

Stellungnahme der Sensorgruppe der AGDT zu einer Produktankündigung der Firma C8 MediSensors

Mit dieser Stellungnahme möchten wir auf das Anschreiben reagieren, welches die Firma C8 über eine Münchner Public Relation Agentur in Deutschland anscheinend an diverse Diabetologen versandt hat und darin auf ihr Produkt - das nicht-invasive Glukosemonitoringsystem HG1c - hinweist. Der Grund, warum wir im Folgenden auf die Art der gemachten Aussagen reagieren, liegt in schlechten Erfahrungen in der Vergangenheit mit anderen Firmen und einem gewissen Unbehagen an dem Vorgehen von C8.

Nicht-invasive Glukosemonitoring ist unserer Ansicht nach eine für Patienten mit Diabetes extrem attraktive Option(1). Nur wenn es gelingt, ein wirklich schmerzfreies und kostengünstiges System zum kontinuierlichen Glukosemonitoring zu entwickeln, welches auf einem nicht-invasiven Prinzip basiert, wird es möglich sein, wirklich allen Patienten diese diagnostische Option anzubieten. Basierend auf dem real bestehenden enormen Bedarf (und der damit verbundenen sehr attraktiven ökonomischen Perspektiven) gibt es trotz einer mittlerweile schon mehr als 30 Jahre andauernden „Jagd“ nach dem Heiligen Gral bisher kein einziges Produkt auf dem Markt, welches ein zuverlässiges nicht-invasives (NI) Glukosemonitoring zulässt(2).

Dabei wurden über die Jahrzehnte erheblichen Geldmengen (Schätzungen gehen von über 1 Milliarde Dollar aus) in diese Forschung investiert und es haben sich diverse Firmen und Wissenschaftler - bislang leider - erfolglos an ganz unterschiedlichen NI-Ansätzen versucht(3). Dabei ist bis dato nicht wirklich geklärt worden, ob die bisher verfolgten Ansätze aus prinzipiellen Gründen tatsächlich nicht so weit entwickelt werden konnten, dass sie die notwendige Zuverlässigkeit bei der Glukosemessung in der Praxis ermöglichen oder ob dies doch möglich ist.

Unter Laborbedingungen gibt es ja eine ganze Reihe von Ansätzen, die eine gute Korrelation der Messergebnisse mit Glukoseänderungen aufweisen. Diese eher negativen Erfahrungen mit allen bisher verfolgten NI-Ansätzen führen z.B. dazu, dass unserer Kenntnis nach keiner der großen Anbieter von Blutzuckermessgeräten aktiv an der Entwicklung von NI-Systemen arbeitet. Es hat zudem in den letzten 10 Jahren eine ganze Reihe von Versuchen durch eher kleine Firmen gegeben, ein NI-System zu einem Produkt zu entwickeln.

In dem hier relevanten Zusammenhang sollte dabei insbesondere die Firma Pendragon aus der Schweiz genannt werden. Der von dieser Firma verfolgte Ansatz - basierend auf einem nicht-optischen Ansatz - zeigte unter experimentellen Studienbedingungen eine reproduzierbare Korrelation der Messwerte mit Änderungen der Blutglukosewerte(4). Dementsprechend hat es diese Firma damals auch geschafft, eine CE-Markierung für ihr System mit dem Namen „Pendra“ zu bekommen. Beim Einsatz in klinischen Studien unter Praxisbedingungen bzw. in einigen Ländern in der Praxis (einige wenige Geräte wurden z.B. in den Niederlanden verkauft) wurde aber rasch klar, dass die Zuverlässigkeit der Messung in der Realität so schlecht war, dass die Geräte wieder vom Markt genommen wurden(5).

Der wissenschaftliche Beirat dieser Firma hatte seinerzeit auf diese Problematik sehr eindringlich hingewiesen und die Markteinführung erfolgte gegen dessen eindeutigen Rat. Der Grund dafür war der massive finanzielle Druck, der durch die Investoren der Firma Pendragon aufgebaut wurde. Diese wollten einen raschen Return-of-Investment erreichen. Die Firma ging im Zusammenhang mit der Rücknahme ihres Gerätes vom Markt rasch bankrott. Dabei hatte Pendragon im letzten Jahr ihres Bestehens eine ausgesprochen aggressive Marketingpolitik

verfolgt: mit Ständen auf den entsprechenden Diabetes-Kongressen und Werbung auf diversen Kanälen, die teilweise auch direkt an Patienten gerichtet war.

Zusammenfassend gilt es zu sagen, die Firma Pendragon hatte - trotz eines klar nachweisbaren NI-Messprinzipes für Glukose (belegt durch eine ganze Reihe von Publikationen) - die Schwierigkeiten und Anforderungen beim Einsatz eines NI-Systems in der Praxis massiv unterschätzt. Eine wesentliche Schwäche war dabei, dass die Eignung des Produktes für die Nutzung durch Patienten nicht durch Studien von unabhängigen Forschern in entsprechenden klinischen Studien **vor** der Markteinführung belegt wurde. Die Notwendigkeit dafür wurde nicht gesehen bzw. der finanzielle Druck war so hoch, dass entsprechende Bedenken nicht berücksichtigt wurden.

Als im Jahr 2010 die Firma C8 MediSensors aus Kalifornien zum ersten Mal bei einem Diabetes-Technologie-Meeting in den USA ihr Produkt präsentierte, wurde dies mit erheblichem Interesse von den anwesenden Fachleuten angenommen: Die von C8 verwendete Methode der Raman-Spektroskopie ist durchaus nicht neu und es ist bekannt, dass damit eine zuverlässige NI-Glukosemessung möglich ist, allerdings bisher nur unter Laborbedingungen mit wässrigen Flüssigkeiten, ohne dass es bislang gelungen war, das Signal-Rausch-Verhältnis so zu verbessern, dass eine zuverlässige Messung an menschlicher Haut möglich war.

Daher wurde diese Methodik bisher von den Fachleuten als eine nichtpraktikable Methode betrachtet. Selbstverständlich kann es immer wieder vorkommen, dass es durch eine geschickte Variation der verwendeten Messtechnik bzw. durch Weiterentwicklung zu einem Durchbruch der Verbesserung der Messung kommen kann und damit diese Methode doch zum NI-Monitoring in der Praxis einsetzbar wird. Es gibt eine Publikation der Firma C8, in der der grundlegende Ansatz detailliert beschrieben wird(6). In diesem Sinne gilt es jedem neuen Ansatz offen, aber eben auch kritisch entgegenzutreten.

Die bisher bei Meetings präsentierten Daten von klinischen Studien wurden anscheinend mit einer relativ kleinen Anzahl von Patienten bei einem anerkannten Diabetes-Technologie-Experten in San Francisco durchgeführt. Bei diesen Messungen wurden über einen eher kurzen Zeitraum von einigen Stunden Messungen durchgeführt und die registrierten Daten dann bei der Herstellerfirma selber ausgewertet. Dass die Auswertung ausschließlich beim Hersteller selber und nicht durch eine unabhängige Stelle erfolgte, war bei der Firma Pendragon erheblich kritisiert worden. Die retrospektive Analyse der angesprochenen Versuche durch C8 MediSensors führte zu beeindruckend guten Korrelationen der Messergebnisse mit den Blutzuckerverläufen der Patienten. Allerdings wurden diese Messergebnisse zu unserer Kenntnis bisher nicht publiziert.

Bei dem Diabetes-Technologie-Meeting im letzten Jahr wurden aktuelle Studiendaten (die in einem anderen Zentrum in den USA mit 48 Patienten gewonnen wurden) in einem Vortrag präsentiert. Dabei basieren diese Ergebnisse wohl auch noch auf retrospektiv ausgewerteten Versuchen. Bisher wurden unserer Kenntnis nach keine Daten von Studien präsentiert, bei denen prospektive Messergebnisse erhalten wurden. Die aus den bisherigen Studien abgeleiteten Schlüsse, insbesondere der, dass dieses NI-System als ein in der Praxis einsetzbares Produkt betrachtet werden kann, wurde in der Diskussion nach dem erwähnten Vortrag von einem von uns basierend auf seinen persönlichen früheren Erfahrungen (s.o.) kritisiert und eine vorsichtige Vorgehensweise angeraten (LH).

In dem eingangs erwähnten Anschreiben wird nun auf die in Kürze erwartete Zulassung in Europa verwiesen, d.h. dieses NI-System erhält offenbar eine CE-Markierung und darf anschließend als ein zugelassenes Medizinprodukt in Deutschland/Europa verkauft werden.

Dabei gilt es festzuhalten, dass eine CE-Markierung keine Qualitätsbescheinigung in dem Sinne ist, wie es eine Marktzulassung durch die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA darstellt, da die Anforderungen an klinische Studien etc. bisher wesentlich höher sind.

Dass die Firma C8 [MediSensors](http://www.c8-inc.com/index.aspx) ihr Produkt in Deutschland/Europa auf den Märkte bringen möchte (und dies vermutlich ja auch tun wird), können wir völlig nachvollziehen und es ist ihr gutes Recht. Entsprechend hat die Firma C8 ihr Produkt auch auf Ständen beim EASD 2011 in Lissabon sowie aktuell bei dem diesjährigen Diabetes-Technologie-Kongress ATTD in Barcelona beworben. Siehe auch die Homepage der Firma C8 (<http://www.c8-inc.com/index.aspx>).

Ziel dieser Stellungnahme ist es, auf die bisher fehlenden wissenschaftlichen Publikationen der Studienergebnisse und die bisher nicht präsentierten Ergebnisse einer Evaluierung der Zuverlässigkeit der Messung mit diesem NI-System im Alltag von Patienten mit Diabetes hinzuweisen. Dabei sollte eine solche Evaluierung durch unabhängige Wissenschaftler und nicht im Auftrag von C8 erfolgen. Wenn die Firma C8 MediSensors mit ihrem Produkt ein wirklich einsetzbares NI-System auf den Markt bringt, dann wären wir darüber ausgesprochen erfreut! Damit käme eine wirklich lange und bisher erfolglose Entwicklungsgeschichte endlich zu einem Erfolg. Die praktische Verfügbarkeit eines NI-Systems würde in einem sehr positiven Sinne eine Revolution in der Diabetestherapie darstellen. Dies würde uns vor allem für die Patienten mit Diabetes extrem freuen.

Unser Cave bezieht sich darauf, dass es zu einer erneuten Enttäuschung von geweckten Erwartungen führen würde, sollte die Zuverlässigkeit von C8 nicht so sein, wie dies notwendig ist (was es eben in der Vergangenheit schon diverse Male gegeben hat, s.o.). Dies würde nicht nur negativ auf die Firma C8 MediSensors zurückfallen, sondern auch auf den gesamten Forschungsbereich Diabetes-Technologie und insbesondere auf andere Ansätze zum NI-Glukosemonitoring. Es ist schon heute so, dass es für Firmen extrem schwierig ist, ausreichendes Kapital von Venture Capital-Firmen für die Entwicklung solcher Ansätze gewinnen zu können, eben wegen entsprechender negativer Erfahrungen aus der Vergangenheit. Wir wollen also mit dieser Stellungnahme nicht kritisieren, dass die Firma C8 MediSensors ihr Produkt auf einem attraktiven Markt verkaufen will, wir wollen nur vor einem zu aggressiven Marketing warnen. Darunter verstehen wir z.B. die Vorgehensweise von C8 in den USA. Dort können sich Patienten für das Gerät vormerken lassen, wenn Sie \$ 500 hinterlegen (s. Homepage).

Unserer Ansicht nach sollte vor der Markteinführung eines solches Gerätes die Fachgesellschaft und ihre Organe - sowie interessierte Diabetologen - im Zuge einer vorsichtigen Markteinführung die Möglichkeit haben, ein solches Produkt zu „testen“, die Eignung ihres Gerätes mit entsprechenden Daten zu unterlegen und zwar **vor** der Markteinführung!

Es gibt dafür in Europa bislang keine rechtliche Notwendigkeit für eine Firma wie C8, dies zu tun, es sind aber im Endeffekt die angesprochenen Diabetologen, die sich mit den kritischen Fragen der Nutzer (= ihrer Patienten) auseinander zu setzen haben. Dabei ist die Durchführung einer z.B. multizentrischen Studie zur praktischen Einsetzbarkeit eines solchen NI-Systems vergleichsweise einfach. So kann man sich gut eine Studie mit vielleicht 50 Patienten vorstellen, die parallel zu dem NI-System ein anderes CGM-System nutzen. Da gibt es ja immerhin drei Nadeltyp-Sensoren auf dem Markt, die die Patienten selber legen können. Durch eine

gleichzeitige Nutzung beider CGM-Systeme würde sich die Übereinstimmung der Glukoseprofile doch recht rasch zeigen. Als Referenzmessung kann dann zwar keine Labormessung durchgeführt werden, aber wenn ein anerkannt gutes Blutzuckermesssystem von allen Patienten verwendet würde, dann sollte dies für den gedachten Zweck ausreichend sein. Eine solche Studie würde neben der Hauptfrage nach der Zuverlässigkeit im Alltag generell auch einiges an spezielleren Fragen zum Einsatz in der Praxis klären helfen, denn die Nutzung eines solchen Gerätes ist mit diversen praktischen Aspekten/Fragen verbunden, z.B. ob die universelle Kalibration des Gerätes bei allen Patienten verwendbar ist, unter welchen Bedingungen funktioniert es möglicherweise nicht zuverlässig, was sind die Kosten im Alltag, wie ist die Langzeitstabilität der Messung/Messgerätes, wie ist es bei Sport, Duschen, Nutzung von Kosmetika, Hautkrankheiten, Fieber, Änderungen in der Hautdurchblutung etc., die Liste ließe sich beliebig verlängern.

Reference List

1. Heinemann L: Noninvasive glucose monitoring systems: will we ever have such sensors for practical use? *J Diabetes Sci Technol* 1:936-939, 2007
2. Thomas, A. and Heineman, L. Unblutiges Glukosemonitoring: Hoffnungen und Enttäuschungen. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 13, 55-66. 2006.
3. Heinemann L, Schmelzeisen-Redeker G, on behalf of the Non-invasive task force (NITF): Non-invasive continuous glucose monitoring in type I diabetic patients with optical glucose sensors. *Diabetologia* 41:848-854, 1998
4. Caduff A, Hirt E, Feldman Y, Ali Z, Heinemann L: First human experiments with a novel non-invasive, non-optical continuous glucose monitoring system. *Biosens Bioelectron* 19:209-217, 2003
5. Wentholt IM, Hoekstra JB, Zwart A, DeVries JH: Pendra goes Dutch: lessons for the CE mark in Europe. *Diabetologia* 48:1055-1058, 2005
6. Lipson J, Bernhardt J, Block U, Freeman WR, Hofmeister R, Hristakeva M, Lenosky T, McNamara R, Petrasek D, Veltkamp D, Waydo S: Requirements for calibration in noninvasive glucose monitoring by Raman spectroscopy. *J Diabetes Sci Technol* 3:233-241, 2009