

Stellungnahme der AGDT zum Ersatz von Blutglukosemessungen durch Messungen mit Systemen zum kontinuierlichen real-time Glukosemonitoring (rtCGM) oder CGM mit intermittierendem Scannen (iscCGM)

Revidierte Version vom 11. November 2016 aufgrund neuer Studienergebnisse und eines FDA-Hearing zum Thema im Juli 2016 (Korrektur vom 15.12.2016)

Systeme zum kontinuierlichen Glukosemonitoring liefern Menschen mit Diabetes wesentlich umfassendere Informationen über ihren Glukoseverlauf als punktuelle konventionelle kapilläre Blutglukosemessungen („Film vs. Foto“). Derzeit sind in Deutschland mehrere Systeme zum kontinuierlichen Glukosemonitoring mit Alarmfunktionen, sogenannte Realtime-CGM-Systeme (rtCGM), und ein System zum intermittierenden Scannen eines CGM-Sensors (iscCGM); wird vom Hersteller als Flash-Glukosemonitoring (FGM) bezeichnet verfügbar.

Diese Stellungnahme der AGDT richtet sich an medizinisches Fachpersonal, insbesondere an Diabetesteam, und fasst den aktuellen wissenschaftlichen Stand zum Einsatz der rtCGM-/iscCGM-Systeme bei Menschen mit Diabetes zusammen. Ziel ist es, anhand bislang vorliegender Erkenntnisse den aktuellen wissenschaftlichen Sicherheitsstand der rtCGM-/iscCGM-Systeme für die Nutzung als Ersatz für Blutglukosemessungen darzustellen. Getrennt von dieser Stellungnahme gibt es praktische Tipps zum Einsatz von rtCGM und iscCGM.

Aktueller Stand

Aktuell sind die Messergebnisse von zwei Messsystemen, dem rtCGM-System G5 (bzw. G5 Mobile) von Dexcom und dem iscCGM-System FreeStyle Libre von Abbott, vom jeweiligen Hersteller für therapeutische Entscheidungen zugelassen, d.h. bei diesen Systemen ist die Nutzung der interstitiellen Glukosewerte für therapeutische Entscheidungen, insbesondere zur Festlegung der Insulindosis, vom regulatorischen Standpunkt her zulässig („Replacement Claim“, „non-adjunctive usage“). Diese Systeme werden daher von den Herstellern als ein Ersatz für konventionelle Blutglukosemessungen betrachtet (außer in bestimmten Ausnahmefällen, s. Bedienungsanleitungen). Bei der Nutzung dieser Systeme gilt es mögliche Interferenzen mit

Medikamenten (z.B. Paracetamol) oder anderen Substanzen (z.B. Vitamin C) und die Hinweise hinsichtlich der Altersgruppen der Nutzer zu beachten.

Während Nutzer des Dexcom G5-System weiterhin noch zwei Blutglukosemessungen pro Tag zur Kalibrierung des Systems durchführen müssen, entfallen beim FreeStyle Libre diese Messungen aufgrund der werksseitigen Kalibrierung.

Herstellerangaben zum „Replacement“

Der Umfang des Einsatzes von rtCGM-/ isCGM-Messergebnissen als Ersatz für konventionelle Blutglukosemessungen und die Ausnahmefälle, in denen die Hersteller der beiden genannten Systeme zusätzliche Blutglukosemessungen als notwendig erachten, werden in den aktuellen Versionen der jeweiligen Bedienungsanleitungen detailliert beschrieben. In der Bedienungsanleitung zum Dexcom G5 steht: „Eine Neuigkeit des Dexcom G5 Mobile CGM-Systems ist die Möglichkeit, die Gewebeglukosewerte zum Treffen von Behandlungsentscheidungen einschließlich der Insulindosis zu verwenden.“

(https://www.nintamed.eu/p/service/downloads/downloads.res/dexcomG5.res/Dexcom_G5_Mobile_Bedienungsanleitung_mgdL_Stand_Juni-2016.pdf, heruntergeladen am 3.9.2016).

Therapieentscheidungen dürfen mit diesem System nur getroffen werden:

- wenn die Glukosewarnungen und -messwerte mit den Symptomen oder Erwartungen übereinstimmen
- wenn die Geräteanweisungen befolgt wird und das Gerät alle 12 Stunden nach der Anfangskalibration kalibriert wurde
- auf Grundlage des Gewebeglukosewerts, des Trendpfeils, des Trenddiagramms und/oder der umsetzbaren Warnungen
- wenn mindestens drei aufeinander folgende Werte aus den letzten 15 Minuten vorhanden sind.

Nach dem Benutzerhandbuch des isCGM-Systems FreeStyle Libre Rev. (04/2014) sollen weiterhin Blutglukosemessungen durchgeführt werden:

- „in Phasen mit rasch schwankendem Glukosespiegel,
- zur Bestätigung einer vom Sensor berichteten Hypoglykämie oder drohenden Hypoglykämie und
- wenn die Symptome nicht mit dem Messwert des FreeStyle Libre Flash Glukose Messsystems übereinstimmen.“

Studiengrundlagen für den Replacement-Claim

In der DIAMOND-Studie, in der das DexcomG4 505-CGM-System adjunktiv (d.h. zusätzlich zu Blutzuckermessungen) verwendet wurde, konnte - wie bereits in anderen Studien zuvor - eine deutliche Verringerung der Anzahl von Blutzuckermessungen pro Tag beobachtet werden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden beim ADA im Juni 2016 präsentiert, sie wurden aber noch nicht publiziert (eine Übersicht über die Studienergebnisse wurde in deutscher Sprache in der Zeitschrift Diabetes-Congress-Report im September 2016 publiziert) (1).

In diesem Jahr wurden die Ergebnisse von zwei klinischen Studien mit dem iscCGM-System präsentiert, im Februar diejenigen bei Patienten mit Typ-2 Diabetes (REPLACE-Studie) und im Juni diejenigen für Patienten mit Typ-1 Diabetes (IMPACT-Studie). Dabei wurde bei der REPLACE-Studie das primäre Studienziel, eine Reduktion des HbA1c-Wertes, nicht erreicht (2). Allerdings wurde die Zeit in hypoglykämischen Bereichen gesenkt. In der IMPACT-Studie konnte durch den Einsatz des iscCGM-Systems die Zeit im hypoglykämischen Bereich reduziert werden, ohne einen Anstieg des HbA1c-Wertes (3). Bei allen drei Studien haben die Patienten ihre Insulindosis aufgrund der Glukosemesswerte des rtCGM-/ iscCGM-Systems angepasst. Laut der Bedienungsanleitung des Dexcom G5 Mobile wiesen 93% der Messwerte mit diesem rtCGM-System bei Erwachsenen eine Abweichung von kleiner ± 20 mg/dl bzw. $\pm 20\%$ zu den mit einer Labormethode in Blutproben gemessenen Werte auf bei Glukosekonzentrationen ≤ 80 mg/dl bzw. > 80 mg/dl. 99% der Messwerte lagen innerhalb von ± 40 mg/dl bzw. $\pm 40\%$ Abweichung. Für den FreeStyle Libre wird in der Packungsbeilage angegeben, dass bei Glukosekonzentrationen < 75 mg/dl bzw. ≥ 75 mg/dl 86,2% der Messwerte innerhalb von ± 15 mg/dl bzw. $\pm 20\%$ lagen (4).

Zum Vergleich: Bei Blutglukosemesssystemen müssen nach den Vorgaben der nun gültigen ISO-Norm 15197:2013 95% der Messwerte eine Abweichung von weniger als ± 15 mg/dl bzw. $\pm 15\%$ bei Glukosekonzentrationen < 100 mg/dl bzw. ≥ 100 mg/dl aufweisen. Eine verbindliche Vorgabe im Sinne eines zu erfüllenden Standards bei der analytischen Messgüte gibt es bisher weder für rtCGM-Systeme noch für das iscCGM-System.

Für das iscCGM-System liefert eine Studie Ergebnisse zur Messgenauigkeit, die allerdings keine direkten Aussagen zum Thema Ersatz von Blutglukosemessungen durch dieses System ermöglicht (4). Diese Studie liefert jedoch interessante Hinweise, die im Folgenden diskutiert werden: Kovatchev und Kollegen haben durch Modellberechnungen eine Mindestgenauigkeit von $\leq 10\%$ bei der „Mean Absolute Relative Difference“ (MARD) ermittelt, bei der Entscheidungen zur Insulindosis anhand von rtCGM mit ausreichender Sicherheit möglich sind (5). Dabei gilt es die Schwächen der MARD zu beachten (6). In der Studie von Bailey und Kollegen mit dem iscCGM-System wies nur ca. die Hälfte der Messwerte eine Übereinstimmung

mit der Vergleichsmethode auf, die nach den erwähnten Modellberechnungen für eine Festlegung der Insulindosis empfehlenswert ist (4). Weiterhin war die beobachtete Messgenauigkeit des iscCGM-Systems am ersten Tag der Nutzung, d.h. am Tag des Legens des Sensors, mit mittleren MARD-Werten von ~15% weniger gut als an den weiteren 13 Tagen der Nutzungsdauer mit im Mittel 11% (4). Diese Ergebnisse in Verbindung mit der Aussage zum Ersatz von Blutglukosemessungen haben bereits eine wissenschaftliche Diskussion angeregt (7, 8).

In der IMPACT-Studie, einer randomisierten, kontrollierten Studie, die damit einen deutlich höheren Evidenzgrad aufweist als die Modellberechnung, haben die Patienten bis zu 15 mal pro Tag ihre Glukosewerte mit dem iscCGM-System erfasst, aber nur noch 0,5 mal pro Tag konventionell den Blutglukosewert gemessen (3). Es wurden keine produktbezogenen Hypoglykämien oder schwerwiegenden (serious) unerwünschten Ereignisse (SAE's) berichtet. Die dreizehn produktbezogenen (Sensor) unerwünschten Ereignissen (AE's) waren lokale Hautreaktionen an der Sensorinsertionsstelle, davon wurden 6 als schwer (severe) beschrieben. Die publizierten Daten liefern keinen Hinweis darauf, dass die angesprochenen Tage / Situationen mit höheren MARD-Werten eine sicherheitsrelevante Auswirkung haben. Die Frage ist, ob und wie sich Studienbedingungen auf die Anwendung unter Alltagsbedingungen übertragen lassen. Dazu wären Daten aus geeignet angelegten Registern wünschenswert. Bei den rtCGM-Systemen gibt es ebenfalls eine „run-in“-Phase mit höheren MARD-Werten in der Zeit unmittelbar nach dem Legen des Sensors; danach ist die MARD üblicherweise besser. Bei einem rtCGM-System lag der Gesamt-MARD bei 9% und nach dem ersten Nutzungstag bei 8% im Vergleich zu einer Labormessung (9). Eine gewisse „Drift“, die zur Verschlechterung der Messgüte der Glukosesensoren über die Tragedauer hinweg führen kann, kann bei CGM-Systemen durch (Re-)Kalibrationen kompensiert werden. Dabei muss die Kalibrationsprozedur geeignet durchgeführt werden; es liegen nur wenige Daten vor die zeigen, wie gut dies in der Praxis erfolgt.

Ein Vorteil von konventionellen Blutglukosemesssystemen ist, dass „schlechte“ Teststreifenchargen durch Messungen mit einer Kontrolllösung erkannt werden können, was die meisten Patienten in der Praxis allerdings nicht tun (10).

Notwendigkeit von Schulung

Für einen adäquaten, d.h. effizienten und sicheren Ersatz von Blutglukosemessungen durch rtCGM-/ iscCGM-Messungen ist eine gute Schulung der Anwender ebenso notwendig wie eine hohe analytische Messgüte. Für Menschen mit Diabetes, die bisher ihre therapeutischen Entscheidungen (= Festlegung der prandialen Insulindosen sowie der Basalinsulindosen bei

einer intensivierten Insulintherapie) primär auf präprandiale Blutglukosemessungen basiert haben, stellt die Menge an Informationen, die die rtCGM-Systeme oder das iscCGM-System zur Verfügung stellen, eine Herausforderung dar. Der Nutzer soll durch eine geeignete Schulung in der adäquaten Nutzung der ständig neu angezeigten aktuellen Glukosewerte und der Darstellung dieser als Verlaufsdiagramme oder Trendpfeile unterwiesen werden, d. h. diese Information so interpretieren können, dass er sie für seine Therapieentscheidungen sicher nutzen kann. Dabei sollte der Anwender auch auf die Limitationen solcher Systeme hingewiesen werden (z. B. der sogenannten druckinduzierten Sensorabschwächung (11), oder die bei manchen rtCGM-Systemen zu beobachtende ausgeprägte Erhöhung der Messwerte bei Einnahme von Paracetamol-haltigen Medikamenten (12)). In diesem Sinne geht Schulung wesentlich über die Erläuterung der rein technischen Eigenschaften und Handhabung der Systeme hinaus, ist also nicht mit einer Einweisung zu verwechseln.

Es ist wichtig den Patienten zu vermitteln, dass rtCGM-/ iscCGM-Systeme die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit und nicht direkt im Blut bestimmen. Insbesondere in Phasen mit schnellen Glukoseänderungen in einem der beiden Kompartimente können erhebliche Abweichungen der Messwerte im Vergleich zum anderen Kompartiment auftreten. Dabei repräsentieren solche Abweichungen keine Messfehler, sondern haben eine physiologische Ursache. Aus diesen Gründen ist die Teilnahme an einer Schulung zwingend erforderlich, um sicherzustellen, dass der klinische Nutzen dieser Systeme allen Patienten, unabhängig von deren Wissenstand, zugänglich ist. In Deutschland ist derzeit nur ein herstellerunabhängiges und produktneutrales Schulungsprogramm für rtCGM-Systeme verfügbar (SPECTRUM), welches von zwei Arbeitsgemeinschaften der DDG entwickelt wurde (AGDT und AGPD). Für das iscCGM-System gibt es bisher ein „Kurz-Schulungsprogramm“ des Herstellers; ein ausführlicheres Schulungsprogramm wird in Kürze auf den Markt kommen und in absehbarer Zeit evaluiert werden.

Vorsicht bei Therapieanpassungen

Basierend auf den Herstellerhinweisen und auf den anderen angesprochenen Aspekten sollten die Anwender bei Therapieentscheidungen eine gewisse Vorsicht walten lassen. Sie sollten den Messergebnissen der rtCGM-/ iscCGM-Systeme nicht „blind“ vertrauen und zumindest für eine Übergangsphase konventionelle Blutglukosemessungen parallel zu den von dem rtCGM- oder iscCGM-System angezeigten Werten durchführen. Dieses Vorgehen unterstützt sie dabei, die neuen diagnostischen Möglichkeiten therapiesicher zu nutzen, aber auch die Grenzen dieser Systeme zu erkennen. Wenn diese Bedingungen erfüllt sind, können sichere Therapieentscheidungen getroffen werden.

Besonders am Tag des Legens eines neuen Sensors sind die Messwerte von rtCGM- und iscCGM-Systemen mit Zurückhaltung zu verwenden. Sollten während der Nutzung des rtCGM-/iscCGM-Systems Zweifel an der Messgüte des aktuellen Sensors auftreten, sind Blutglukosemessungen zur Abklärung dringend anzuraten. Der Anwender sollte daher immer ein Blutglukosemesssystem (Gerät, Teststreifen, Stechhilfe) als Backup mit sich führen. Beim iscCGM-System ist ein Blutglukosemessgerät in dem Lesegerät integriert. Dies stellt auch sicher, dass bei unvorhergesehenen Ausfällen, z. B. nach Saunagängen, der Nutzer seine aktuelle Stoffwechsellage kontrollieren kann.

Ein weiteres Problem stellt bei dauerhaftem Ausfall des Sensors die Wiederbeschaffung des Medizinproduktes dar. Neue Sensoren für das iscCGM-System konnten bisher nur über ein Online-Portal bestellt werden, dies wird sich in Kürze ändern. rtCGM-Sensoren werden beim Hersteller über eine Hotline, per Fax oder online bestellt oder der Patient hat eine Verordnung, mit der er sich die Sensoren bei einer Apotheke / Lieferanten besorgen kann. Blutglukoseteststreifen sind auch am Wochenende und kurzfristig in jeder Apotheke erhältlich.

FDA-Hearing

In einem Hearing der FDA (Federal Drug Administration, U.S.A.) im Juli 2016, in dem die Datenlage zur Nutzung des Dexcom G5 für Therapieentscheidungen ausführlich präsentiert und diskutiert wurde, stimmte das Beratungsgremium positiv über den Nutzen, die Sicherheit und die Effektivität ab (13). Dadurch wird die Zulassung des „non-adjunctive use“ des Dexcom G5 in den U.S.A. wahrscheinlich. Voraussetzung ist allerdings ein entsprechendes Informations- und Schulungsprogramm sowie eine post-market-Studie. In den USA ist das iscCGM-System nicht in der Form zugelassen wie in Deutschland, dort wurde vor kurzem eine Version zugelassen, die ein retrospektives Verfolgen des Glukoseverlaufes ermöglicht (Libre Pro).

Ausblick

Die bisher durchgeführten klinischen Studien mit rtCGM-/iscCGM-Systemen (deren Ergebnisse teils noch nicht publiziert wurden) und die positive Haltung eines US-Expertenteams zum Ersatz von Blutglukosemessungen durch Messwerte dieser Systeme legen einen Paradigmenwechsel in der Zukunft nahe. Dann werden konventionelle Blutglukosemessungen durch diese rtCGM-/iscCGM Systeme in den meisten Fällen, jedoch nicht grundsätzlich, obsolet.

Wichtig ist klarzustellen, dass es im Gegensatz zur Blutglukosemessung keine verbindlichen klinischen oder technischen Mindeststandards für rtCGM-/iscCGM-Systeme definiert sind, anders als z. B. für Blutglukosemesssysteme (hier gibt es einen ISO-Standard, der die technische Leistungsfähigkeit abbildet). Wir fordern, einen technischen wie auch einen

klinischen Standard für rtCGM-/ isCGM-Systeme zu entwickeln, um klare Rahmenbedingungen für die Nutzung der Systeme zur Therapieanpassung zu gewährleisten.

Praxis-Tipps

Separat von dieser wissenschaftlichen Stellungnahme werden auf der Homepage der AGDT (www.diabetes-technologie.de) Praxis-Tipps veröffentlicht.

Literatur

1. Heinemann L, Liebl A. DiaMonD-Studie: CGM „bringt es“ bei Patienten mit konventioneller intensivierter Insulintherapie. Diabetes-Congress-Report. 2016:14-8.
2. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. Diabetes Ther. 2016; epub ahead of print.
3. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. The Lancet. 2016;388(10057):2254-63.
4. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015;17(11):787-94.
5. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing Sensor Accuracy for Non-Adjunct Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Technol Ther. 2015;17(3):177-86.
6. Reiterer F, Polterauer P, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Freckmann G, Heinemann L, et al. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. J Diabetes Sci Technol. 2016.
7. Freckmann G, Pleus S, Schluter S, Heinemann L. Comment on "The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System" by Bailey et al. Diabetes Technol Ther. 2016;18(5):334-5.
8. Bailey TS, Alva S, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ. Response to the Comment on "The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System" by Bailey et al. Diabetes Technol Ther. 2016;18(5):336-7.
9. Bailey TS, Chang A, Christiansen M. Clinical Accuracy of a Continuous Glucose Monitoring System With an Advanced Algorithm. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(2):209-14.
10. Heinemann L. Control Solutions for Blood Glucose Meters: A Neglected Opportunity for Reliable Measurements? J Diabetes Sci Technol. 2015;9(4):723-4.
11. Baysal N, Cameron F, Buckingham BA, Wilson DM, Chase HP, Maahs DM, et al. A novel method to detect pressure-induced sensor attenuations (PISA) in an artificial pancreas. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(6):1091-6.
12. Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, Ly T, Messer L, Clinton P, et al. Effect of Acetaminophen on CGM Glucose in an Outpatient Setting. Diabetes Care. 2015;38(10):e158-e9.
13. FDA Advisory Panel Votes to Recommend Non-Adjunctive Use of Dexcom G5 Mobile CGM. Diabetes Technol Ther. 2016;18(8):512-6.