Klinischer Prüfbericht

(gemäß Anhang D ISO 14155:2020)

Titel	**„Intelligente“ Sensor-ausgestattete Schuheinlage für Patienten mit diabetischer Neuropathie zur Prophylaxe von Fußgeschwüren (Ulkus)**
Version/Datum	V01/15.07.2022
Akronym	ISE
Eudamed-Nummer:	CIV-17-10-021964
Sponsor-Studiencode:	IIT-2017/01
DRKS	DRKS00013798
Prüfplan	V1.7/14.09.2019
Studientyp	Interventionell gemäß MPG, MPKPV, MPSV, RL93/42/EWG, DIN EN ISO 14155
Studiendesign	Prospektiv randomisierte, unverblindete Studie mit Intervention und Kontrollgruppe
Indikation	Hochrisikopatienten mit peripherer sensomotorischer diabetischer Neuropathie
Prüfprodukt	Sensor-Einlegesohle, nicht zugelassen, RK I
Vergleichsprodukt	Nicht zutreffend

Sponsor	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, vertreten durch die Dekanin Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich E-Mail: daniela.dieterich@med.ovgu.de	
Sponsorvertreter:	Dr. rer. nat. Antje Wiede Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, KKS Magdeburg Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg E-Mail: antje.wiede@med.ovgu.de	
Hauptprüfer/Prüfzentrum	Prof. Dr. med. Peter R. Mertens Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg peter.mertens@med.ovgu.de	
Hersteller des Prüfproduktes	Thorsis Technologies GmbH Oststraße 18, 39114 Magdeburg	
Finanzielle Förderung	EFRE Investitionsbank Sachsen-Anhalt, Domplatz 12, 39104 Magdeburg	
Patienten*	Erster Patient, FPI	30.01.2018
	Letzter Patient, LPO	04.02.2021
	geplant 300 tatsächlich 286 (143 Intervention, 143 Kontrolle)	
Autoren	Prof. Dr. med. Peter R. Mertens Herr Ahmad Al Hajjar Dr. rer. nat. Antje Wiede	

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinn der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die Verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis III

Abkürzungen und Definitionen V

Liste der Tabellen VII

Liste der Abbildungen VIII

Zusammenfassung 0

Einleitung 3

Prüfprodukt und Prüfverfahren 7

Beschreibung des Prüfproduktes 7

Änderungen des Medizinproduktes 7

Klinischer Prüfplan(CIP) 8

Ergebnisse 15

Datum des Beginns der klinischen Prüfung: 15

Datum des Prüfungsabschlusses/ der Unterbrechung der klinischen Prüfung: 15

Verfügbarkeit von Prüfungsteilnehmern, Anzahl gescreenter, randomisierter und behandelter Patienten 15

Verfügbarkeit von Prüfprodukten 16

Demographischen Angaben zu den Prüfungsteilnehmern und sonstige relevante Merkmale zum Ausgangszeitpunkt 16

Angaben zur Einhaltung des CIP 19

Eine Analyse mit Begründung und Rechtfertigung, die folgendes umfasst: 19

Diskussion und Gesamtschlussfolgerungen 29

Literaturverzeichnis 32

Ethische Gesichtspunkte 35

Prüfstellen und Verwaltungsstruktur der Prüfung 37

Unterschriftenblatt 38

Anlagen.....39

Abkürzungen und Definitionen

Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass.Index
CE	European Conformity
CIP	Clinical Investigational Plan (Prüfplan)
DAF	Diabetes adaptierte Fußbettung
DBK	Daten-Beobachtungs-Komitee
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DNOAP	diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie
eCRF	Electronic Case Reporting Form
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
GCP	Good Clinical Practice
IDF	International Diabetes Federation
ISF	Investigator Site File
IWGDF	International Working Group on the Diabetic Foot
MPG	Medizinproduktegesetz
NYHA	New York Heart Association
OvGU	Otto-von Guericke-Universität Magdeburg
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	Polyneuropathie
QM	Qualitätsmanagement
SUAW	Schwerwiegende Unerwünschte Wirkung
SAE	Seroius Adverse Event (Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis)

Definitionen

Produktmängel	Unzulänglichkeit eines MPs in Bezug auf Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit
Adverse Event (AE)	Alle bei Versuchsperson, dem Anwender oder bei anderen Personen (Dritten) auftretenden unerwünschten medizinischen Ereignissen, unbeabsichtigte Erkrankungen oder Verletzungen oder unerwünschte klinische Diagnosen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), egal ob diese in Verbindung mit dem MP stehen oder nicht 1. eingeschlossen sind Ereignisse im Zusammenhang mit dem MP oder dem Vergleichsprodukt 2. eingeschlossen sind Ereignisse im Zusammenhang mit den betreffenden Verfahren
unerwünschte Wirkung des Produkts = Adverse Device Effect (ADE)	1. Einbeziehung von unerwünschten Ereignissen, die sich aus nicht ausreichenden oder ungenauen Anleitungen für den Gebrauch, die Aufstellung, die Implantation, die Installation, oder das Funktionen oder etwaige Fehlfunktionen des MP ergeben. 2. Einbeziehung aller Ereignisse, die auf einen Benutzungsfehler oder einen bewussten Fehlgebrauch des Studienprodukts zurückzuführen sind
Serious Adverse Event (SAE)	Jedes in einer genehmigungspflichtigen Studie oder einer genehmigungspflichtigen Leistungsbewertungsprüfung auftretende ungewollte Ereignis, das unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte ohne zu berücksichtigen, ob das Ereignis vom Medizinprodukt verursacht wurde; das Vorgesagte gilt entsprechend für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die in einer Studie oder Leistungsbewertungsprüfung, für die eine Befreiung von der Genehmigungspflicht nach § 20 Absatz 1 Satz 2 des Medizinproduktegesetzes erteilt wurde, aufgetreten sind.
Adhärenz	Der Begriff Adhärenz definiert, wie gut sowohl Patient als auch Arzt einen gemeinsam entwickelten Behandlungsplan einhalten (engl. adherence = Wahrung, Festhalten, Befolgung).

Liste der Tabellen

Tabelle 1. Differentialdiagnose neuropathischer / ischämischer diabetischer Fuß 4

Tabelle 2. Klassifikation nach Wagner und Armstrong 5

Tabelle 3. Risikoklassifizierungssystem der International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF) für das Auftreten von Fußläsionen 5

Tabelle 4. Grundlegende Merkmale der Patienten. 17

Tabelle 5. AE in den unteren Extremitäten und SAE 21

Liste der Abbildungen

Abbildung 1. Entwicklung der Einlegesohle über drei Generationen. 8

Abbildung 2. Schematische Darstellung der Anzahl der Patienten in der klinischen Prüfung" „Intelligente" Sensor-ausgestattete Einlegesohle für Patienten mit diabetischer Neuropathie zur Prophylaxe von Fußgeschwüren (Ulkus) 16

Abbildung 3. Primärer Endpunkt, Studienergebnis und Interpretation des Temperaturalarms. 25

Abbildung 4. Alarm im Zusammenhang mit Gichtattacken und Ischämien..... 26

Abbildung 5. Gesamtadhärenz der Temperaturmessungen. 27

Abbildung 6. Bewertung der Lebensqualität (Quality of Life, QOL). 28

Zusammenfassung

Titel der klinischen Prüfung: „Intelligente“ Sensor-ausgestattete Schuhsohlenauflage für Patienten mit diabetischer Neuropathie zur Prophylaxe von Fußgeschwüren (Ulkus)

Einleitung: Unter dem Begriff „diabetisches Fußsyndrom“ werden Krankheitsbilder zusammengefasst, die bei unterschiedlicher Ätiologie und Pathomechanismen mit einer Schädigung der Fußintegrität einhergehen. Allen gemeinsam ist, dass Fußläsionen komplikationsbehaftet sind und bei verzögerter oder ineffektiver Behandlung die Amputation droht. Studien belegen, dass vor einem eintretenden Fußgeschwür die Temperaturen bis zu 5 Wochen vorher ansteigen und eine Entlastung der Füße die Amputationsrate um 60% reduziert.

Zweck der klinischen Prüfung: Das Ziel unseres Projektes umfasst neben der Entwicklung einer intelligenten, sensorbestückten Einlegesohle und einer Telematik-Einheit eine klinische Studie, bei der mithilfe einer Temperaturerfassung (morgendlich und abendlich) die frühzeitige Erfassung von beginnenden Fußgeschwüren sowie Temperatur-Abnahme bei loko-regionale Durchblutungsstörungen erfolgen soll.

Population für die klinische Prüfung: Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und schwerer sensomotorischer Polyneuropathie.

Verfahren der klinischen Prüfung: Zwei Mal täglich Temperaturmessung der Fußsohle mittels Sensoren in der Einlegesohle mit einem Abstand von mindestens 4h zwischen den täglichen Messungen. Die Messung erfolgt im Sitzen mit dem Tragen von Socken. Die Temperaturen werden erfasst, jeweils die ambiente Temperatur abgezogen und im Anschluss errechnet, ob eine Seitendifferenz von mehr als 1,5°C vorliegt. Dieser Algorithmus wird zum Auslösen eines Alarms genutzt. Der Patient wird benachrichtigt, wenn dies bei 3 aufeinander folgenden Messungen zutrifft. Die Aufforderung zur Entlassung und ggf. Vorstellung im Prüfzentrum erfolgt nach 3 auffälligen Messungen, entsprechend der vordefinierten Alarm-Stufe 4.

Ergebnisse der klinischen Prüfung: Insgesamt 286 Patienten wurden in die klinische Prüfung eingeschlossen, wobei 143 in beide Gruppen randomisiert wurden. Nach einer Schulung zur Prävention von Fußulzerationen für beide Gruppen erhielt die Interventionsgruppe ein Paar Einlegesohlen sowie ein Mobiltelefon, auf dem die

Studienanwendung als App programmiert war. Die Anwendung der App erlaubte neben der regelmäßigen Messung der plantaren Temperatur die Eingabe von Auffälligkeiten in einem Tagebuch (Mehrfachauswahl möglich) sowie die Aufnahme von Bildern der Füße über eine Bildschablone. Diese Informationen wurden unmittelbar zum Prüfzentrum hochgeladen. Als Ergebnisse der klinischen Prüfung wurden: 1. In sukzessiven Schritten die Einlegesohlen optimiert (stabile Bluetooth Übermittlung, Verkabelung in der Einlegesohle stabilisiert, Haltbarkeit Stoffüberzug etc.). 2. Eine anwenderfreundliche App zur Durchführung der Messung sowie Dokumentation des Fußstatus implementiert und sukzessive optimiert. 3. Eine Telematikstruktur (sog. IQ-Trial Server) aufgebaut, über die in Form eines Dashboards übersichtlich die Informationen der Patienten aufgezeichnet werden und dem betreuenden Prüfteam zur Verfügung gestellt wird. 4. Erfolgreich die Studienapp und Einlegesohle über einen Zeitraum von mehr als 3 Jahren in 80176 Einzelmessungen eingesetzt und nach einem vordefinierten Protokoll Alarmierungen ausgeführt. Vor jeder Alarmierung wurde die Validität der Daten durch einen Prüfarzt bestätigt. 5. Insgesamt 18271 Alarmierungen (Stufe 4) traten auf, wobei die Patienten zur Entlastung bei 75 Alarmierungen aufgefordert wurden. Insgesamt 5 Patienten erreichten den Endpunkt einer Ulkusbildung in der Kontrollgruppe, während in der Interventionsgruppe kein Ulkus entstand (log-rank, $p=0.014$). Als Ursachen für Alarmierungen wurden gefunden: 189 Episoden mit Ischämie, 24 Gichtattacken, 18 Episoden mit Entzündungen im Fußbereich. Bei der Analyse auf Adverse Events (AE) sowie Severe Adverse Events (SAE) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerungen: Aus den gesammelten Temperaturdaten der Patienten in der klinischen Prüfung wurde bei einigen Patienten eine wiederholt auffällige Temperatur bei einem oder mehreren Sensoren registriert. Die Intervention mit einer Entlastung der betroffenen Füße nach wiederholten auffälligen Temperaturwerten ging mit einer Reduktion der Ulkusentwicklung einher. Die Auswertung der Daten ergab zudem, dass weitere Diagnosen wie akute oder chronische Gicht, Durchblutungsstörungen (lokal, gesamter Fuß) sowie andere entzündliche Veränderungen (lokale Traumata, plantare Fibromatose etc.) frühzeitig diagnostiziert werden konnten, die oftmals durch die Patienten nicht bemerkt wurden. Somit ist eine telemedizinische Erfassung von plantaren Fußtemperaturänderungen für Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Geschwürbildung

bei Diabetes und Polyneuropathie durchführbar und erfolgreich in der Vermeidung von Folgeerkrankungen.

Datum des Prüfungsbeginns: 30.01.2018

Datum des regulären Endes: 02.07.2021 (Abmeldung bei BfArM und Ethikkommission)

Einleitung

Unter dem Begriff „diabetisches Fußsyndrom“ werden Krankheitsbilder zusammengefasst, die bei unterschiedlichen Ätiologien und Pathomechanismen mit einer Schädigung der Fußintegrität einhergehen. Allen gemeinsam ist, dass Fußläsionen komplikationsbehaftet sind und bei verzögerter oder ineffektiver Behandlung die Amputation droht. Zudem handelt es sich um ein dauerhaftes Leiden, da ein vermindertes Druck-/Temperatur-/Schmerzempfinden durch Verlust an Nervenfasern fortbesteht und Wiederholungsverletzungen regelhaft auftreten. Bei 7-10% der Deutschen liegt eine Diabetes-Erkrankung vor, unter den über 60-jährigen steigt der Anteil auf 20 bis 28% an. Die Tendenz der Diabeteskranken ist laut International Diabetes Federation (IDF) steigend. Während man in 2014 von weltweit 387 Millionen Diabetikern ausgeht, so schätzt die IDF, dass es in 2040 ca. 642 Millionen Diabetes-Patienten geben wird [1]. Die bedeutendste unerwünschte Komplikation des diabetischen Fußes sind Verletzungen (Ulzerationen) und Amputationen. Zwischen 2 und 10% der Diabetes-Patienten weisen eine Fußverletzung auf (Prävalenz). Betrachtet man alle Diabetes-Patienten, liegt die Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) bei 2-6%/Jahr [2,3]. Das Risiko steigt mit fehlendem Empfinden an den Füßen deutlich an und erreicht bei vorausgegangenen Ulzerationen eine Rezidivrate von bis zu 60%/Jahr. In Deutschland werden jährlich über 60.000 Amputationen durchgeführt, 70% aller Amputationen erfolgen aufgrund eines diabetischen Ulkus [4]. Das Entstehen einer Fußläsion im Rahmen eines diabetischen Fußsyndroms ist multifaktoriell bedingt. Neben Dauer, Verlauf, Güte der Blutzuckereinstellung des Diabetes und Alter des Patienten stellen eine sensomotorische Neuropathie und eine periphere arterielle Verschlusserkrankung die Hauptrisikofaktoren für diabetesassoziierte Ulzerationen dar. Der neuropathische Fuß ist gekennzeichnet durch warme, sehr trockene Haut mit Hyperkeratosen, Atrophie der kleinen Fußmuskeln sowie durch ein vermindertes bis aufgehobenes Schmerz- und Temperaturempfinden. Bei hoher plantarer Druckbelastung und falschem, nicht angepassten Schuhwerk können durch die gestörte Sensibilität kleine Läsionen entstehen, die sich im Verlauf infizieren. Eine zusätzlich bestehende Mikro- und Makroangiopathie mit Gewebeischämie und kapillären Zirkulationsstörungen leisten diesem Prozess Vorschub. In 50% der Fälle ist die Neuropathie als alleine Ursache für das Auftreten einer Ulzeration anzutreffen, nur in bis zu 15% liegt ausschließlich

eine periphere arterielle Durchblutungsstörung vor. Häufiger, mit 30-50%, liegt als Ursache eine Kombination aus Neuro- und Angiopathie vor [5]. Während die Neuropathie vorrangig eine Rolle bei der Entstehung einer Läsion spielt, ist die Angiopathie entscheidend für die Prognose der Erkrankung. Tabelle 1 zeigt klinische Unterschiede zwischen den beiden Schädigungsformen.

Tabelle 1. Differentialdiagnose neuropathischer / ischämischer diabetischer Fuß

Differentialdiagnose neuropathischer / ischämischer Fuß		
	neuropathisch	Ischämisch
Ulkuslokalisation	an druckexponierten Stellen: plantar, Fußrand und Zwischenzehenraum	akrale Nekrosen (Zehen und Ferse)
Haut	trocken, warm, Rhagaden, Hyperkeratosen, rosig, rissig	kalt, blass-livide
Gewebe	diskretes Ödem, bei Infektionen starkes Ödem	atrophisch
Fußpulse	Tastbar	schwach/aufgehoben
Zehen	Fehlstellung (Hammer-und Krallenzehen)	-
Nägel	eingewachsene Nägel, subunguale Blutung, Mykose	deformiert, verdickt
Sensorik	Schmerz-, Druck, Vibrations-und Temperaturempfindung eingeschränkt oder aufgehoben.	Schmerzen bei Belastung, erst später in Ruhe

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Ulzeration sind:

- Adipositas 2° (BMI ≥ 35)
- Arthropathien (Hüfte/Knie/oberes Sprunggelenk) oder Gelenkimplantate mit Funktionsbeeinträchtigung/Kontraktur, Barfußlaufen
- Eingeschränkte Gelenkmobilität z.B. durch Fußdeformitäten
- (erhebliche) Visuseinschränkung
- Hornhautschwielen
- Immunsuppression einschließlich Glukokortikoide
- Mangelnde/falsche Fußpflege
- Motorische Funktionseinschränkung/Parese eines oder beider Beine
- Psychosoziale Faktoren
- Suchtkrankheiten (z.B. Rauchen, Alkoholismus)
- Ungeeignetes Schuhwerk
- Vorangegangene Amputationen

Zur Risikoeinschätzung ist eine regelmäßige klinische Untersuchung der Beine und Füße notwendig. Dabei ist das Augenmerk insbesondere auf die Beurteilung des Hautstatus sowie die Erfassung des peripheren Pulsstatus, der Berührungssensibilität

mittels eines 10 g Monofilaments und des Vibrationsempfindens mit dem Stimmgabeltest nach Rydell und Seiffer zu richten. Die Klassifikation nach Wagner und Armstrong ermöglicht die Einteilung der Fußläsionen entsprechend der Tiefe der Läsion (Grad 1-5) und begünstigenden Faktoren (A-D) in Schwergrade (Tabelle 2).

Tabelle 2. Klassifikation nach Wagner und Armstrong [6]

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
A	Risikofuß ohne Läsion	Oberflächliche Wunde	Wunde reicht bis zur Sehne oder Kapsel	Wunde reicht bis Knochen oder Gelenk	Nekrose von Teilen des Fußes	Nekrose des gesamten Fußes
B	mit Infektion (häufigste Erreger: Staphylokokken, Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa, oft Mischinfektionen)					
C	mit Ischämie					
D	mit Infektionen und Ischämie					

Die *„International Working Group on the Diabetic Foot"* (IWGDF) [7] hat ein Risikoklassifizierungssystem für die Entstehung einer Ulzeration in Abhängigkeit verschiedener Risikofaktoren veröffentlicht (Tabelle 3). Dementsprechend werden die Betroffenen in vier Risikogruppen eingeteilt. Am höchsten ist das Risiko bei einer positiven Ulkusanamnese. Waaijmann et al. zeigten 2014 in ihrer Studie, dass die Inzidenz für das erneute Auftreten einer Ulzeration bei 42% in den ersten 18 Monaten nach Abheilung einer früheren Läsion liegt [8]. In einer weiteren Studie von Peters et al. (2007) lag diese sogar bei 62% [9]. Demnach sind insbesondere unerkannte wiederholte Traumata, sowie kleine Läsionen für den Wiedereintritt eines Ulkus verantwortlich.

Tabelle 3. Risikoklassifizierungssystem der International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF) für das Auftreten von Fußläsionen [7]

Risiko-Kategorie	Befunde	Risikoeinstufung	Präventive Fußuntersuchungen
0	Keine sensorische Neuropathie	Niedriges Risiko	1 x jährlich
1	Sensorische Neuropathie	Erhöhtes Risiko	1 x alle 6 Monate
2	Sensorische Neuropathie und Zeichen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder Fußdeformitäten	Erhöhtes Risiko	1x alle 3 Monate
3	Früheres Ulkus	Hohes Risiko	1 x alle 1 -3 Monate

Das vorliegende Prüfprodukt stellt eine „intelligente“ Einlegesohle dar. Diese ermöglicht es, konventionelle Schuhe mit sensorischen Fähigkeiten zur Druck- und Temperaturmessung auszustatten. Die „intelligente“ Einlegesohle ist dazu mit mehreren Temperatur- und Drucksensoren ausgestattet. Sie soll bei Diabetikern mit Nervenstörungen zum Einsatz kommen. Die Einlegesohle wird mit einer kleinen Elektronikeinheit verbunden, die außen am Schuh getragen wird. Diese erfasst die Sensordaten und übermittelt diese via Bluetooth Low Energy (neueste, energiesparende Bluetooth Technik) an ein Smartphone oder Tablet. Die daraus generierten Informationen sollen dem Träger der Einlage frühzeitig beginnende Entzündungen in seinen Füßen anzeigen und Hinweise zu Präventionsmaßnahmen geben (Fußentlastung).

Die der intelligenten Einlegesohle zugrundeliegende Temperatursensorik wurde im Rahmen eines ZIM Förderprojekts seit 2012 speziell für diese Anwendung in einem Konsortium bestehend aus der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg und zwei Industrieunternehmen (Thorsis, Medixmind) entwickelt. Hauchdünne Druck- und Temperatursensoren bilden zusammen mit der Auswerteelektronik ein High-Tech Produkt mit hohem Neuheitsgrad im Anwendungsbereich.

Die Firma Thorsis Technologies GmbH stellt die Sohlenauflage und die Elektronik her, eine Datenbank (pseudonymisiertes Datenhosting sowie Weiterleitung der Daten an die Universitätsklinik Magdeburg) erfolgt durch die Medixmind GmbH. Die Sohlenauflagen sind bislang nicht als Medizinprodukt zertifiziert. Gleiches gilt für die mobile App. Ein auf das Konformitätsbewertungsverfahren gerichtete Anmeldung der Sohlenauflage nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) [10] zur Zertifizierung der Sohlenauflage als Medizinprodukt Klasse I ist geplant. Es handelt sich um ein Medizinprodukt, das keine Vitalfunktion misst und auch keine Diagnosen stellt. Eine Kontrolle von vitalen physiologischen Parametern wird durch die intelligente Sohlenauflage nicht beeinflusst. Die benutzte Software der App wird ebenfalls der Risikoklasse I zugerechnet. Eine genaue Darstellung der App-Funktionen (Bedienung, Informationsbaum, Photodokumentation) ist im Anhang dargestellt.

Prüfprodukt und Prüfverfahren

Beschreibung des Prüfproduktes

Die „intelligente Einlegesohle“ mit integrierten Temperatur- und Drucksensoren ist durch eine Patent- und Gebrauchsmusteranmeldung der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg geschützt. In die „Intelligente Einlegesohle“ sind zehn Druck- und Temperatursensoren (3 flächige Drucksensoren, 6 flächige Temperatursensoren sowie 1 Temperatursensor auf der Verarbeitungseinheit) eingearbeitet. Die Drucksensoren sind vom Typ TTForce A01 von der Firma Thorsis Technologies. Der Messbereich des Sensors liegt zwischen 0 und 50 N/cm2. Der Durchmesser der Sensorfläche beträgt 10mm. Die flächigen Temperatursensoren sind vom Typ NTC 805 von der Firma Tyco Electronics. Der Messbereich des Sensors liegt zwischen -55°C und 125°C. Der Durchmesser der Sensorfläche beträgt 10mm.

Änderungen des Medizinproduktes

Im Rahmen der Durchführung sind nach Nutzung der sensorbestückten Einlegesohle im Interventions-Arm der klinischen Prüfung wiederholt Sensordefekte bzw. Probleme mit der Elektronik aufgetreten. Die angezeigten Sensordaten lagen nicht mehr innerhalb der plausiblen Werte und eine eingehende Fehler-Analyse durch die Herstellerfirma Thorsis ergab, dass durch die weiche Bettung der initial verwendeten Einlegesohlen hohe Scherkräfte auftreten, die einen Defekt der Einlegesohle begünstigen.

Um dieser Herausforderung von hohen Scherkräften zu begegnen und gleichzeitig eine längere Haltbarkeit der Einlegesohle zu erreichen, wurden die Einlegesohlen grundlegend überarbeitet/weiterentwickelt (Abbildung 1). Das grundlegende Messprinzip und die Funktionsweise der sensorbestückten intelligenten Einlegesohle bleiben dabei unverändert bestehen.

erste Generation 2018 zweite Generation 2019 dritte Generation 2020

Abbildung 1. Entwicklung der Einlegesohle über drei Generationen. Die Einlegesohle misst die plantare Fußtemperatur über eingebettete Sensoren. Ein Mobilfunkgerät kommuniziert mit der Einlegesohle via Bluetooth Verbindung und empfängt Messergebnisse

Klinischer Prüfplan(CIP)

a) Ziele der klinischen Prüfung: Ziel der klinischen Prüfung war es, anhand der Temperaturmessungen festzustellen, ob unter täglicher Temperaturmessung ein Ulkus bei Patienten mit nahezu vollständiger Empfindungslosigkeit in den Füßen durchführbar ist. Die durch die Testung registrierte Druck- und Temperatur-Daten wurden elektronisch dokumentiert und auf den Server IQ-Trial des Universitätsklinikums Magdeburg gespeichert. Die Drucksensoren wurden primär zur Validierung der Temperaturwerte benutzt. bzw. zur Erkennung des richtigen Tragens der Einlegesohle. Die Formatierung der Daten erfolgte mittels einer für diese klinische Prüfung aufgesetzten Auswerte- und Darstellungssoftware, welche im Rahmen der klinischen Prüfung optimiert wurde.

b) Design der klinischen Prüfung, einschließlich Typ der klinischen Prüfung, Endpunkte der klinischen Prüfung und der Kontrollgruppe

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte offene zweiarmige Studie. Um am Ende der klinischen Prüfung die Hypothese zu beantworten, dass mit Hilfe der intelligenten Einlegesohle die Rate der Ulkusentstehung signifikant verringert werden kann, sollte von Beginn an bei den Patienten ein hohes Risiko bestehen, ein Ulkus zu entwickeln. 351 Diabetes-Patienten der Risikoklasse 2 oder 3 (Tabelle 3) wurden gescreent, 286 wurden eingeschlossen und randomisiert. In Gruppe 1 wurden 143 Patienten über prophylaktische Maßnahmen (best supportive care, Pflegemaßnahmen) durch eine 30-minütige Schulung aufgeklärt, eine weitere Intervention wurde nicht durchgeführt. In Gruppe 2 wurden ebenso 143 Patienten randomisiert und mit jedem Teilnehmer in gleicher Weise eine Schulung zum best supportive care/Pflegemaßnahmen durchgeführt und zusätzlich ein Paar Hausschuhe

mit eingebauter intelligenter Einlegesohle sowie ein Mobilfunktelefon ausgehändigt, die 2 Mal am Tag (morgens und abends) für 3-5 Minuten getragen werden sollen. Über diese Zeiträume wurden die Fußtemperaturen an verschiedenen Positionen erfasst und über das im Rahmen der klinischen Prüfung zur Verfügung gestellte Mobiltelefon und die eingebaute App verarbeitet. Die Daten wurden ausgewertet hinsichtlich Änderungen der Temperatur über die Zeit und an verschiedenen plantaren Regionen an beiden Füßen. Kam es zu einem Temperaturunterschied (von mehr als 1,5°C) in 3 aufeinander folgenden Messungen und über im Vorfeld definierte Zeiten, wurde diese Information an die Patienten und die Prüfärzte weitergeleitet. Eine Empfehlung zur Entlastung des Fußes, Fußinspektion und Rücksprache mit den Prüfärzten bzw. dem Prüfteam wurde dann initiiert. Die Beschränkung auf Patienten der Risikoklassen 2 bzw. 3 beinhaltete ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ulzerationen, welches den Nachweis der Wirksamkeit im Rahmen einer klinischen Prüfung ermöglichen sollte. Laut der Studien von Waaijmann et al. sowie Peters et al. [8,9] liegt die Wahrscheinlichkeit einer Geschwür-Rekurrenz bei Patienten der Risikoklasse 3 bei 42-61%/Jahr, bei der Risikoklasse 2 liegt die Wahrscheinlichkeit einer Geschwürbildung bei ca. 15%/Jahr. Armstrong et al., (2007) [11] beobachteten in Ihrer Studie mit einem 18-monatigen Follow-up eine deutlich kleinere Ereignisrate von 12,2% in der konventionell behandelten Therapiegruppe (mit der überwiegenden Mehrzahl der Patienten aus Risikoklasse 2), und nur 4.7% in der Patientengruppe mit Temperaturüberwachung, was einer hazard ratio von 2,7 bzw. einer adjustierten hazard ratio von 2,9 entspricht. Das Studiendesign orientierte sich an dem Design der o.g. Studie von Armstrong et al. (2007), da sich die angewandte Methodik als effektive Ulkusprophylaxe herausgestellt hatte. Um sicherzustellen, dass die Ulkusprophylaxe ausschließlich durch die Intervention mit der intelligenten Einlegesohle und App hervorgerufen wurde, erhielten die Patienten beider Gruppen eine ausführliche Einweisung zur täglichen Inspektion und Pflege ihrer Füße

c) Ethische Erwägungen

Vor Beginn der klinischen Testung wurde eine schriftliche Einwilligung der Patienten nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch eingeholt. Das Aufklärungsgespräch informierte die Patienten über den Ablauf und die Ziele der Testung.

d) Qualitätssicherung der Daten

Vor Beginn der klinischen Testung wurde eine klinische Untersuchung der Patienten zur Bestätigung eines guten Allgemeinzustands durchgeführt. Dazu gehörten die Dokumentation von Körpergewicht, Größe, Alter, Geschlecht, Blutdruckwerten, Pulsstatus der unteren Extremitäten, Lungen-/Herz-Auskultation und Herzfrequenzkontrolle.

Außerdem wurden die Füße zum Ausschluss neu aufgetretener Läsionen oder einer beginnenden Infektion inspiziert. Die klinische Untersuchung wurde um eine einmalige orientierende neurologische Untersuchung zur Beurteilung des Neuropathie-Schweregrades ergänzt. Dabei erfolgte entsprechend der Versorgungsleitlinien die Bestimmung des Vibrationsempfindens nach Rydel/Seiffer durch eine graduierte 128 Hz Stimmgabel, die Beurteilung der Sensibilität an den Füßen mittels eines 10 g Semmes-Weinstein-Monofilaments, des Temperaturempfindens (Warm-Kalt-Diskrimination) durch ein TipTherm-Instrument sowie des Achillessehenreflexes mittels Reflexhammer.

Um eine schwerwiegende makroangiopathische Erkrankung der unteren Extremitäten auszuschließen, führten wir neben der Beurteilung des peripheren Pulsstatus eine beidseitige Bestimmung des Ancle-Brachial-Indexes (ABI) der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior durch. Anschließend wurde mittels einer Optris Infrarot Camera von jedem Patienten eine Infrarotaufnahme erstellt.

e) Population der Prüfungsteilnehmer für die klinische Prüfung, mit Einschluss- und Ausschlusskriterien und Stichprobengröße

Zur Durchführung der klinischen Testung wurden insgesamt 286 Patienten mit Diabetes und Polyneuropathie eingeschlossen. Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien

- Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2
- Alter zwischen 18 und 85 Jahren

- Sensomotorische periphere diabetische Polyneuropathie (Vibrationsempfinden mittels graduierter Stimmgabel nach Rydel/Seiffer ≤ 4/8)
- Fehlende neuropathische Ulzerationen im Fußbereich in der Anamnese (Risikogruppe 2) oder abgeheilte neuropathische Ulzerationen im Fußbereich in der Anamnese (Risikogruppe 3)
- Guter Allgemeinzustand
- Einwilligungsfähigkeit
- Schriftliches Einverständnis nach Aufklärung
- Umgang mit Mobiltelefon und App nach Einweisung möglich

Ausschlusskriterien

- Bestehende Fußulzerationen zu Beginn der klinischen Prüfung
- Makroangiopathie der unteren Extremitäten (ABI < 0,5)
- Risikogruppe 0-1 entsprechend des Klassifikationssystems zur Schuhversorgung und Risikoeinschätzung beim diabetischen Fußsyndrom [5]
- Herzinsuffizienz St. III/IV nach NYHA
- Aktive Tumorerkrankung
- Körperliche Deformitäten (Amputationen, Fuß-, Bein-, Wirbelsäulendeformitäten mit Auswirkungen auf den Gang)
- Visuseinschränkung, sodass die Nutzung einer App mittels eines Tablets nicht durchgeführt werden kann
- Myokardinfarkt vor ≤ 12 Wochen
- Schwangerschaft
- Jeder andere Grund, der nach Meinung des Hauptprüfers eine Teilnahme ausschließt.

f) Behandlung und Zuordnung der Behandlung: Die Dauer der Aufklärung/ Befragung und Untersuchung wurde pro Patient auf ca. 90 Minuten angesetzt. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden mit den Ein- und Ausschlusskriterien verglichen. Danach wurden die Patienten entweder zur klinischen Prüfung zugelassen („Registrierung“) oder abgelehnt („Ausschluss“).

Die für diese klinische Prüfung in Frage kommenden Patienten wurden nach dem RITA-Programm randomisiert, bei dem Geschlecht, Alter, Grad der Polyneuropathie sowie die Risiko-Klassen eingegeben und anschließend 1 zu 1 randomisiert wurden.

Die beiden Gruppen (Kontroll- und Interventionsgruppe) erhielten eine umfassende Schulung (siehe Anhang). Die Schulung umfasste die Aufklärung über das diabetische Fußsyndrom und dessen Komplikationen sowie die ursächlichen Pathologien. Zudem wurden detaillierte Hilfestellungen und Empfehlungen für den Alltag gegeben. Die Patienten wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, einen Arzt aufzusuchen und das Prüfzentrum zu kontaktieren, sobald sie ein Geschwür oder eine Vorstufe eines Geschwürs entdeckt wurden.

g) die Begleitmedikationen/Begleitbehandlungen: Die bisherige medikamentöse sowie lokale prophylaktische (z.B. Diabetes-Schutzschuh) Therapie bei Patienten mit sensomotorischer Neuropathie wurde während der klinischen Prüfung fortgeführt.

h) die Dauer der Nachuntersuchungen: Die erwartete Gesamtdauer der klinischen Prüfung wurde initial auf 36 Monate geschätzt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte vor allem mittels eines Informationsflyers über diabetische Schwerpunktpraxen in Magdeburg sowie über Annoncen in lokalen Zeitungen (Volksstimme, Magdeburg kompakt). Aufgrund der Vielzahl an Ein- und Ausschlusskriterien verlängerte sich der Rekrutierungszeitraum auf insgesamt 24 Monate (letzter Patient eingeschlossen am 31.01.2020). Die Gesamtdauer der klinischen Prüfung lag letztendlich bei 41 Monaten. Hierdurch verkürzte sich die Messdauer bzw. Überwachungszeit der zuletzt eingeschlossenen Patienten deutlich.

i) das statistische Design, die statistische Analyse und Begründungen:

1) Hypothese der klinischen Prüfung oder Kriterien für Annahme/Zurückweisung: Durch die Intervention mittels täglicher plantarer Fußtemperaturmessung ist bei frühzeitiger Interpretation und Entlastung der Füße bei Auffälligkeiten (Temperaturanstieg von mehr als 1,5°C) eine Geschwürbildung in der Mehrzahl der Patienten mit Diabetes und schwerer Polyneuropathie vermeidbar.

2) Berechnung der Stichprobengröße: Waaijmann et al. [8] und Peters et al. [9] berichten über jährliche Ulzerationsraten von 42-61% für die **Risikoklasse 3** und **15% für die Risikoklasse 2**. Bezogen auf eine zweijährige Laufzeit ergäbe das bei

Annahme eines über die Zeit konstanten Risikos eine Ulzerationsrate von etwa 75% in Risikoklasse 3 bzw. 27.7% in Risikoklasse 2. In der Studie von Armstrong et al. (2007) [11] lagen die Raten bei einem 18-monatigen Follow-up nur bei 12,2% in der Kontrollgruppe und 4.7% in der Temperatur-überwachten Gruppe, wobei die überwiegende Mehrzahl der Patienten zur **Risikoklasse 2** gehörte. Umgerechnet auf eine zweijährige Laufzeit entspräche das einer Ulzerationsrate von 15,9% in der Kontrollgruppe und 6,2% in der Temperatur-überwachten Gruppe. Für die vorliegende klinische Prüfung wurde daher eine Ulzerationsrate über zwei Jahre von 20% als vorsichtige Schätzung für den Kontrollarm angenommen. Für den Behandlungseffekt wurden der Mittelwert aus der unadjustieren hazard ratio von 2,7 und der im Artikel von Armstrong et al. (2007) berichteten adjustierten hazard ratio von 2.9 (also 2.8) verwendet. Weitere Annahmen für die Fallzahlplanung für den angestrebten Vergleich der Ereigniszeiten aus beiden Therapiearmen (hier geplant mittels Logrank-Test) waren die Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (zweiseitig), eine Power von 80%, eine Beobachtungsdauer von zwei Jahren je Patient und eine jährliche Drop-out-Rate von 10%. Damit ergab sich mittels der Software nQuery + nTerim 4.0 (Statistical Solutions Ltd., 2015) eine erforderliche Fallzahl von 147 je Therapiearm, was auf 150 Patienten je Therapiearm (300 Patienten insgesamt) aufgerundet wurde.

3) Verfahren der statistischen Analyse.

Deskriptive Statistiken für kategoriale Variablen wurden in n (%) angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Zum Vergleich zweier Studiengruppen wurden bivariate Analysen durchgeführt, die aus Chi-Quadrat-Tests mit Stetigkeitskorrektur oder exakten Tests nach Fisher für kategoriale Variablen und t-Tests für unabhängige Stichproben oder Mann-Whitney-U-Tests für kontinuierliche Variablen bestanden. Als Schwellenwert für die Signifikanz wurde für alle Vergleiche ein Alpha von 5 % festgelegt.

Die Überlebensanalyse des Auftretens von Geschwüren wurde zwischen zwei Gruppen in der Intention-to-Treat-Population anhand von Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests sowie anhand der Beobachtungstage der Patienten und der Zeit bis zum Auftreten von Fußgeschwüren ausgewertet. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde verwendet, um die Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten von Geschwüren zwischen den Gruppen unter Berücksichtigung des relativen Risikos von

Konvariaten wie Alter, Art und Dauer der Diabetis, BMI, Fußrisikogruppe und Schweregrad der Neuropathie zu bewerten. Patienten, die sich während der Nachbeobachtungszeit zurückzogen und Fußgeschwüre entwickelten, wurden zum letzten bekannten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Die Hazard Ratio (HR) und das 95%-Konfidenzintervall (95% CI) für die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden berechnet.

Ergebnisse

Datum des Beginns der klinischen Prüfung:

Die klinische Prüfung wurde am 30.01.2018 begonnen.

Datum des Prüfungsabschlusses/ der Unterbrechung der klinischen Prüfung:

Die klinische Prüfung musste am 06.03.2018 aufgrund zunehmender technischer Probleme bei der Messung vorübergehend pausiert werden. Bis zu diesem Zeitraum traten bei keinem Patienten Fußgeschwüre oder schwerwiegende Ereignisse auf. Nach Optimierung der Studienmaterialien konnte die Prüfung am 01.07.2018 wiederaufgenommen werden.

Nach Erreichen von insgesamt 168.843 Beobachtungstagen für beide Studienarme wurde die klinische Prüfung am 02.07.2021 zur Durchführung der Auswertung beendet.

Verfügbarkeit von Prüfungsteilnehmern, Anzahl gescreenter, randomisierter und behandelter Patienten

Gescreent: 351

Screening Failure: 65 (Einschlusskriterien nicht erfüllt oder es lag mindestens ein Ausschlusskriterium vor).

Randomisiert und behandelt: 286, davon 143 in jeweils die Kontrollgruppe und die Interventionsgruppe. Es gab 16 Patienten, die vor der Schulung aufgrund verschiedener Gründe aus der Studie herausgenommen wurden (Abbildung 2).

270 Patienten nahmen an der Standardschulung zur Fußpflege teil und wurden am Ende in die Intention-to-Treat-Analyse aufgenommen.

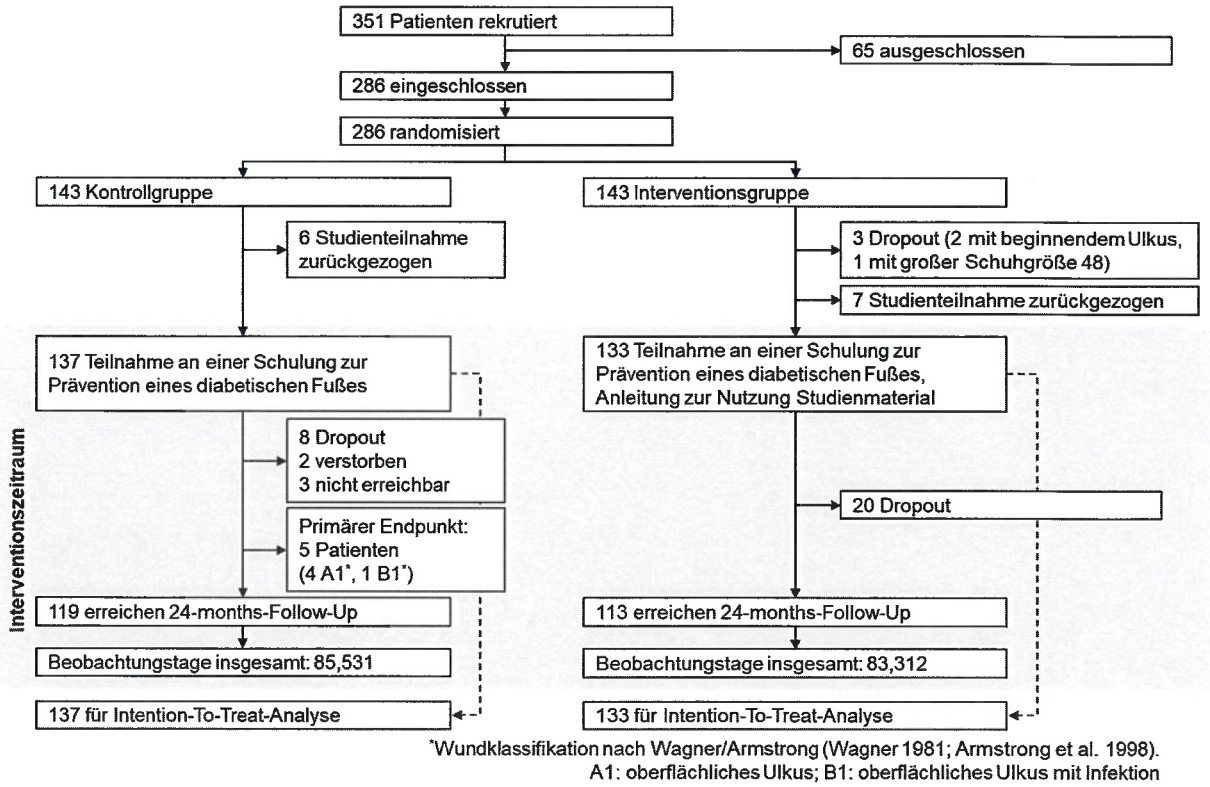


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Anzahl der Patienten in der klinischen Prüfung" „Intelligente" Sensor-ausgestattete Einlegesohle für Patienten mit diabetischer Neuropathie zur Prophylaxe von Fußgeschwüren (Ulkus)

Verfügbarkeit von Prüfprodukten

Die Prüfprodukte wurden vom Hersteller ausreichend in verschiedenen Größen zur Verfügung gestellt und wurden im Prüfzentrum gelagert.

Demographischen Angaben zu den Prüfungsteilnehmern und sonstige relevante Merkmale zum Ausgangszeitpunkt

Insgesamt wurden 270 Patienten in der klinischen Prüfung und Auswertung erfasst, davon 67,6% Männer und 32,3% Frauen in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe waren 67% Männer und 32,1% Frauen. Die Tabelle 4 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag bei 65,6 Jahren (±8,5 SD) in der Kontrollgruppe sowie bei 65,1 Jahren (± 9,0 SD) in Interventionsgruppe.

Tabelle 4. Grundlegende Merkmale der Patienten. Die Daten sind als Absolutzahlen n oder in Prozent angegeben (%), mit Mittelwerten und Standardabweichung (SD). Der WHO-5-Wohlfühl-Index reicht von 0 bis 25; ein niedrigerer Wert entspricht einer stärkeren Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit.

Gruppe	Kontroll (n=137)	Intervention (n=133)	P-Wert
Alter, Jahre	65.6 (8.6)	65.2 (9.1)	0.65
Geschlecht			1.00
Weiblich	44 (32.1%)	43 (32.3%)	
Männlich	93 (67.9%)	90 (67.7%)	
Typ des Diabetes			0.87
Type 1	22 (16.1%)	24 (18.0%)	
Type 2	114 (83.2%)	108 (81.2%)	
Type 3	1 (0.7%)	1 (0.8%)	
Dauer des Diabetes [Jahre]†	16.4 (11.7)	16.6 (11.9)	0.96
Rasse			0.49
Caucasian	137 (100.0%)	132 (99.2%)	
Hispanic	0	1 (0.8%)	
Große, m	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	0.33
Gewicht, kg	93.2 (20.1)	93.5 (20.4)	1.00
Body-mass index, kg/m^2	30.9 (5.8)	30.7 (6.3)	0.45
Schuhgröße (EU Standard)	41.5 (2.4)	41.7 (2.5)	0.58
Beschwerdefreie Gehstrecke, m			0.11
>1000	105 (76.6%)	117 (88.0%)	
500—1000	17 (12.4%)	8 (6.0%)	
200—500	12 (8.8%)	6 (4.5%)	
<200	3 (2.2%)	2 (1.5%)	
Häufigkeit der Fußinspektion			0.66
täglich	55 (40.1%)	53 (39.8%)	
3Mal/Woche	33 (24.1%)	34 (25.6%)	
1Mal/ Woche	30 (21.9%)	21 (15.8%)	
monatllich	5 (3.6%)	6 (4.5%)	
Selten	14 (10.2%)	19 (14.3%)	
WHO-5 Well-being index (0—25)	17.6 (4.9)	18.2 (4.5)	0.34
Eingeschränkt (0—13)	22 (16.1%)	18 (13.5%)	
Neuropathie Symptom Score (NSS)			0.68
keine (0—2)	19 (13.9%)	18 (13.5%)	
leichte (3—4)	7 (5.1%)	8 (6.0%)	
mäßige (5—6)	27 (19.7%)	27 (20.3%)	
schwere (7—10)	84 (61.3%)	80 (60.2%)	
Neuropathie Defizit Score (NDS)			0.90
keine (0—2)	22 (16.1%)	19 (14.3%)	
leichte (3—5)	40 (29.2%)	37 (27.8%)	
mäßige (6—8)	62 (45.3%)	66 (49.6%)	
schwere (9—10)	13 (9.5%)	11 (8.3%)	
Vibrationsempfinden, rechter Fuß			0.50
mäßige (3—4)	135 (98.5%)	133 (100.0%)	

schwere(0–2)	2 (1.5%)	0	
Vibrationsempfinden, linker Fuß			0.50
mäßige (3–4)	135 (98.5%)	133 (100.0%)	
schwere (0–2)	2 (1.5%)	0	
10g Monofilament, rechter Fuß‡			1.00
schwach	96 (77.4%)	96 (77.4%)	
fehlend	28 (22.6%)	28 (22.6%)	
10g Monofilament, rechter Fuß‡			0.88
schwach	98 (78.4%)	96 (76.8%)	
fehlend	27 (21.6%)	29 (23.2%)	
Dorsalis pedis Puls, rechter Fuß			0.60
stark	89 (65.0%)	93 (69.9%)	
schwach	36 (26.2%)	28 (21.1%)	
fehlend	12 (8.8%)	12 (9.0%)	
Dorsalis pedis Puls, rechter Fuß			0.75
stark	92 (67.1%)	95 (71.4%)	
schwach	32 (23.4%)	27 (20.3%)	
fehlend	13 (9.5%)	11 (8.3%)	
Ankle brachial index, rechter Fuß			0.92
≥1,3	7 (5.1%)	9 (6.8%)	
>0,9	117 (85.4%)	112 (84.2%)	
≤0,9–0,75	10 (7.3%)	10 (7.5%)	
≤0,75–0,5	3 (2.2%)	2 (1.5%)	
Ankle brachial index, linker Fuß			0.53
≥1,3	6 (4.4%)	7 (5.2%)	
>0,9	120 (87.6%)	115 (86.5%)	
≤0,9–0,75	10 (7.3%)	7 (5.3%)	
≤0,75–0,5	1 (0.7%)	4 (3.0%)	
Klassifizierung geheiltes Fußgeschwür¶			0.78
keine	128 (93.4%)	126 (94.7%)	
A0	1 (0.7%)	0	
A1	1 (0.7%)	3 (2.3%)	
A2	1 (0.7%)	1 (0.7%)	
A3	1 (0.7%)	0	
Nicht eingestuft	5 (3.8%)	3 (2.3%)	
Einstufung des Fußrisikos			0.83
Risikogruppe 2	129 (94.2%)	127 (95.5%)	
Risikogruppe 3	8 (5.8%)	6 (4.5%)	

†118 Patienten mit Daten in der Kontrollgruppe; 120 Patienten mit Daten in der Interventionsgruppe. ‡124 Patienten mit Daten in der Kontrollgruppe; 124 Patienten mit Daten in der Interventionsgruppe. §125 Patienten mit Daten in der Kontrollgruppe; 125 Patienten mit Daten in der Interventionsgruppe. ¶Klassifizierung der Wunden nach Wagner/Armstrong (Wagner 1981; Armstrong et al. 1998).

Angaben zur Einhaltung des CIP

Der Prüfplan wurde aufgrund der verzögerten Rekrutierung der Patienten angepasst: Es erfolgte keine Zensierung der Patienten nach 24 Monaten Beobachtungszeit. Zudem wurde aufgrund technischer Probleme eine Unterbrechung der Messungen über den Zeitraum vom 06.03.2018 bis 01.07.2018 vorgenommen. In diesem Zeitraum traten in beiden Gruppen keine Ulzera auf. Im Verlauf der klinischen Prüfung war eine Optimierung der Einlegesohlen aufgrund von Sensordefekten und brüchigen Kabelverbindungen bei eingetretenen Scherkräften erforderlich. Die Einlegesohle wurde zwei Mal weiterentwickelt. Die Zahl und Positionierung der Temperatursensoren wurde in allen Versionen beibehalten.

Eine Analyse mit Begründung und Rechtfertigung, die folgendes umfasst:

1) Alle im CIP vorgesehenen Analysen der klinischen Leistungsfähigkeit, der Wirksamkeit oder der Sicherheit.

Damit die Messungen bei allen Patienten in vergleichbaren Belastungssituationen durchgeführt werden, sollen die Patienten die Messung möglichst in Ruhe und im Sitzen durchführen.

Die klinische Prüfung lieferte nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus technologischer Sicht wertvolle Informationen. Bereits im Ergebnis der ersten 6 Monate zeigt sich, dass die Lebensdauer der in die Sohle integrierten Temperatursensoren im Alltagsgebrauch stark eingeschränkt ist. Durch die hohe Integrationsdichte der Einlegesohlen, bei denen Elektronik, Sensorik und Sohlenkorpus untrennbar zu einer Einheit verbunden sind, ist eine Reparatur beschädigter Sohlen sowie das Recycling einzelner Komponenten nicht möglich. Defekte Sohlen können somit nur vollständig ersetzt werden, was mit hohen Kosten und Ressourcenaufwand verbunden ist. Zudem werden Fehlmessungen durch Ausfall der Elektronik in Kauf genommen, die eine sinnvolle Interpretation der Daten verhindern. Um die aufgeführten Probleme zu adressieren, wurde die neue Einlegesohlen entwickelt, die modular aufgebaut ist: Die bisherige Einlegesohle wurde dabei durch eine sensorbestückte Sohleneinlage ersetzt, die auf eine bestehende Einlegesohle aufgelegt und mit einem doppelseitigen Klebeband fixiert wurde. Die bisher in die Sohle integrierte Elektronikbaugruppe wird in einem externen Gehäuse

untergebracht und seitlich am Schuh fixiert. Damit der Patient/ Anwender die Möglichkeit hat, diese bei Bedarf (z. B. Ladevorgang) abzunehmen.

Sohlenauflage und Elektronik werden mittels einer steckbaren Kabelverbindung miteinander verbunden. Der Patient erhielt dies betriebsbereit und fertig eingerichtet vom Prüfzentrum im Rahmen der Schulung. Bei der Schulung wurde die Handhabung und Funktionsweise erklärt, so dass der Patient eigenständig diese Steckverbindung trennen bzw. schließen konnte.

2) Eine Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Wirkung des Produkts sowie eine Diskussion des Schwergrades, erforderlicher Behandlungen, des Ausganges sowie eine Einschätzung des Hauptprüfers hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs mit dem Prüfprodukt oder dem Verfahren

Während des gesamten Verlaufs traten sowohl in Kontrolle- als auch in der Interventionsgruppe AEs auf, die jedoch in keinem Fall einen unmittelbaren Bezug zu dem Prüfprodukt (Einlegesohle) hatten. Die Zusammenfassung der AEs uns SAEs ist tabellarisch aufgeführt (Tabelle 5). Insgesamt wurden bei 36 Patienten in der Kontrollgruppe und 49 Patienten in der Interventionsgruppe unerwünschte Ereignisse erfasst.

Einen kausalen Zusammenhang zur Benutzung der Einlegesohle waren bei diesen Ereignissen nicht gegeben.

Fünf Patienten aus der Kontrollgruppe wurden wegen einem SAE aus der Studie ausgeschlossen (Erreichen des primären Endpunkt Ulkus).

Tabelle 5. AE in den unteren Extremitäten und SAE

Arm	Kontroll	Intervention	P-Wert
Unerwünschte Ereignisse (AEs)	(n = 36)	(n = 49)	0.86
Arthrose	2	5	
Charcot-Arthropathie	1	0	
Gichtanfall	5	10	
Panaritium	0	1	
Schmerzen im unteren Rücken, in der Hüfte, im Knie oder in den Füßen	3	4	
Plantare Fibromatose	0	1	
Akutes Trauma/Verletzungen an Knie, Fuß, Knöchel, Zehen	22	24	
pAVK	3	4	
Schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs)	(n = 29)	(n = 33)	0.59
Tod	2	0	
Krankenhauseinweisung	25	30	
Intervention erforderlich	1	2	
Dauerhafte Behinderung	1	1	
Ursachen von SAEs			0.31
Kardiovaskuläre Erkrankungen	6	9	
Vorhofflimmern	2	0	
Koronararterien-Bypass	2	1	
Herzkatheterisierung	0	1	
Hypertensiver Notfall	1	4	
Akutes Koronarsyndrom	1	2	
Schrittmacher-Implantation:	0	1	
Stürze:	0	4	
mit Frakturen	0	1	
mit Verletzung	0	3	
Infektionen	2	3	
Operationen	5	4	
Sonstiges	16	13	
Koprostase	1	0	
Glykämische Störung	2	2	
Schlaganfall	1	0	
Nephrolithiasis	0	1	
Malignität	2	5	
Schmerzen in der Wirbelsäule/ Knochen	9	2	
Transitorische ischämische Attacke	1	1	

2) Eine Auflistung aller beobachteten Produktmängel, die zu einer schwerwiegenden unerwünschten Korrekturmaßnahme, sofern zutreffend

Wie bereits erwähnt, wurden die Studienmaterialien während der klinischen Prüfung aus den oben genannten Gründen weiter optimiert. Daher wurde die Studie vom 06.03.2018 bis 01.07.2018 sowie später kurzzeitig bei einigen Patienten zum Zwecke des Materialaustausches pausiert. Die wichtigsten technischen Probleme, die eine Weiterentwicklung der Sohle erforderlich machten, werden im Folgenden kurz aufgeführt:

1. Die standardisierte Sohlenform wurden hinsichtlich des Tragekomforts von einigen Patienten als unangenehm empfunden. Dies führt zu einer eingeschränkten Akzeptanz des Produktes.

2. Durch die thermische Isolation der Sensoren war zur Erfassung der Fußtemperatur mindestens zweimal täglich eine Messung über einen Zeitraum von 10 Minuten erforderlich. Damit die Messungen bei allen Patienten in vergleichbaren Belastungssituationen durchgeführt werden, sollten die Patienten die Messung möglichst in Ruhe und im Sitzen durchführen. Die mit dieser langen Messdauer verbundene Untätigkeit wurde von einigen Patienten als zu lang empfunden. Im Laufe der klinischen Prüfung wurde die Dauer nach Optimierung der Elektronikeinheit und App auf 3 Minuten verkürzt.

3. Bei der zweiten Einlegesohlengeneration löste sich bei einigen Patienten nach einigen Monaten des täglichen Gebrauchs der Einlegesohle die Verbindung des elektronischen Kabels zur Bluetooth-Einheit, was zu Schwierigkeiten beim Start der Messung oder zu fehlenden Werten auf der betroffenen Seite führte. Um dieses Problem zu lösen, wurde die Kabelverbindung angepasst und in der dritten Einlegesohlengeneration verstärkt.

3) alle erforderlichen Analysen von Untergruppen für spezielle Populationen (d.h. nach Geschlecht, rassischen/ kulturellen/ ethnischen Hintergründen), wenn erforderlich

Es wurden bivariate Analysen durchgeführt, um die beiden Studienarme zu vergleichen. Diese bestanden aus Chi-Quadrat-Tests mit Stetigkeitskorrektur oder exakten Tests von Fisher für kategoriale Variablen und t-Tests für unabhängige

Stichproben oder Mann Whitney-U-Tests für kontinuierliche Variablen. Als Schwellenwerte für die Signifikanz aller Vergleiche wurde ein Alpha von 5 % festgelegt. Das Auftreten von Geschwüren wurde zwischen den beiden Gruppen in der Intention-to-Treat-Population anhand von Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests sowie anhand von 9 Beobachtungstage der Patienten und die Zeit bis zum Auftreten von Fußgeschwüren. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell Modell wurde verwendet, um die Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten von Ulzerationen zwischen den Gruppen unter unter Berücksichtigung der relativen Risiken von Kovariaten wie Alter, Typ und Dauer des Diabetes, BMI, Fußrisikogruppe und Schweregrad der Polyneuropathie. Patienten, die sich während der Studie zurückzogen und Fußgeschwüre entwickelten, wurden zum letzten bekannten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Die Hazard Ratio (HR) für DFU und 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) wurden für die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe berechnet.

4) eine Rechenschaftsablegung über alle Prüfungsteilnehmer mit einer Beschreibung, wie fehlende Daten oder Abweichungen in der Analyse, behandelt wurden, einschließlich Angaben zu den Prüfungsteilnehmen

i) die den Screening Test nicht bestanden haben

65 Patienten konnten aufgrund von Screening-Fehlern nicht in die Studie aufgenommen werden

ii) die nicht an der Nachverfolgung teilgenommen haben

3 Patienten waren nicht mehr telefonisch und postialisch erreichbar

iii) die aus der klinischen Prüfung ausgeschlossen wurden oder ausgeschieden sind und der Grund dafür einschließt

Vor dem offiziellen Beginn der klinischen Prüfung zogen sechs Patienten aus der Kontrollgruppe und zehn Patienten aus der Interventionsgruppe ihre Teilnahme aus privaten Gründen (n=13), wegen eines beginnenden Ulkus (n=2) oder wegen einer nicht passenden Schuhgröße (n=1) zurück. Tabelle 4 veranschaulicht die demografischen Merkmale der Kohorte mit 270 Patienten, die die klinische Prüfung begannen. Sie unterschieden sich nicht in Bezug auf Alter, Geschlecht, Diabetestyp, Diabetesdauer, BMI, Schuhgröße, psychologischen Status, maximale Gehstrecke,

Häufigkeit der Fußinspektion, Schweregrad der Neuropathie, Fußdeformitäten oder Risikoniveau der Füße.

Von den 137 Patienten der Kontrollgruppe erreichten 119 Patienten schließlich die 24-monatige Nachuntersuchung (Abbildung 2). Acht Patienten brachen die Teilnahme an der klinischen Prüfung ab. Zwei Patienten starben und drei Patienten kamen nicht zu den Nachuntersuchungen. Fünf Patienten entwickelten diabetische Fußgeschwüre (perimärer Endpunkt). In der Interventionsgruppe brachen 20 von 133 Patienten ihre Teilnahme vor dem letzten Besuch ab, und es wurden keine diabetischen Fußgeschwüre beobachtet. 113 Patienten in der Interventionsgruppe erreichten die 24-monatige Nachuntersuchung.

Insgesamt wurden 85.531 Beobachtungstage von 137 Patienten in der Kontrollgruppe und 83.312 Beobachtungstage von 133 Patienten in der Interventionsgruppe in die Intention-to-treat-Analyse einbezogen.

6) klare Unterscheidungen zwischen primären Analysen, anderen vorab festgelegten Analysen und zusätzlichen Analysen

Es wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durchgeführt, um die Zeit bis zur Ulzeration zwischen den Gruppen zu vergleichen (Abbildung 3A). Die Patienten wurden zensiert, wenn sie die Teilnahme an der klinischen Prüfung abbrachen oder ein Fußgeschwür entwickelten. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurde eine signifikant längere Zeit bis zum Eintreten einer Ulzeration in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt (P=0,014). Die Cox Proportional Hazard Regressionsanalyse zeigte, dass die Intervention potenziell mit einer geringeren Ulzeration verbunden war (HR 0,013; 95% CI 0,000-17,943; P=0,24). Aufgrund des großen Konfidenzintervalls wurde jedoch keine Signifikanz festgestellt. Das Alter, der Diabetestyp, die Diabetesdauer, der Schweregrad der Neuropathie und die Fußrisikogruppe hatten in einer weiteren multiplen Varianzanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die Hazard Ratio. Bei der Auswertung der Temperaturdaten der Interventionsgruppe (n=133) auf der Grundlage der Krankengeschichte der Patienten, der täglichen Fußinspektion und der Photodokumentation von der Plantar- und Dorsalseite wurden 239 Alarme identifiziert, die mit einer Episode von Ischämie (n=189), Gichtanfall (n=24), Entzündung (n=18), Trauma/Verletzung (n=4), Hautinfektion (n=3), bzw. einer retropatellaren Arthrose (n=1) in Verbindung gebracht

wurden. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bis zum Auftreten eines Alarms in der Interventionsgruppe (n=133) zeigte, dass Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Neuropathie im Vergleich zu Patienten mit minimaler oder leichter Neuropathie eine signifikant kürzere Zeit bis zum Auftreten eines Temperaturalarms hatten (Log-Rank-Test, P=0,048, Abbildung 3B). Die Anzahl und die Art der Alarme pro Patient sind in Abbildung 3C dargestellt, ebenso wie die von der Prüfproduktanwendung gelieferten Anweisungen zum Entlasten der Füße. In Abbildung 3D ist die Gesamtzahl der Patienten pro Alarmtyp zusammengefasst.

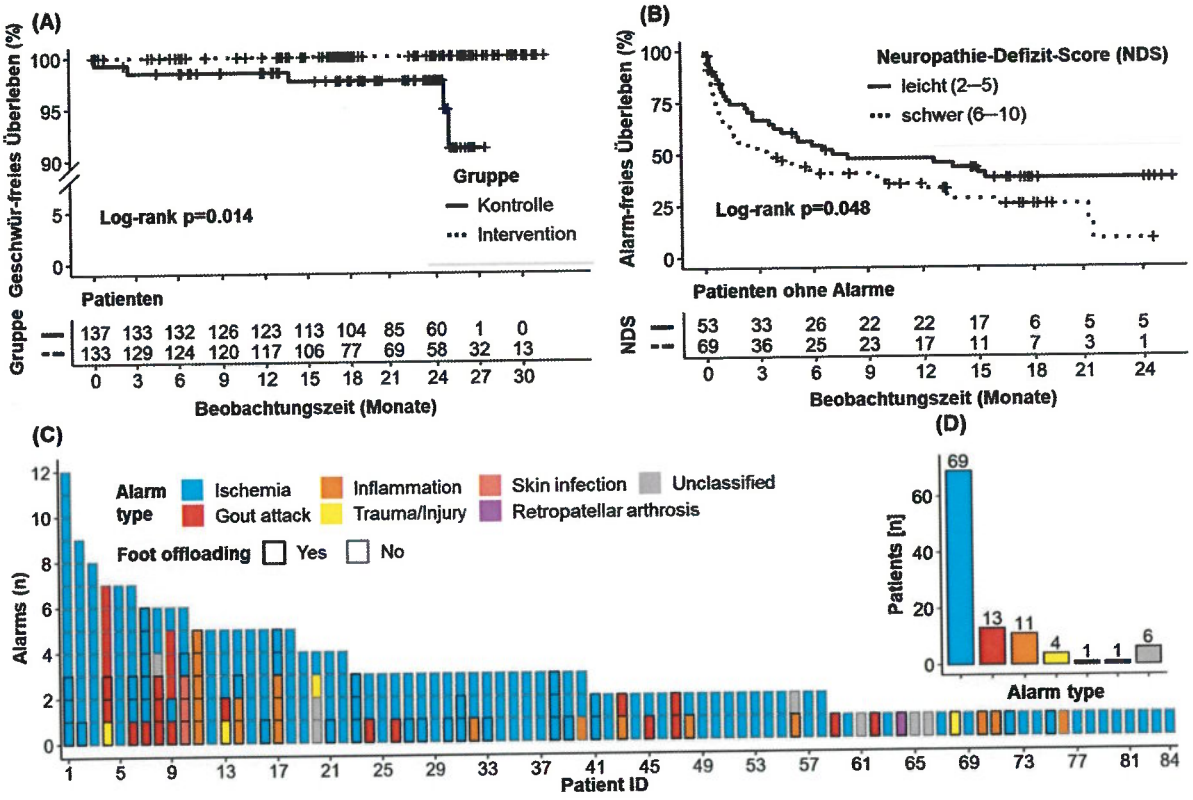


Abbildung 3. Primärer Endpunkt, Studienergebnis und Interpretation des Temperaturalarms. (A) Kaplan-Meier-Diagramme zum kumulativen Überleben des Fußgeschwürs. (B) Alarmfreie Kurven in der Interventionsgruppe. (C) Gesamtzahl und Alarmtypen pro Patient mit Fußentlastungsanweisungen. (D) Anzahl der Patienten in der Interventionsgruppe pro Alarmtyp.

Die Genauigkeit der Temperaturaufzeichnungen der Einlegesohlen lässt sich an einigen Beispielen ablesen (Abbildung 4A). Bei einigen Teilnehmern wurde eine Temperaturabweichung zwischen morgendlichen und abendlichen Aufzeichnungen ohne Asymmetrien links und rechts festgestellt (Abbildung 4B). Ein Überblick über die Temperaturvariationen über vier Jahreszeiten ist für einen einzelnen Teilnehmer

dargestellt (Abbildung 4C), was zeigt, dass die Veränderungen der Umgebungs- und der Fußsohlentemperatur miteinander korrelieren. Die durch eine Gichtattacke ausgelösten Temperaturasymmetrien an den Fußsohlen erreichten maximal 7,5 °C (Abbildung 4D). Zu den von den Patienten angegebenen Symptomen gehörten Rötungen, Schwellungen und Schmerzen im entsprechenden Fuß, die mit nicht-steroidalen Medikamenten verschwanden. Eine chronische Gicht wurde bei 13 Teilnehmern mit langzeitigen Temperaturerhöhungen festgestellt, die oft über mehrere Wochen andauerten und schwer zu klassifizieren waren (da die Temperaturerhöhungen immer wieder auftraten und die 5-tägige Entlastungszeit überschritten). Eine intermittierende Ischämie wurde erkennbar, wenn die Aufzeichnungen der Plantar- und Umgebungstemperatur nahezu identisch waren (Abbildung 4E). Zur Klassifizierung der vorübergehenden Ischämie der Gliedmaßen wurden die Teilnehmer im Studienzentrum einer klinischen Untersuchung, Infrarot-Bildgebung, Doppler-Ultraschall und ABI-Messungen zugeführt. Beispiele für Infrarotaufnahmen sind in Abbildung 4E mit regionaler oder vollständiger Fußischämie dargestellt.

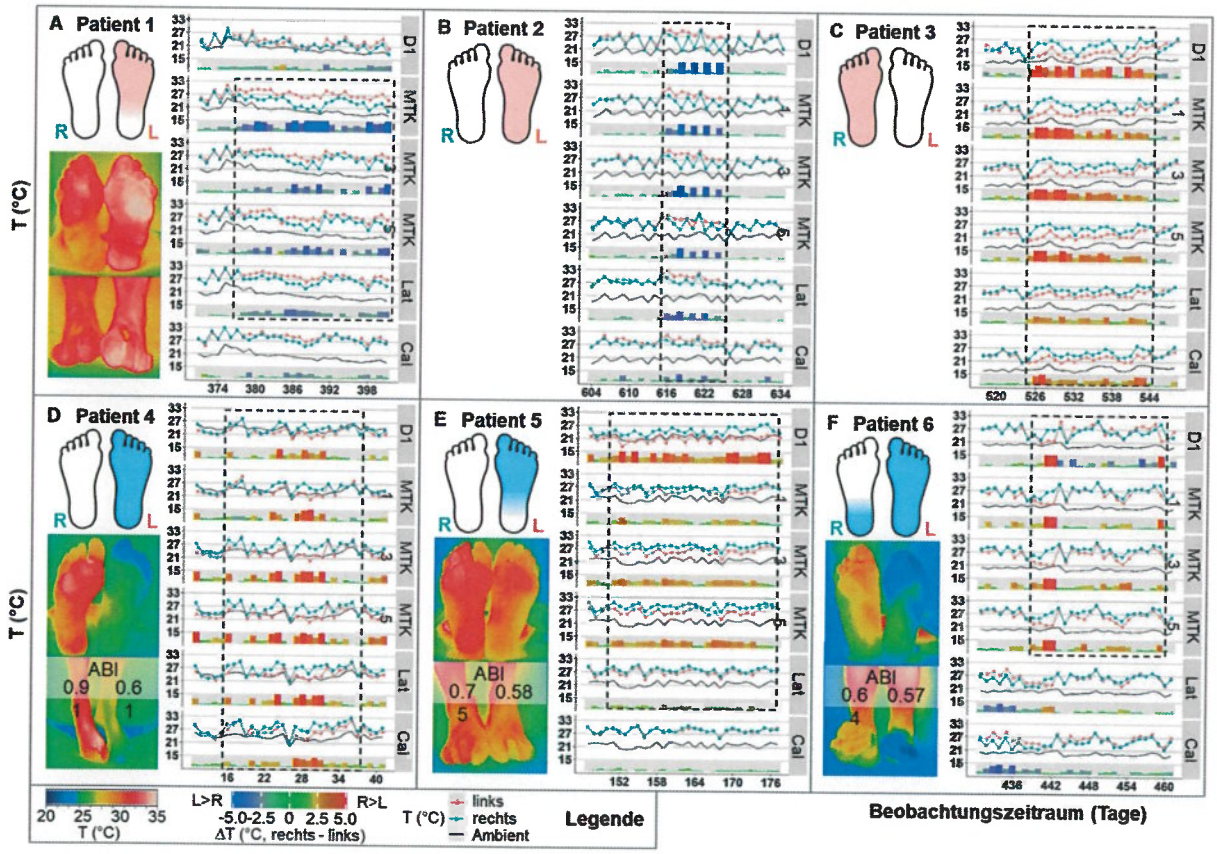


Abbildung 4. Alarm im Zusammenhang mit Gichtattacken und Ischämien. (A-C) Temperaturasymmetrien (ΔT: max. 7,5°C) wurden von Patienten aufgrund chronischer

Gichtattacken mit Rötung, Schwellung und Schmerzen an verschiedenen Fußseiten aufgezeichnet. (C-D) Ischämie-bezogene Alarme wurden von Patienten an verschiedenen Fußbereichen beobachtet. Die signifikanten Temperaturunterschiede zwischen den Füßen (ΔT: 4,2—7,5°C) wurden mit Infrarotbildern und Befunden der Doppler-Sonographie korreliert. T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; PN: periphere Neuropathie; ABI: Knöchel-Brachial-Index.

Die Analysen zur Adhärenz der Teilnehmer basierten auf 83.312 Beobachtungstagen innerhalb der Interventionsgruppe, die zu 80.176 gültigen Messungen der Plantartemperatur führten (Abbildung 5). An 14.783 Tagen wurden aufgrund von technischen Problemen (Übertragungsfehler oder Sensordefekte), Reisen oder Urlauben, Krankheiten oder Hospitalisierung keine Messungen durchgeführt. Darüber hinaus wurden 20.498 Tage ohne Messungen, die nicht nach den oben genannten Gründen klassifiziert werden konnten, als nicht adhärente Tage bezeichnet. Die Gesamt-Adhärenzrate der Teilnehmer wurde mit 70% berechnet.

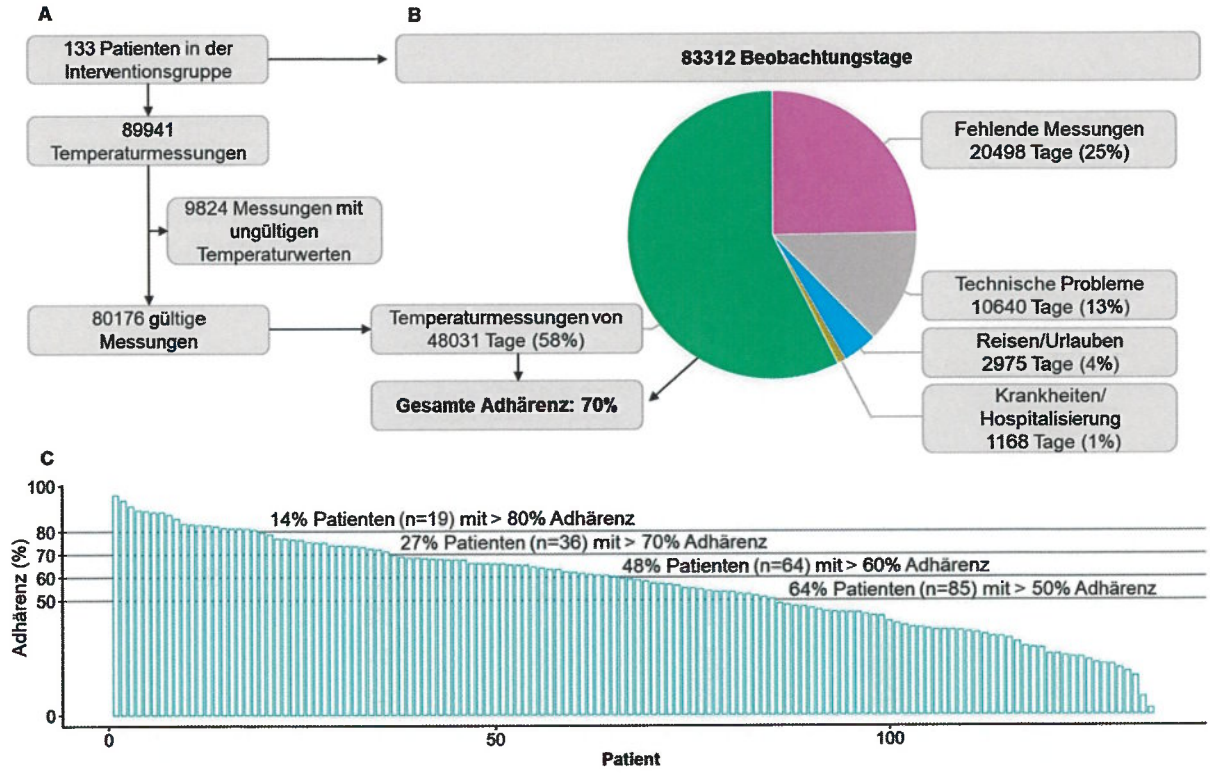


Abbildung 5. Gesamtadhärenz der Temperaturmessungen. (A) Datenbereinigung. (B) Gesamtübersicht der Temperaturmessungen und Messpausen. (C) Adhärenzraten individueller Studienteilnehmer

Die Lebensqualität (Quality of Life, QOL) der Patienten wurde anhand des WHO-5-Wohlfühl-Index bewertet. Die Lebensqualität stieg vom Screening bis zum 24 Monate Visite in beiden Gruppen signifikant an. Die Verbesserung der Lebensqualität war in der Interventionsgruppe tendenziell deutlicher als in der Kontrollgruppe (Screening-Visite: p=0,43, 12 Monate Visite: p=0,10, versus 24 Monate Visite: p=0,09, Abbildung

6). Die telemedizinische Anwendung verbesserte die Lebensqualität der Patienten tendenziell um etwa 2 bzw. 3 Punkte nach 12 bzw. 24 Monate Follow-up.

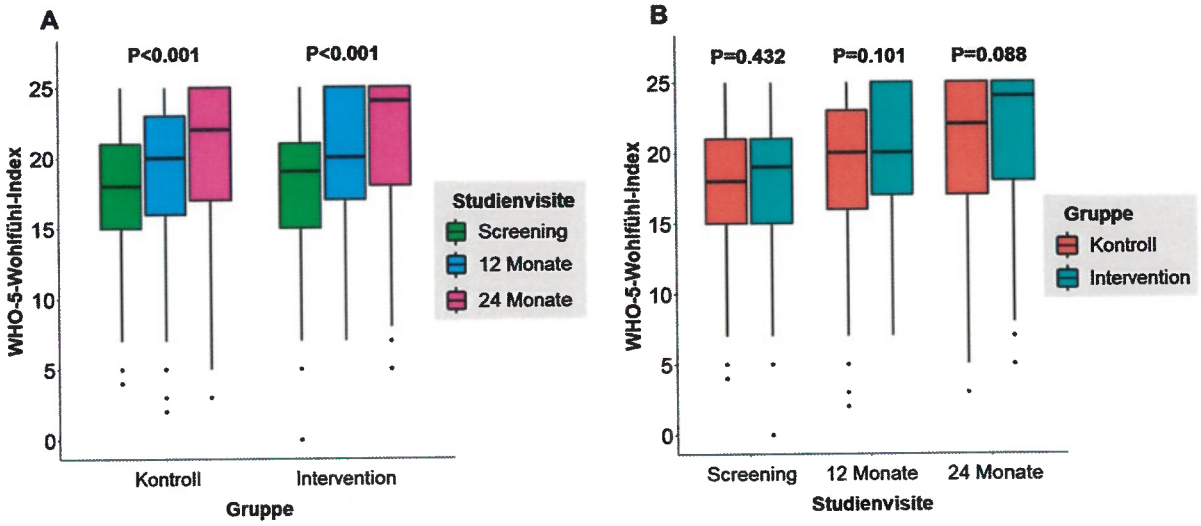


Abbildung 6. Bewertung der Lebensqualität (Quality of Life, QOL). (A) Nach dem WHO-5-Wohlfühl-Index verbesserte sich die Lebensqualität der Teilnehmer in beiden Gruppen zwischen der Screening-Visite und den 12 und 24 Monate Visite erheblich. In der Telemedizin-Interventionsgruppe verbesserte sich die Lebensqualität tendenziell stärker. (B) Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den beiden Gruppen beim Screening, bei der 12 und 24 Monate Visiten festgestellt.

Diskussion und Gesamtschlussfolgerungen

Telemedizinische Technologieanwendungen können Klinikern bei der Entscheidungsfindung helfen und darüber hinaus Patienten mit chronischen Krankheiten bei der Überwachung ihres Gesundheitszustands unterstützen [12,13].

In verschiedenen Bereichen sind telemedizinische Anwendungen entwickelt worden, die sich bisher jedoch meist auf die Teleberatung beziehen [14].

Schlüsseltrends mit kontinuierlichen Innovationen auf dem Markt für Verbrauchertechnologie (z.B. tragbare Sensoren mit drahtlosen Überwachungsfunktionen, verwandte digitale Funktionen), werden die klinische Entscheidungsfindung vorantreiben und neue Versorgungsprozesse ermöglichen [15,16].

Darüber hinaus wird der prognostizierte Mangel an medizinischen Fachkräften in ländlichen Gebieten den Weg ebnen für innovative Überwachungsstrategien für chronische Krankheiten wie Diabetes mit Polyneuropathie [17].

Vor mehr als 15 Jahren wurden die ersten Berichte über die Nützlichkeit von Aufzeichnungen der Fußsohlentemperatur zum Nachweis von Gewebeschäden und einer beginnenden DFU veröffentlicht und wurden in mehreren kleinen bis mittelgroßen klinischen Studien bestätigt [18–25]. Trotz der eindeutigen Belege für den Nutzen einer solchen Temperaturüberwachung, gibt es Kontroversen über die Reproduzierbarkeit solcher Messungen mit handgehaltenen Infrarotgeräten, Infrarotkameras oder Temperaturmatrizen.

Unsere RCT war darauf ausgelegt, ein innovatives Temperaturüberwachungsgerät in die tägliche Routine der Teilnehmer zu integrieren. Die Einlegesohlen bestanden aus dünnen Folien mit eingebetteten Temperatursensoren. Eine Handy-App bildete die Grundlage für die Arzt-Patienten-Interaktion, Übersichten über Temperaturwerte, Alarme und kurze Fragebögen zu Fragen des Wohlbefindens und war mit einer herkömmlichen Kamera zur Visualisierung des Fußstatus ausgestattet. Die rekrutierte Kohorte kann als mittleres bis hohes Risiko für die Entwicklung einer DFU eingestuft werden. Die tatsächliche Anzahl von Geschwüren in der Kontrollgruppe erreichte 5 über 85.531 Beobachtungstage, während kein einziges in der Interventionsgruppe

beobachtet wurde, die mit der Telemedizin-Anwendung ausgestattet war und mit dem Studienarzt interagierte. Diese Zahlen sind beide unerwartet niedrig, wenn man bedenkt, dass in ähnlichen Patientenkohorten eine Ulkusbildung mit Raten von 8,4 bis 41,5 % innerhalb von 6 bis 18 Monaten beobachtet wurden [18–21]. Die niedrige Ulkusrate ist möglicherweise auf die ausführlichen Aufklärungsgespräche über Fußpflege zu Beginn der Studie zurückzuführen, die sehr positiv aufgenommen wurden und die Einhaltung von Präventivmaßnahmen (tägliche Fußinspektion, feuchtigkeitsspendende Salbe) förderten. Die enge Überwachung der Teilnehmer alle 6 Monate mit Studienbesuchen vor Ort und klinischen Untersuchungen sowie Infrarotaufnahmen könnten die DFU-Rate ebenfalls gesenkt haben. Eine alternative Erklärung könnte eine allgemeine körperliche Inaktivität der Studienpopulation während der COVID19 -Pandemie sein [26].

Die Zahl der Alarme, die durch den vordefinierten Algorithmus ausgelöst wurden, war unerwartet hoch. Der betreuende Studienarzt versuchte, alle Daten nach bestem Wissen und Gewissen zu interpretieren, bevor er die Fußentlastung empfahl und konnte in den meisten Fällen eine vorübergehende Ischämie von einer asymmetrischen Entzündung unterscheiden. Die Hauptursache für Alarme betraf vorübergehende Ischämie-Episoden und lag nicht in entzündlichen Ereignissen, bei denen die Temperaturwerte der Fußsohle und der Umgebung nicht voneinander zu unterscheiden war. Einzelne Fälle mit Infrarot-Bildgebung bestätigten diese Befunde. Erstaunlicherweise wurden die meisten dieser von den Teilnehmern nicht erkannt. Bei einem Patienten wurde eine vorübergehende Ischämie rechtzeitig mit einem akuten Myokardinfarkt in Verbindung gebracht. Ischämische Ereignisse werden also offenbar stark unterdiagnostiziert [27,28] und wurden bei 52 % der Teilnehmer in der Interventionsgruppe beobachtet. Dies überrascht und sollte weiter untersucht werden, da dies auf intermittierende thrombembolische Ereignisse hinweist. Deuten die Ergebnisse der smart prevent diabetic feet-Studie auf eine effizientere Versorgung der Patienten mittels Telemedizin hin? Der Vorteil des telemedizinischen Ansatzes ist eine Überwachungsstrategie, die es ermöglicht, die Informationen ohne organisatorische Hindernisse zu erhalten (z.B. Zeitpunkt der ambulanten Besuche, Pendeln). Während der Studie wurde eine Lernkurve in der Patientenversorgung durch Telemedizin begleitet durch eine ständig wachsende Funktionalität des Dashboards begleitet, das die Interaktion mit den Teilnehmern durch Nachrichten, Kurzmitteilungen,

standardisierte Fragebögen und die Bilder von den Füßen erlaubte. Darüber hinaus erlaubte die Historie der Sensor-Temperaturaufzeichnungen Veränderungen im Laufe der Zeit zu erkennen, um gesunkene und erhöhte Temperaturen zu klassifizieren. Ein benutzerzentriertes Design kann die Integration von Sensordaten mit Bildinformationen und klinischen Bewertung in Arbeitsabläufe und klinische Routinen erleichtern [29–31].

Ein eindeutiger Temperaturschwellenwert für die Alarmierung ist bei unserem Datensatz nicht anwendbar. Fryberg et al. berichteten über eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 57 % bei der Vorhersage von DFU bei Patienten mit Diabetes und früheren Fußulzerationen unter Verwendung eines Schwellenwerts von 2,2°C [25]. van Netten et al. erreichten mit einem ähnlichen Schwellenwert eine Spezifität von 40% [24]. Die vorliegende Studie liefert Erfahrungen aus erster Hand über die Interaktion zwischen Patient und Arzt durch Telemedizin bei Einzelpersonen.

Literaturverzeichnis

[1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract 2017;128:40–50. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024.

[2] Borssén B, Bergenheim T, Lithner F. The epidemiology of foot lesions in diabetic patients aged 15-50 years. Diabet Med 1990;7:438–44. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1990.tb01420.x.

[3] Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The distribution and severity of diabetic foot disease: a community study with comparison to a non-diabetic group. Diabet Med 1992;9:354–8. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1992.tb01796.x.

[4] Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? Diabetes Metab Res Rev 2000;16 Suppl 1:S75-83. https://doi.org/10.1002/1520-7560(200009/10)16:1+<::aid-dmrr139>3.0.co;2-8.

[5] Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, Fernando DJ, Tsigos C, Young RJ, et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. Diabet Med 1994;11:480–4. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00310.x.

[6] Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. Foot Ankle 1981;2:64–122. https://doi.org/10.1177/107110078100200202.

[7] Lipsky BA, International consensus group on diagnosing and treating the infected diabetic foot. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev 2004;20 Suppl 1:S68-77. https://doi.org/10.1002/dmrr.453.

[8] Waaijman R, de Haart M, Arts MLJ, Wever D, Verlouw AJWE, Nollet F, et al. Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. Diabetes Care 2014;37:1697–705. https://doi.org/10.2337/dc13-2470.

[9] Peters EJG, Armstrong DG, Lavery LA. Risk factors for recurrent diabetic foot ulcers: site matters. Diabetes Care 2007;30:2077–9. https://doi.org/10.2337/dc07-0445.

[10] BfArM - Inverkehrbringen n.d. https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Ueberblick/Regulatorischer-Rahmen/Inverkehrbringen/_node.html (accessed July 21, 2022).

[11] Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, Mohler MJ, Kimbriel HR, Lavery LA. Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-risk patients. Am J Med 2007;120:1042–6. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.06.028.

[12] Tuckson RV, Edmunds M, Hodgkins ML. Telehealth. N Engl J Med 2017;377:1585–92. https://doi.org/10.1056/NEJMsr1503323.

[13] Dinesen B, Nonnecke B, Lindeman D, Toft E, Kidholm K, Jethwani K, et al. Personalized Telehealth in the Future: A Global Research Agenda. J Med Internet Res 2016;18:e53. https://doi.org/10.2196/jmir.5257.

[14] Er D, Ej T. State of Telehealth. The New England Journal of Medicine 2016;375. https://doi.org/10.1056/NEJMra1601705.

[15] Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2019;381:1909–17. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901183.

[16] Bayoumy K, Gaber M, Elshafeey A, Mhaimeed O, Dineen EH, Marvel FA, et al. Smart wearable devices in cardiovascular care: where we are and how to move forward. Nat Rev Cardiol 2021;18:581–99. https://doi.org/10.1038/s41569-021-00522-7.

[17] Committee on Geographic Adjustment Factors in Medicare Payment, Board on Health Care Services, Institute of Medicine. Geographic Adjustment in Medicare Payment: Phase II: Implications for Access, Quality, and Efficiency. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

[18] Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Armstrong DG, et al. Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulceration. Diabetes Care 2004;27:2642–7. https://doi.org/10.2337/diacare.27.11.2642.

[19] Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. Diabetes Care 2007;30:14–20. https://doi.org/10.2337/dc06-1600.

[20] Bus SA, Aan de Stegge WB, van Baal JG, Busch-Westbroek TE, Nollet F, van Netten JJ. Effectiveness of at-home skin temperature monitoring in reducing the incidence of foot ulcer recurrence in people with diabetes: a multicenter randomized controlled trial (DIATEMP). BMJ Open Diabetes Res Care 2021;9:e002392. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2021-002392.

[21] A S, Mm I, I H, L R, K H, Bk K. A pilot study testing the feasibility of skin temperature monitoring to reduce recurrent foot ulcers in patients with diabetes--a randomized controlled trial. BMC Endocrine Disorders 2015;15. https://doi.org/10.1186/s12902-015-0054-x.

[22] Houghton VJ, Bower VM, Chant DC. Is an increase in skin temperature predictive of neuropathic foot ulceration in people with diabetes? A systematic review and meta-analysis. J Foot Ankle Res 2013;6:31. https://doi.org/10.1186/1757-1146-6-31.

[23] Ena J, Carretero-Gomez J, Arevalo-Lorido JC, Sanchez-Ardila C, Zapatero-Gaviria A, Gómez-Huelgas R. The Association Between Elevated Foot Skin Temperature and the Incidence of Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis. Int J Low Extrem Wounds 2021;20:111–8. https://doi.org/10.1177/1534734619897501.

[24] van Netten JJ, Prijs M, van Baal JG, Liu C, van der Heijden F, Bus SA. Diagnostic Values for Skin Temperature Assessment to Detect Diabetes-Related Foot

Complications. Diabetes Technology & Therapeutics 2014;16:714–21. https://doi.org/10.1089/dia.2014.0052.

[25] Frykberg RG, Gordon IL, Reyzelman AM, Cazzell SM, Fitzgerald RH, Rothenberg GM, et al. Feasibility and Efficacy of a Smart Mat Technology to Predict Development of Diabetic Plantar Ulcers. Diabetes Care 2017;40:973–80. https://doi.org/10.2337/dc16-2294.

[26] Ruiz-Roso MB, Knott-Torcal C, Matilla-Escalante DC, Garcimartín A, Sampedro-Nuñez MA, Dávalos A, et al. COVID-19 Lockdown and Changes of the Dietary Pattern and Physical Activity Habits in a Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Nutrients 2020;12:E2327. https://doi.org/10.3390/nu12082327.

[27] Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Hands L, Silver LE, Rothwell PM, et al. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention. Circulation 2015;132:1805–15. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016424.

[28] Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg 2019;69:3S-125S.e40. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.016.

[29] Hatch A, Hoffman JE, Ross R, Docherty JP. Expert Consensus Survey on Digital Health Tools for Patients With Serious Mental Illness: Optimizing for User Characteristics and User Support. JMIR Ment Health 2018;5:e46. https://doi.org/10.2196/mental.9777.

[30] Middleton B, Bloomrosen M, Dente MA, Hashmat B, Koppel R, Overhage JM, et al. Enhancing patient safety and quality of care by improving the usability of electronic health record systems: recommendations from AMIA. J Am Med Inform Assoc 2013;20:e2-8. https://doi.org/10.1136/amiajnl-2012-001458.

[31] Agboola SO, Bates DW, Kvedar JC. Digital Health and Patient Safety. JAMA 2016;315:1697–8. https://doi.org/10.1001/jama.2016.2402.

Ethische Gesichtspunkte

a) Zustimmende Bewertung und Genehmigung der klinischen Prüfung

Aufgrund der angestrebten CE-Zertifizierung der intelligenten Einlegesohle wurde diese klinische Prüfung nach §§20-23a MPG sowie der relevanten nationalen Verordnungen durchgeführt.

Der Sponsor war dafür verantwortlich, vorab die aktuellsten Versionen der gültigen Regularien (MPG, MPKPV, MPSV, DIN ISO 14155:2011) sowie der Deklaration von Helsinki dem Prüfzentrum zur Verfügung zu stellen und auf Aktualität zu prüfen.

Alle Personen, die bei der Durchführung der klinischen Prüfung beteiligt waren (Sponsor, Prüfteam, Hersteller), mussten sich bereiterklären, die nationalen und internationalen Richtlinien zu beachten.

Bevor der erste Patient in die klinische Prüfung eingeschlossen wurde, wurde sie der Bundesbehörde (BfArM) zur Genehmigung (Vorlage-Nummer: 94.03-5660-11095, 11.12.2017) sowie der zuständigen Ethikkommission (Vorlage: 176/17, 08.01.2018) zur zustimmenden Bewertung vorgelegt sowie der zuständigen Landesbehörde Sachsen-Anhalt zur Kenntnis gegeben

Jegliches Material, dass zur Bekanntmachung der klinischen Prüfung und zur Anwerbung von Studienteilnehmer zur Unterstützung der Rekrutierung verwendet wurde, wurde ebenfalls von der Ethikkommission freigegeben.

b) Prüfplanänderungen

Änderungen am CIP wurden sowohl von der Ethikkommission als auch vom BfArM zustimmend bewertet bzw. genehmigt.

Initialer CIP:	V1.5, 12.09.2017 (EK: 08.01.2018)
CIP – Amendments:	V1.6, 01.03.2019 (EK: 05.04.2019)
	V1.7, 14.06.2019 (EK: 05.07.2019)

c) Prüfplanabweichungen

Alle Abweichungen wurden von einem Prüfarzt oder der Study Nurse dokumentiert und begründet. Alle Abweichungen wurden an den Sponsor weitergeleitet und vom QM des Sponsors bewertet.

Seitens des Sponsor wurden 3 Audits durchgeführt (1xISF/PZ, 2xTMF, Zertifikate siehe Anlage).

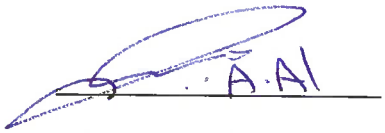
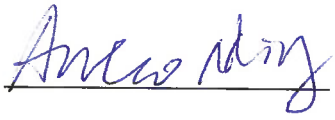
Prüfstellen und Verwaltungsstruktur der Prüfung

Sponsor	OvGU Magdeburg, Medizinische Fakultät, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, vertreten durch die Dekanin Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich daniela.dieterich@med.ovgu.de
Sponsorvertreter:	OvGU, Med. Fakultät KKS Magdeburg Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg Projektmanagement SAE-Management Klinisches Monitoring
Hauptprüfer/Prüfzentrum	Prof. Dr. med. Peter R. Mertens Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg peter.mertens@med.ovgu.de
Prüfteam	Prüfärzte: Fr. Dr. med. Isabell Walter, Assistenzärztin Herr Ahmad Al Hajjar, Assistenzarzt Study Nurse: Frau Claudia Piehler Dipl. Gesundheitswirtin (FH) Technischer Support: Herr Antao Ming, M. Ing. Informatiker/in: Herr Martin Leukert, M. Sc. Frau Vera Clemens, M. Sc. Istiyak H. Siddiquee, B. Sc. Herr Andreas Petrow, M. Sc.
Statistische Beratung	Frau Dipl. Math. Anke Lux Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, Med. Fakultät, OvGU Magdeburg, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Hersteller	Thorsis Technologies GmbH Oststraße 18, 39114 Magdeburg

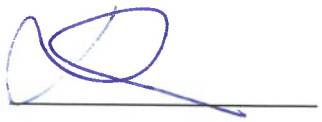
Unterschriftenblatt

Die unterzeichnenden Personen stimmen dem Inhalt des vorliegenden Abschlussberichtes zu und bestätigen, dass die klinische Prüfung in Übereinstimmung mit den geltenden Vorschriften durchgeführt wurde.

Autoren:

Ahmad Al Hajjar		21.7.22
(Prüfarzt)	Unterschrift	Magdeburg, Datum
Ming, Antao		21.07.2022
(Datenmanager)	Unterschrift	Magdeburg, Datum
Prof. Dr. med. Peter R. Mertens		21.07.2022
(Hauptprüfer)	Unterschrift	Magdeburg, Datum
Dr. rer. nat. Antje Wiede		21.07.2022
(Projektmanager KKS Magdeburg)	Unterschrift	Magdeburg, Datum

Sponsor:

Prof. Dr. rer. nat Daniela C. Dieterich		
(Dekanin der Med. Fakultät)		26.07.2022
	Unterschrift	Magdeburg, Datum