

**Aktualisierte Stellungnahme der DDG Arbeitsgemeinschaft
Diabetes und Technologie (AGDT)
zum Ersatz von Blutglukosemessungen durch Messungen mit
Systemen zum kontinuierlichen real-time Glukosemonitoring (rtCGM)
oder mit intermittierendem Scannen (iscCGM)**

Revidierte Version vom 28. Mai 2019

Systeme zum kontinuierlichen Glukosemonitoring (CGM) liefern Menschen mit Diabetes wesentlich umfassendere Informationen über ihre aktuelle Glukosesituation als punktuelle konventionelle kapilläre Blutglukosemessungen. CGM-Systeme messen den Glukosegehalt in der interstitiellen Flüssigkeit des Unterhautfettgewebes. Als real-time CGM (rtCGM) werden laut G-BA Beschluss im Jahr 2016 Systeme bezeichnet, die automatisch Messwerte an ein Empfangsgerät übertragen, kontinuierlich Messwerte und Trends zum Glukosegehalt anzeigen sowie individuell einstellbare Alarmfunktionen besitzen.

Zusätzlich zu den rtCGM-Systemen sind iscCGM-Systeme verfügbar. Diese Systeme zum intermittierenden Scannen eines CGM-Sensors (iscCGM) werden vom Hersteller als Flash-Glukosemonitoring (FGM) bezeichnet. IscCGM-Systeme unterscheiden sich von rtCGM-Systemen durch die Notwendigkeit eines Scanvorgangs zum Generieren eines Messwertes. Es erfolgt keine kontinuierliche automatische Übertragung der Glukosewerte an ein Empfangsgerät. Die neueste Generation der iscCGM-Systeme bietet Alarmfunktionen wie Hoch- und Tiefalarm auch in der Zeit zwischen den Scans. Allerdings muss bei diesen Systemen nach einer Alarmierung weiterhin ein Scanvorgang zur Anzeige des Messwertes erfolgen.

Ziel dieser Stellungnahme ist es, den aktuellen wissenschaftlichen Stand für die Nutzung von rtCGM-/ iscCGM-Systemen als Ersatz für Blutglukosemessungen darzustellen, d.h. Systeme mit einem „Replacement Claim“ (s.u.). Allgemeine Hinweise zur Glukosemessung können der aktuellen Praxisempfehlung „Glukosemessung und -kontrolle bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes“ der DDG entnommen werden [1]. Praktische Tipps der AGDT zum Einsatz von rtCGM und iscCGM stehen als Ergänzung zu dieser Stellungnahme in der Anlage 1.

1 Aktueller Stand

Glukosdaten der rtCGM-Systeme G5 und G6 der Firma Dexcom, sowie der iscCGM-Systeme FreeStyle Libre und FreeStyle Libre 2 der Firma Abbott können laut jeweiliger Bedienungsanleitung für Therapieentscheidungen verwendet werden (Tabelle 1). Dieses wird auch „non-adjunctive usage“ oder „Replacement Claim“ genannt. Therapieentscheidungen beziehen sich insbesondere auf die Festlegung und Berechnung der Insulindosierung und basieren auf den Gewebeglukosewerten.

In den Bedienungsanleitungen werden dennoch ausdrücklich Situationen benannt, in denen zusätzlich der Blutglukosewert bestimmt werden soll (diese werden hier nicht weiter aufgelistet, bitte bei den jeweiligen Herstellern nachsehen). Die Nutzer sollten über die Limitationen der CGM-Systeme, über die Ausnahmefälle, die eine Blutglukoseselbstmessung laut Bedienungsanleitung erforderlich machen, sowie über mögliche Interferenzen mit Medikamenten (z. B. Paracetamol) oder anderen Substanzen (z. B. Vitamin C), informiert sein. Auch Hinweise der Hersteller hinsichtlich der Altersgruppen der Nutzer in den Bedienungsanleitungen sind zu beachten. Bei weiteren verfügbaren rtCGM-Systemen, wie Guardian 3 (Medtronic) und Eversense (Roche/ Senseonics) müssen laut Herstellerangaben noch Blutglukosemessungen bei Therapieentscheidungen durchgeführt werden.

In diesem Artikel werden wir uns ausschließlich auf die CGM-Systeme beziehen, die als Ersatz für Blutglukosemessungen zugelassen sind.

Ein weiteres wichtiges Thema bei der Nutzung von rtCGM-Systemen ist die Kalibration. Aktuell ist nur das G5-System regelmäßig 2 x täglich zu kalibrieren. Bei dem Nachfolgemodell G6 ist die Kalibration optional, d. h. das G6-System ist werkskalibriert, kann aber bei Bedarf durch den Anwender zusätzlich kalibriert werden. Die iscCGM-Systeme FreeStyle Libre und FreeStyle Libre 2 sind werkskalibriert ohne die Möglichkeit einer individuellen Nachkalibration durch den Nutzer.

2 Messgenauigkeit

Herstellerangaben Dexcom G5 Mobile

Laut der Bedienungsanleitung des Dexcom G5 Mobile wiesen bei Glukosekonzentrationen von 80 mg/dl oder weniger bei Erwachsenen 93% der Messwerte eine Abweichung unter ± 20 mg/dl auf. Bei Werten über 80 mg/dl betrug die Abweichung bei 93% der Messwerte weniger als $\pm 20\%$ im Vergleich zu den mit einer Labormethode in Blutproben gemessenen Werten. 99% der Messwerte lagen innerhalb von ± 40 mg/dl Abweichung bei Glukosekonzentrationen von 80 mg/dl oder weniger bzw. 40% Abweichung bei Glukosekonzentrationen über 80 mg/dl. Bei Kindern wiesen 91% der Messwerte eine Abweichung unter ± 20 mg/dl bei Glukosekonzentrationen unter 80 mg/dl auf. Bei Werten über 80 mg/dl lagen die Abweichungen bei Werten unter $\pm 20\%$. 98% der Messwerte lagen innerhalb von ± 40 mg/dl bzw. $\pm 40\%$ Abweichung.

Herstellerangaben Dexcom G6

Laut der Gebrauchsanweisung des Dexcom G6 lagen 92% der Messwerte bei Erwachsenen innerhalb der Zone A der Clarke-Error-Grid-Darstellung, sowie 100% der Messwerte innerhalb der Zonen A und B. Bei pädiatrischen Patienten lagen 96% der Messwerte innerhalb der Zone A, sowie 99,8% der Messwerte innerhalb der Zonen A und B. Bei Erwachsenen liegt die „Mean Absolute Relative Difference“ (MARD) bei 9,8% über den gesamten Tragezeitraum von 10 Tagen in einem Glukose-Messbereich von 40–400 mg/dl. Als Referenz wurde ein YSI-Laboranalysator eingesetzt. Bei Kindern liegt die MARD für den gesamten Tragezeitraum bei 7,7%.

Herstellerangaben FreeStyle Libre

Laut Angaben auf des Herstellers auf seiner Homepage lagen 86,7% der Messwerte bei Erwachsenen innerhalb der Zone A der Clarke-Error-Grid-Darstellung, sowie 99,7% der Messwerte innerhalb der Zonen A und B. Die MARD im Vergleich zur Blutzuckerselbstmessung beträgt 11,4% über den gesamten Tragezeitraum von 14 Tagen.

Herstellerangaben FreeStyle Libre 2

Laut Herstellerangaben auf der Homepage wiesen 90,3% der Messwerte bei Glukosekonzentrationen unter 80 mg/dl bzw. ≥ 80 mg/dl eine Abweichung von weniger als ± 20

mg/dl bzw. $\pm 20\%$ auf. Es lagen 89% der Messwerte innerhalb der Zone A der Clarke Error Grid Darstellung, sowie 100% der Messwerte innerhalb der Zonen A und B. Die MARD im Vergleich zur Blutzuckerselbstmessung beträgt 9,5% über den gesamten Tragezeitraum von 14 Tagen. Der FreeStyle Libre 2 zeigt bei Erwachsenen eine über 14 Tage ermittelte verbesserte MARD von 9,5%. Die MARD am ersten Tag konnte auf 10,9% reduziert werden und an Tag 6 wurden 8,8%, an Tag 11 9,3% und an Tag 14: 9,0% erreicht. (Fact Sheet Messgenauigkeit) Die Ergebnisse des pädiatrischen Teils der Genauigkeitsdaten zum FreeStyle Libre 2 wurden auch verbessert. Die MARD über 14 Tage liegt bei 9,4%. Die Verbesserung am ersten Tag bei der MARD bildet sich mit 11,3% ab und in den 13 Folgetagen stabilisiert sie sich zwischen 8,2% und 9,5%.

Insgesamt gilt es zu beachten, dass die Genauigkeitsangaben der verschiedenen CGM-Systeme nicht unter identischen Bedingungen erfasst wurden, d.h. ein Vergleich ist nur eingeschränkt möglich.

3 Studienergebnisse zur Messgenauigkeit

Messgenauigkeit von Blutzuckermesssystemen

Bei Blutglukosemesssystemen gibt es die ISO-Norm 15197:2013, die u.a. Vorgaben zur Ermittlung der Messgenauigkeit und der Akzeptanzgrenzen macht. Hiernach ist eine maximale Abweichung unter ± 15 mg/dl bzw. gleich $\pm 15\%$ bei Glukosekonzentrationen unter 100 mg/dl bzw. gleich oder über 100 mg/dl für 95% der Ergebnisse erforderlich.

Eine verbindliche Vorgabe im Sinne eines zu erfüllenden Standards bei der analytischen Messgüte gibt es bisher weder für die rtCGM-Systeme noch für die iscCGM-Systeme (s. 8). Häufig wird die MARD („Mean Absolute Relative Difference“) als Parameter für die Genauigkeit angegeben. Allerdings weist die MARD als Genauigkeitsparameter verschiedene Schwächen auf [2], daher sind nur durch sogenannte „head-to-head“-Studien verschiedene Systeme gut vergleichbar.

4 Messgenauigkeit und „Replacement“

Kovatchev und Kollegen haben durch Modellberechnungen eine Mindestgenauigkeit von unter oder gleich 10% bei der MARD ermittelt, bei der Entscheidungen zur Insulindosierung anhand von rtCGM Werten mit ausreichender Sicherheit möglich sind [3]. Gleichzeitig wiesen sie auf eine zusätzliche deutliche Senkung der mittleren Glukosewerte und eine weitere Vermeidung von Hypoglykämien bei der Verwendung von Schwellen- und prädiktiven Alarmen hin.

In der Studie von Bailey et al. mit dem bisherigen iscCGM-System wies nur ca. die Hälfte der Sensoren eine MARD 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 folgenden 13 Tagen der Nutzungsdauer mit im Mittel 11%. Diese Ergebnisse in Verbindung mit der Aussage zum Ersatz von SMBG wurden in der Literatur diskutiert [5, 6]. Leider werden nicht von allen Herstellern Angaben zu den MARD-Werten am 1. Tag angegeben.

Bei den rtCGM-Systemen und den iscCGM-Systemen gibt es eine „run-in“-Phase mit teilweise deutlichen Abweichungen zur Blutglukose in der Zeit unmittelbar nach dem Legen des Sensors. Wie viele Studien zeigen, führt dies zu einem höheren MARD am ersten Tag nach dem Setzen, an den Nachfolgetagen ist die MARD üblicherweise besser.

Aktuelle Systeme

In der Zulassungsstudie von Wadwa et al. mit dem rtCGM-System Dexcom G6 unter Studienbedingungen (d.h. in der Klinik bei drei Messreihen mit Kohlenhydrat- und Insulinzufuhr, um den gesamten Glukosebereich von 40-400 mg/dl abzudecken; zudem wurde nicht der nun verfügbare Applikator benutzt) lag die MARD bei Erwachsenen (n=134) bei 9,9%, bei Kindern und Jugendlichen (n=128) bei 10,1% und insgesamt bei 10%. Nach 10 Tagen funktionierten noch 87% der Sensoren [7]. In der klinischen Studie von Shah et al. mit dem rtCGM-System Dexcom G6 (mit dem zugehörigen Applikator zum Setzen des Sensors und ohne studienbedingten Manipulationen bei den Glukosekonzentrationen) lag die MARD bei Erwachsenen bei 9,8%, bei Kindern und Jugendlichen bei 7,7% und insgesamt bei 9,0%. In der Untersuchung von Welsh et al. mit Kindern und Jugendlichen (n=37) lag die Gesamt MARD bei 7,7%, am ersten Tag bei 10,5% und in den Folgetagen zwischen 6,2% bis 7,8% [9]. Eine gewisse „Drift“, die zur Verschlechterung der Messgüte der Glukosesensoren über die Tragedauer hinweg führen kann, kann bei G6 Systemen durch Kalibration kompensiert werden. Dabei muss die Kalibration korrekt durchgeführt werden; es liegen nur wenige Daten vor, die zeigen, wie gut dies in der Praxis erfolgt.

Head-to-head-Studien:

In den letzten Jahren sind mehrere Studien zur Untersuchung der Messgenauigkeit verschiedener CGM-Systeme publiziert worden. Boscari et al. haben in einer 2018 publizierten Studie gezeigt, dass sich unter Verwendung von Kapillarblutglukosewerten als Referenz für Dexcom G5 MARD-Werte von 9,8% und für FreeStyle Libre eine MARD von 12,3% ergaben [10]. Die Verwendung von venösen Blutproben mit einer Laborreferenz ergab MARD-Werte von 10,7% bzw. bei 14,7%.

In einer Studie von Freckmann et al., die ebenfalls 2018 publiziert wurde, erfolgte die Auswertung der Daten unter der Berücksichtigung der Patientenperspektive: Für das G5 wurde der letzte innerhalb von 5 Minuten angezeigte Wert verwendet, für das FreeStyle Libre die Scan-Werte. Hier lag die MARD unter Verwendung von Kapillarblutglukosewerten bei 12,4% für Dexcom G5 bzw. 13,0% für FreeStyle Libre [11]. Während Phasen induzierter starker Glukoseschwankungen lagen die MARD gegenüber einer venösen Laborreferenz bei 16,2% bzw. 16,8%.

5 Studiengrundlagen für den Replacement-Claim

Für das rtCGM-System Dexcom G5 wurde 2017 durch Aleppo et al. in der REPLACE-BG-Studie gezeigt, dass die Nutzung ohne zusätzliche Blutzuckermessungen (d. h. Messungen, die über die für die Kalibration benötigten Messungen hinausgehen), sicher und effizient ist [12]. Diese Ergebnisse dienen zusammen mit Studiendaten unter Verwendung des G4-Systems mit Software 505, des Dexcom G6 in Human Factors-Untersuchungen sowie *in silico*-Simulationen als Grundlage für die Erteilung des Replacement-Claims durch die FDA. In der klinischen Anwendung zeigten die Ergebnisse der randomisierten und kontrollierten DIAMOND-, GOLD- und HypoDE-Studien eine Reduktion entweder des HbA1c-Wertes oder der Anzahl oder Dauer von Hypoglykämien bei gleichzeitiger Verringerung der Anzahl an Blutglukosemessungen [13-15].

Bei dem iscCGM-System liegen die Ergebnisse von zwei randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (= hoher Evidenzgrad) mit Patienten mit Typ-2-Diabetes (REPLACE-Studie) und mit Typ-1-Diabetes (IMPACT-Studie) vor [16, 17]. Dabei wurde bei der REPLACE-Studie das primäre Studienziel, eine Reduktion des HbA1c-Wertes, nicht erreicht. Allerdings wurde die Zeit im hypoglykämischen Bereich gesenkt. In der IMPACT-Studie wurde durch den Einsatz des iscCGM-Systems die Zeit im hypoglykämischen Bereich reduziert, ohne einen Anstieg des

HbA1c-Wertes nach sich zu ziehen, aber auch keine Verbesserung. Bei allen Studien haben die Patienten ihre Insulindosis aufgrund der Glukosemesswerte des rtCGM-/ iscCGM-Systems angepasst.

In der IMPACT-Studie 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 ihren Blutglukosewert bestimmt [17]. 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.

In der IMPACT- und der REPLACE-Studie wurde zum Studienstart deutlich mehr Zeit im hypoglykämischen Bereich beobachtet, allerdings jeweils gemessen anhand der iscCGM-Werte und nicht kontrolliert durch SMBG, wie in anderen CGM-Studien. Ausgehend von einer möglichen, negativen systematischen Messabweichung, d.h. häufige falsch-niedrige Werte beim iscCGM-System, sollten vor allem im niedrigen Wertebereich vergleichende Blutglukosemessungen erfolgen. Es stellt sich auch die Frage, wie zuverlässig Studienergebnisse sind, die sich ausschließlich auf iscCGM-Daten und nicht auf Blutglukosedaten als Kontrollen stützen [18].

Nebenwirkungen

Schwerwiegende produktbezogene unerwünschte Ereignisse wie z.B. schwere produktbezogene Hypoglykämien traten in der REPLACE-Studie nicht auf. Bei 6 Teilnehmern wurden insgesamt 9 produktbezogene unerwünschte Ereignisse dokumentiert, die allesamt als Reaktionen auf das Sensorpflaster kategorisiert wurden [16].

In der IMPACT-Studie wurden keine produktbezogenen Hypoglykämien oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet [17]. Die 13 produktbezogenen unerwünschten Ereignisse waren lokale Hautreaktionen an der Sensorinsertionsstelle, davon wurden 6 als schwer beschrieben.

In der REPLACE-BG-Studie traten keine schwerwiegenden Hypoglykämien oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit Produktbezug auf. Über nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde nicht berichtet [12].

6 Notwendigkeit von Schulung

Für einen adäquaten, d. h. effizienten und sicheren, Ersatz von SMBG durch rtCGM-/ iscCGM-Messungen sind eine technische Einweisung der Anwender sowie eine hohe analytische Messgenauigkeit der Systeme erste Voraussetzung. Für Menschen mit Diabetes, die bisher ihre Therapieentscheidungen auf präprandiale Blutglukosemessungen gestützt haben, stellt die Menge an Informationen, die rtCGM-Systeme oder iscCGM-Systeme zur Verfügung stellen, eine Herausforderung dar. Daher muss eine Schulung zur Nutzung der Daten durchgeführt werden, die den Anwender in die Lage versetzt, die komplexen Informationen der CGM-Systeme sicher in Therapieentscheidungen umzuwandeln. Hierzu wurden die Schulungsprogramme SPECTRUM (rtCGM) und FLASH (iscCGM) entwickelt.

Wichtig ist es auch, Anwender auf die Limitationen der Systeme hinzuweisen wie z. B. der sogenannten druckinduzierten Sensorabschwächung [19]. Bei manchen rtCGM-Systemen (z.B. G5 von Dexcom) ist eine ausgeprägte Erhöhung der Messwerte bei Einnahme von Paracetamolhaltigen Medikamenten zu beobachten (aber nicht mehr beim G6-System) [20], bei dem iscCGM-System können laut Packungsbeilage Substanzen wie Ascorbinsäure und Salizylsäure die Messung beeinflussen. Auch gilt es, Anwender auf produktspezifische Besonderheiten hinzuweisen, so gibt es z.B. bei dem G5-System von Dexcom eine optische Warnung (3 Fragezeichen) beim Auftreten eines temporären Sensorproblems, welches die Genauigkeit der gemessenen Werte betrifft und bei dem erst nach 3 Stunden ein akustischer Alarm ausgelöst wird (beim G6 löst dieser Zustand die Warnung „Keine Messwerte“ aus). Weiterhin gibt es Unterschiede zwischen den CGM Systemen zu beachten. Bei rtCGM Systemen erfolgt eine regelmäßige automatische Übertragung und Anzeige der Werte an ein Empfangsgerät, bei iscCGM-Systemen werden die Werte erst nach dem Scannen des Sensors angezeigt. Bei der zweiten Generation des iscCGM-System gibt es nun die Möglichkeit, für den Patienten bestimmte Schwellenwert-Alarme hinzuschalten. Es bleibt aber die Notwendigkeit des Scannens, um die aktuellen Messwerte zu erhalten. Entsprechend den Herstellervorgaben sollte unter Umständen eine Bestätigung der angezeigten Werte durch eine Blutglukosemessung erfolgen (s.u.).

Es ist wichtig, allen Anwendern 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 [21]. Dabei repräsentieren solche Abweichungen nicht unbedingt Messfehler, sondern haben physiologische Ursachen.

In Deutschland ist für rtCGM-Systeme ein herstellerunabhängiges und produktneutrales Schulungsprogramm verfügbar (SPECTRUM) [22]. Aktuell läuft eine Evaluierungsstudie für SPECTRUM (CGM-TRAIN-Studie). Für das iscCGM-System gibt es ebenfalls ein Schulungsprogramm (flash), welches vom Hersteller dieses Systems initiiert wurde. Die Ergebnisse der Evaluierungsstudie für das Schulungsprogramm „flash“ wurden kürzlich publiziert [23].

7 Wichtig bei Therapieanpassungen

Aufgrund der bereits angesprochenen spezifischen Unterschiede und basierend auf den Herstellerhinweisen in den jeweiligen Handbüchern sollten die Anwender bei Therapieentscheidungen eine gewisse Vorsicht walten lassen. Die Anwender sollten den Messergebnissen der CGM-Systeme nicht „blind“ vertrauen und für eine Übergangsphase Blutzucker-Parallelmessungen bei Therapieentscheidungen durchführen. Dies gilt insbesondere während der ersten 24 Stunden eines neu angelegten Sensors. Dieses Vorgehen hilft, die neuen diagnostischen Möglichkeiten so sicher wie möglich zu nutzen, aber auch die Grenzen dieser Systeme zu erkennen und Risiken vorzubeugen.

Gleichzeitig sollten die Patienten entsprechend der Herstellervorgaben wissen, wann eine zusätzliche Blutglukosemessung erforderlich ist, um eine Therapieentscheidung zu treffen. Bei den Dexcom-rtCGM-Systemen ist dies beispielsweise der Fall, wenn die Symptome nicht mit den angezeigten Werten übereinstimmen und wenn entweder kein Glukosewert oder kein Trendpfeil angezeigt wird. Bei dem iscCGM-System sollte die Blutglukosemessung im Fall einer Hypoglykämie ($<3,9$ mmol/l bzw. <70 mg/dl), bei einer drohenden Hypoglykämie, bei schnell wechselnden Gewebglukosewerten und bei Symptomen einer Hyper- oder Hypoglykämie durchgeführt werden.

8 Vorschlag der amerikanischen Gesundheitsbehörde für einen Standard beim CGM-Systemen

Im Zusammenhang mit dem Replacement von Blutglukosemessungen durch CGM-Systemen ist es wichtig, klarzustellen, dass bisher keine weltweit verbindlichen klinischen oder technischen Mindeststandards für rtCGM-/ iscCGM-Systeme definiert wurden. Im März 2018 hat das Center for Devices and Radiological Health (CDRH) der amerikanischen Gesundheitsbehörde (die Food

and Drug Administration (FDA)) Empfehlungen herausgegeben, welche Kriterien für die Zulassung von kontinuierlichen Messsystemen als „integriertes CGM“ (iCGM) enthalten (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-fully-interoperable-continuous-glucose-monitoring-system-streamlines-review>). Diese iCGM-Messsysteme müssen nicht nur Anforderungen hinsichtlich der Kommunikation mit anderen therapeutischen Systemen (zum Beispiel Insulinpumpen oder Smart Pens zur Insulindosierung) erfüllen, sondern ebenfalls in Bezug auf Genauigkeit und Zuverlässigkeit von Alarmen und Warnungen.

Gleichzeitig wurden neue, strengere Anforderungen zur Messgenauigkeit dieser iCGM-Systeme festgelegt, welche sich an den therapeutischen Implikationen der gemessenen Werte orientieren. So wurde unter anderem festgelegt, dass mehr als 85% der Vergleichsmessungen mit einem Labormessgerät sich in einem Toleranzbereich von ± 15 mg/dl befinden müssen, wenn die Glukosemessungen Werte unter 70 mg/dl (3,9 mmol/l) ergeben. Im euglykämischen Bereich (70-180 mg/dl bzw. 3,9 – 10,0 mmol/l) müssen mindestens 70%, im hyperglykämischen (>180 mg/dl bzw. >10,0 mmol/l) mindestens 80% der iCGM-Messungen eine Abweichung von maximal 15% zur Laborreferenz aufweisen. Nicht auftreten dürfen außerdem Blutglukosewerte von >180 mg/dl (10,0 mmol/l), wenn der iCGM-Wert unter 70 mg/dl (3,9 mmol/l) liegt. Des Weiteren darf kein Blutzuckerwert unter 70 mg/dl (3,9 mmol/l) liegen, wenn der dazugehörige iCGM-Wert 180 mg/dl (10,0 mmol/l) überschreitet.

Erstmals sind zudem Anforderungen an die Genauigkeit der Glukoseänderungsraten festgelegt und das Fehlen von klinisch signifikanten Datenlücken während der gesamten Lebensdauer des Glukosesensors vorgeschrieben. Die Daten zur Genauigkeit sowie zu Änderungsgeschwindigkeiten müssen in der pädiatrischen und der Erwachsenenpopulation übereinstimmen. Weiterhin müssen für alle Daten, welche für den Vergleich zwischen dem iCGM-System und der Referenz verwendet werden, die Proben parallel gesammelt und in einem anerkannten Labor analysiert werden, welches eine international anerkannte Messmethode und Referenzmaterial verwendet. Damit ist die Methodik für die Bestimmung der Genauigkeit eines CGM-Systems festgelegt worden, was eine essentielle Voraussetzung für die Validität der erhobenen Daten und damit auch deren Vergleichbarkeit darstellt. Aktuell erfüllt nur das Dexcom G6 rtCGM-System diese hohen Anforderungen [21].

Es bleibt abzuwarten, wann solche Vorgaben internationale Standards und auch in Europa / Deutschland umgesetzt werden.

9 Ausblick

In den letzten Jahren hat eine erhebliche Veränderung bei der Glukosemessmethode durch Menschen mit Diabetes stattgefunden. Nach unserer Einschätzung (es liegen uns keine zuverlässigen Daten vor) nutzen maximal die Hälfte der Patienten mit Typ 1 Diabetes, die eine intensivierete Insulintherapie mit Insulinpens durchführen, regelmäßig ein rtCGM-/ iscCGM-System. Unter Patienten, die eine Insulinpumpe nutzen, liegt der Anteil vermutlich noch höher. Bei jüngeren Patienten, insbesondere bei Kindern, sind die Anteile vermutlich deutlich höher. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ist der Anteil von Nutzern von CGM-Systemen (insbesondere des iscCGM-Systems) zwar relativ betrachtet deutlich niedriger, bedingt durch die große Anzahl von Patienten ist die absolute Zahl der Nutzer allerdings beachtlich (>1,5 Millionen weltweit). Insgesamt stellt diese Entwicklung einen fundamentalen Paradigmenwechsel in der Therapie dar (ähnlich dem Wechsel von der Uringlukose- zur Blutglukosemessung), der in den nächsten Jahren vermutlich weitergehen wird. Dabei muss beachtet werden, dass bisher im Gegensatz zur Blutglukosemessung keine weltweit verbindlichen klinischen oder technischen Mindeststandards für rtCGM-/ iscCGM-Systeme definiert worden sind. Wir fordern daher, einen technischen wie auch einen klinischen Standard für CGM-Systeme zu etablieren, um klare Rahmenbedingungen für eine sichere Nutzung der Systeme zur Therapieanpassung zu gewährleisten.

10 Praxis-Tipps

Separat von dieser wissenschaftlichen Stellungnahme wurden auf der Homepage der AGDT Praxis-Tipps für Nutzer von Systemen zur kontinuierlichen Glukosemessung veröffentlicht (www.diabetes-technologie.de).

11 Literatur

1. Heinemann L, Deiss D, Siegmund T, Schluter S, Naudorf M, von Sengbusch S, et al. Practical Recommendations for Glucose Measurement, Glucose Monitoring and Glucose Control in Patients with Type 1 or Type 2 Diabetes in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(7):411-28. doi: 10.1055/a-0586-5302. PubMed PMID: 29975980.
2. 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. doi: 1932296816662047 [pii];10.1177/1932296816662047 [doi].
3. 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. doi: 10.1089/dia.2014.0272 [doi].

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. doi: 10.1089/dia.2014.0378 [doi].
5. 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. Epub 2016/02/24. doi: 10.1089/dia.2016.0008. PubMed PMID: 26900898.
6. 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. Epub 2016/04/21. doi: 10.1089/dia.2016.0093. PubMed PMID: 27096931.
7. Wadwa RP, Laffel LM, Shah VN, Garg SK. Accuracy of a Factory-Calibrated, Real-Time Continuous Glucose Monitoring System During 10 Days of Use in Youth and Adults with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(6):395-402. Epub 2018/06/15. doi: 10.1089/dia.2018.0150. PubMed PMID: 29901421; PubMed Central PMCID: PMC6110124.
8. Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, Garg SK. Performance of a Factory-Calibrated Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Utilizing an Automated Sensor Applicator. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(6):428-33. Epub 2018/06/21. doi: 10.1089/dia.2018.0143. PubMed PMID: 29923775; PubMed Central PMCID: PMC6422005.
9. Welsh JB, Zhang X, Puhr SA, Johnson TK, Walker TC, Balo AK, et al. Performance of a Factory-Calibrated, Real-Time Continuous Glucose Monitoring System in Pediatric Participants With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(2):254-8. Epub 2018/09/11. doi: 10.1177/1932296818798816. PubMed PMID: 30198331; PubMed Central PMCID: PMC6399785.
10. Boscari F, Galasso S, Acciaroli G, Facchinetti A, Marescotti MC, Avogaro A, et al. Head-to-head comparison of the accuracy of Abbott FreeStyle Libre and Dexcom G5 mobile. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD.* 2018;28(4):425-7. doi: 10.1016/j.numecd.2018.01.003. PubMed PMID: 29502924.
11. Freckmann G, Link M, Pleus S, Westhoff A, Kamecke U, Haug C. Measurement Performance of Two Continuous Tissue Glucose Monitoring Systems Intended for Replacement of Blood Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(8):541-9. Epub 2018/08/02. doi: 10.1089/dia.2018.0105. PubMed PMID: 30067410; PubMed Central PMCID: PMC6080122.
12. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, Peters AL, Hirsch I, et al. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(4):538-45. Epub 2017/02/18. doi: 10.2337/dc16-2482. PubMed PMID: 28209654; PubMed Central PMCID: PMC5864100.
13. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(4):371-8. doi: 2598770 [pii];10.1001/jama.2016.19975 [doi].
14. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(4):379-87. doi: 2598771 [pii];10.1001/jama.2016.19976 [doi].
15. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections

- (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10128):1367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30297-6. PubMed PMID: 29459019.
16. 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 therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2017;8(1):55-73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6. PubMed PMID: 28000140; PubMed Central PMCID: PMC5306122.
 17. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016. doi: S0140-6736(16)31535-5 [pii];10.1016/S0140-6736(16)31535-5 [doi].
 18. Pleus S, Heinemann L, Freckmann G. Blood Glucose Monitoring Data Should Be Reported in Detail When Studies About Efficacy of Continuous Glucose Monitoring Systems Are Published. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(5):1061-3. Epub 2018/01/13. doi: 10.1177/1932296817753629. PubMed PMID: 29322825; PubMed Central PMCID: PMC5306122.
 19. 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. doi: 1932296814553267 [pii];10.1177/1932296814553267 [doi].
 20. 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. doi: dc15-1096 [pii];10.2337/dc15-1096 [doi].
 21. Siegmund T, Heinemann L, Kolassa R, Thomas A. Discrepancies Between Blood Glucose and Interstitial Glucose-Technological Artifacts or Physiology. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;1932296817699637. doi: 10.1177/1932296817699637 [doi].
 22. Gehr B, Holder M, Kulzer B, Lange K, Liebl A, Sahm C, et al. SPECTRUM: A Training and Treatment Program for Continuous Glucose Monitoring for All Age Groups. *J Diabetes Sci Technol*. 2016. doi: 1932296816661735 [pii];10.1177/1932296816661735 [doi].
 23. Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kroger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:111-21. Epub 2019/03/08. doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.003. PubMed PMID: 30844467.

Tabelle 1

Vergleich der Eigenschaften zweier rtCGM-System-Generationen (G5 und G6 von Dexcom) und der beiden Generationen eines iscCGM-Systems (FreeStyle Libre und Libre 2 von Abbott)

Parameter	Dexcom G5	Dexcom G6	FreeStyle Libre	FreeStyle Libre 2
Zugelassen ab Alter von (Jahre)	2	2	4	4
Zuverlässige Messwerte nach (Stunden)	2	2	1	1
Werkskalibrierung	Nein	Ja	Ja	Ja
Optionale Kalibrierung bei Nutzung	Ja	Ja	Nein	Nein
Nutzungsdauer des Glukosesensors (Tage)	7	10	14	14
Datenübertragung	BlueTooth LE (BLE)	BLE	Near Field (NFC) (Scannen)	NFC (Sc.)/BLE (Alarmer)
Reichweite (m)	6	6	0,04 / 6	0,04 / 6
Glukosewerte – Übertragungshäufigkeit	automatisch alle 5 min	automatisch alle 5 min	durch Benutzer initiiertes Scannen	
Trendpfeile	automatisch	automatisch	nach Scannen	nach Scannen
Alarmer	automatisch	automatisch	Nein	optional
Art der Alarmer	Ton plus Vibration	Ton plus Vibration	-	Ton und/oder Vibration
Grenzwerte Alarm für Patienten einstellbar	Ja	Ja	-	Ja
Fest installierter Alarm (bei 55 mg/dl)	Ja	Ja	-	Nein
Glukoseprofil – Anzeige über (h)	bis zu 24**	bis zu 24**	maximal 8***	maximal 8***
Anzeige der Messwerte auf	Lesegerät / Smart Phone	Lesegerät / Smart Phone	Lesegerät / Smart Phone	Lesegerät / Smart Phone
Connectivity / Share	Ja	Ja	Ja****	Ja****
MARD	9,0%	7,7% (Kinder*)/9,8 % (E.)	9,5%	9,5%
Als Ersatz für BZ-Messung vorgesehen?	Ja	Ja	Ja*****	Ja*****
Hinweise in Bedienungsanleitung zu SMBG	Ja	Ja	Ja	Ja
Verblindete Nutzung	Nein	Ja (Clarity)	Nein	Nein
Kombination mit Insulinpumpe	Nein	Ja	Nein	Nein

*Kinder im Alter von 6-17

**Glukoseprofil bei G6 ist auf dem Empfangsgerät und Smartphone in der App 24 Stunden nachverfolgbar ABER Clarity App zeigt unbegrenzt vergangene Werte an

***Für ein vollständiges glykämisches Profils der letzten drei Monate muss der Sensor mindestens einmal alle 8 Stunden gescannt und alle 14 Tage ersetzt werden.

****Über FreeStyle LibreLink, FreeStyle LibreLinkUp und LibreView.

*****Ab Softwareversion 2.4.8.

*****Lesegerät und Sensor sollen die Blutzuckerbestimmung bei der Selbstbehandlung von Diabetes, einschließlich der Dosierung von Insulin, ersetzen. Eine zusätzliche Prüfung der Glukosewerte mittels eines Blutzucker-Messgeräts ist erforderlich bei sich schnell ändernden Glukosespiegeln, weil die Glukosewerte in der Gewebeflüssigkeit die Blutzuckerwerte eventuell nicht genau widerspiegeln, oder wenn das System eine Hypoglykämie oder eine anstehende Hypoglykämie anzeigt oder wenn die Symptome nicht mit den Messwerten des Systems übereinstimmen.