiten bei der Therapiegruppe diätetische Therapie, sowie der jeweils zugehörigen Anteile an Blutzuckerspiegelniveaus (blaues Farbspektrum: Dialyse, oranges Farbspektrum: keine Dialyse) .. | 50     |
| Abbildung 14 | Prozentuale Verteilung der aufgezeichneten Hypoglykämien 51 bis 70 mg/dl während der Gesamtaufzeichnungszeit, Dialysezeit und dialysefreier Zeit, jeweils aufgeteilt auf Therapiegruppen ....  | 52     |
| Abbildung 15 | Prozentuale Verteilung der aufgezeichneten Hypoglykämien $\leq$ 50 mg/dl während der Gesamtaufzeichnungszeit, Dialysezeit und dialysefreier Zeit, jeweils aufgeteilt auf Therapiegruppen .....   | 53     |
| Abbildung 16 | HbA1c-Werte der Therapiegruppen.....   | 56     |
| Abbildung 17 | Mögliche Fehlerquellen 12-Kanal-Holter-EKG Firma Schiller; aus Arbeitsanweisung 12-Kanal-Holter-EKG Version 2 vom 15.02.2013 .....   | 60     |
| Abbildung 18 | Mögliche Fehlerquellen CGM-Messgerät, Firma Dexcom; aus Arbeitsanweisung CGM-Gerät Version 2 vom 29.11.2013 .....  | 62     |
| Abbildung 19 | Ein- und Ausschlusskriterien EFSD-Studie Screening und Enrollment Kriterien, Version 2 vom 29.01.2014.....   | Anhang |
| Abbildung 20 | Abbruchkriterien der Studie aus Studienprotokoll EFSD-Studie, Version 2 vom 23.01.2013.....  | Anhang |
| Abbildung 21 | Einverständniserklärung der Teilnehmer zur Studie aus Patientenleitfaden, Version 4 vom 28.01.2014.....  | Anhang |
| Abbildung 22 | Worksheet Baselinevisite Studienprotokoll EFSD-Studie, Version 3 vom 29.01.2014 .....  | Anhang |
| Abbildung 23 | Worksheet Visitenablaufplan Studienprotokoll EFSD-Studie, Version 3 vom 29.01.2014 .....   | Anhang |

|   |        |
|---|--------|
| Abbildung 24 Worksheet Labor Studienprotokoll EFSD-Studie, Version 2 vom 23.01.2013 .....   | Anhang |
| Abbildung 25 Worksheet Hämodialyse Studienprotokoll EFSD-Studie, Version 2 vom 29.01.2014 .....   | Anhang |
| Abbildung 26 12 Kanal-EKG, Schiller Medilog FD12 Plus mit EKG-Klebeelektroden, Speicherkarte und Batterie sowie Zubehör (Rasierer und Cavilon), aus Patientenleitfaden EFSD- Studie, Version 4 vom 28.01.2013 .....                             | Anhang |
| Abbildung 27 Displaydarstellung 12-Kanal-EKG, Schiller Medilog FD 12 Plus zur Kontrolle der Ableitungsqualität, aus Arbeitsanweisung Version 1 vom 21.06.2013 .....   | Anhang |
| Abbildung 28 12-Kanal-EKG, Schiller Medilog FD12 Plus Speicherkarten und Batteriefach, aus Arbeitsanweisung, Version 1 vom 21.06.2013.....  | Anhang |
| Abbildung 29 1 Sensor Dexcom G4 der Firma Dexcom; 2 Transmitter Dexcom der Firma Dexvom; 3 Ladekabel für Transmitter; 4 Applikator für Sensorhalterung; 5 Transmittertasche, aus Patientenleitfaden EFSD-Studie, Version 4 vom 28.01.2014 ..... | Anhang |
| Abbildung 30 Applikator für Sensorhalterung Dexcom G4, aus Arbeitsanweisung CGM Version 1 vom 24.04.2013 .....  | Anhang |
| Abbildung 31 Empfohlene Applikationsstelle Bauchhaut für Dexcom G4 Sensor, aus Patientenleitfaden EFSD-Studie, Version 4 vom 28.01.2014 .....   | Anhang |
| Abbildung 32 Applikationsschema für Sensorhalterung für Sensor Dexcom G4, aus Patientenleitfaden EFSD-Studie, Version 4 vom 28.01.2014 .....  | Anhang |
| Abbildung 33 Patientenleitfaden EFSD-Studie, Version 4 vom 28.01.2014 .....   | Anhang |

### III Tabellenverzeichnis

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Tabelle 1 | Einteilung nach K/DOQI-Kriterien (National Kidney, 2002) .....   | 17 |
| Tabelle 2 | Histologische Gewebsveränderungen bei diabetischer Nephropathie, (Tervaert et al., 2010) .....   | 20 |
| Tabelle 3 | Überblick Patientencharakteristika aller eingeschlossenen Patienten, (Marx, 2016) .....  | 40 |
| Tabelle 4 | Numerische Verteilung der Patienten nach den Therapieformen. Eingeschlossene Patienten und Patienten mit auswertbarem Datensatz .....  | 41 |
| Tabelle 5 | Aufzeichnungszeiten, prozentuale Verteilung und Abweichung vom Mittelwert nach Therapiegruppen .....   | 43 |
| Tabelle 6 | Aufzeichnungszeiten der unterschiedenen Hypoglykämie-Episoden 70-51 mg/dl und $\leq 50$ mg/dl nach Therapiegruppen sowie Unterscheidung nach Aufzeichnung während der Dialysetherapie und während der dialysefreien Zeit.....                                | 51 |
| Tabelle 7 | Verteilung der aufgezeichneten Hypoglykämieepisoden in h der drei Patienten der Therapiegruppe OAD + Insulin, unterteilt nach Hypoglykämie 51 bis 70 mg/dl und Hypoglykämien $\leq 50$ mg/dl sowie Unterscheidung in Dialysezeit und dialysefreier Zeit..... | 54 |
| Tabelle 8 | p-Werte für Blutzuckerwerte 51 bis 70 mg/dl und $\leq 50$ mg/dl während der Dialyse und der dialysefreien Zeit; Vergleich der Therapiegruppen untereinander durch Wilcoxon-signed-rank-Test .....  | 55 |

#### **IV Danksagung**

Mein Dank gilt der Klinik für Nephrologie der Universitätsklinik Würzburg unter Direktor Prof. Dr. med. Stefan Frantz für die Möglichkeit der Mitwirkung an der EFSD Studie.

Speziell möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. C. Wanner für die Unterstützung und Überlassung des Themas der Dissertation danken. Die Einblicke in die Nephrologie und Organisation einer klinischen Studie und die Mitwirkung daran haben zu meinem tiefen Interesse an der Inneren Medizin beigetragen.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. med. N. Marx der Klinik für Innere Medizin I der Universitätsklinik Aachen für die Planung und Organisation der EFSD Studie. Außerdem war Univ.-Prof. Dr. med. N. Marx und auch das Team der medizinischen Informatik der Universitätsklinik Aachen stets für Rückfrage ansprechbar und konnte somit die weitere Auswertung im Rahmen der Dissertation unterstützen

Ein ganz besonderer Dank gehört Frau Dr. med. C. Drechsler und Frau K. Hofmann, welche bei der Datenerhebung in Würzburg im Rahmen der EFSD Studie tatkräftig zur Seite standen. Ganz besonders möchte ich mich bei Frau K. Hofmann für die stets konstruktiven und unkomplizierten Zusammenarbeit bei der Datenerhebung bedanken. Auch im Rahmen der Erstellung der Dissertation war stets ein unkomplizierter Austausch und Problemlösung möglich.

Ein weiteres Danke gilt meiner Familie und meinem Partner, welche mich während der Erstellung der Dissertation stets mit guten und konstruktiven Gedanken und Ideen unterstützten.