



Hannover, 20.1.2010

Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) in der Gewebeflüssigkeit

Wissenschaftliche Bewertung von CGM und medizinische Beurteilung des Nutzens für die Diabetestherapie AGDT-DDG-GKV_CGM-Positionspapier

1. Charakteristik und Einordnung von CGM

In Beantwortung der Fragen des **GKV-Spitzenverbandes der Krankenkassen an die Deutsche Diabetesgesellschaft vom 3. April 2009** soll CGM zunächst begrifflich charakterisiert und eingeordnet werden. Das erscheint deshalb wichtig, weil selbst in der Fachliteratur gewisse Unschärfen in der Definition der Methode zu verzeichnen sind.

Die derzeit im Markt befindlichen und zur Anwendung kommenden Glukosesensoren - mit Ausnahme des Mikrodialysesystems GlucoDay - sind vom Nadelsensortyp. Das heißt, eine Sensorelektrode wird von dem Patienten selbständig durch die Haut gestochen, um die eigentliche Sensorspitze im Unterhautfettgewebe zu platzieren. Somit erfolgt die Messung der Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit und nicht im Blut. Bedingt durch die Messung in zwei unterschiedlichen Kompartimenten ist die unmittelbare Vergleichbarkeit der CGM-Messwerte mit Blutzuckermesswerten grundsätzlich nur bedingt gegeben: nur im Zustand der einer über längere Zeit (28, 76, 77) stabilen Glukosekonzentration in den Kompartimenten (Glukosestabilität) ohne signifikante und rasche Änderungen der Blutglukosewerte sind identische Konzentrationen zum gleichen Zeitpunkt zu erwarten. Die über den Rahmen einer zu erwartenden Messwerttoleranz hinausgehenden Abweichungen im Falle eines (physiologisch bedingten) Glukoseanstiegs oder -abfalls sind unmittelbar bedingt durch die Messung in verschiedenen Kompartimenten.

CGM schließt eine wesentliche diagnostische Lücke in der Diabetologie. Bei der in Deutschland und anderen Ländern mit hohem medizinischen Standard häufig eingesetzten intensivierten Insulintherapie wird die aktuelle Stoffwechselkontrolle (= aktueller Blutzucker) durch präprandiale Blutzuckermessungen (je nach Form der Insulintherapie 2 bis 6 mal täglich, gelegentlich auch bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes mit oralen Antidiabetika)

¹ Der Arbeitsgruppe CGM der AGDT gehören Wissenschaftler, Ärzte aus Klinik und Praxis, Vertreter der Hersteller, Patienten, Vertreter der Kostenträger an (<http://www.diabetes-technologie.de/aktuelles.htm>)
Sprecher: Dr. Andreas Liebl Bad Heilbrunn

bestimmt. Unter anderem basierend auf diesen Messergebnissen wird die Insulindosis an die aktuellen Bedürfnisse angepasst. Zur Überprüfung der Güte der Stoffwechselkontrolle über die Zeit hinweg wird der die mittlere Glukosekonzentration über 8 bis 12 Wochen charakterisierende HbA_{1c} -Wert gemessen. Aus dem bisherigen Vorgehen ergeben sich nur Momentaufnahmen des Verlaufes der Glykämie, über lange und wichtige Phasen des Tages (z.B. während der Nacht) gibt es dagegen keine Informationen. Während dieser Zeiten auftretende akute Stoffwechsellentgleisungen (sei es in Richtung niedrige Blutzuckerwerte (= Hypoglykämiegefahr) oder stark erhöhte Werte (= Hyperglykämien, z.B. nach Mahlzeiten)) werden nicht erkannt. Diese Lücken im Tagesprofil können durch CGM geschlossen werden (siehe Beispiel Abb. 1)

Die in den letzten Jahren gewonnenen Erfahrungen im praktischen Einsatz von CGM zeigen aber, dass der Verlauf des Glukosespiegels während eines Tages anhand von 4–8 punktuellen Blutzuckermessungen nur unvollständig eingeschätzt werden kann. Die kontinuierliche Glukosemessung liefert demgegenüber 288 bis 1440 Messwerte pro Tag (je nach System), auch wenn der Patient schläft oder sich seinen alltäglichen Lebensaufgaben widmet.

Für die Verwendung von CGM als Hilfsmittel für die Therapie von Patienten mit Diabetes ist es sehr hilfreich, wenn der Patient über die bestehende Gefahr einer Hypoglykämie durch Alarme informiert wird. Schwere Hypoglykämien können so verhindert bzw. vermieden werden, wenn durch eine rechtzeitige Änderung der Diabetestherapie gezielt darauf eingegangen wird.

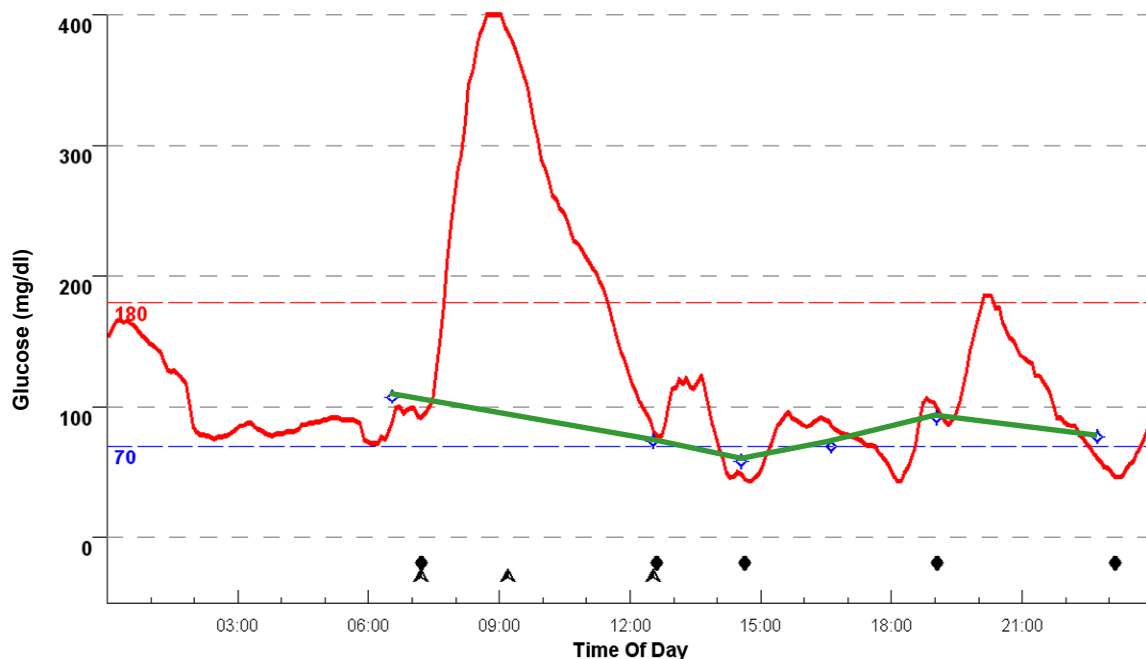


Abb. 1: Beispiel für das unterschiedliche Ausmaß an Informationen zum Verlauf der Glukosekonzentration bei Nutzung der Informationen von CGM (rote Kurve) im Vergleich zur punktuellen Blutzuckermessung (blaue Rauten, die grüne Linie kennzeichnet den daraus gedanklich abgeleiteten, völlig unrealistischen Glukoseverlauf).

Ein Unterschied zur punktuellen Glukosemessung besteht in der Aufzeichnung der glykämischen Dynamik durch das CGM: Die Blutzuckermessung bietet grundsätzlich nur eine momentane Werteerfassung, selbst wenn eine große Anzahl an Messungen (10-30 pro Tag) durchgeführt wird. Sie ist eine statische Messung und kann keine oder nur eine vage Auskunft

geben ob die Stoffwechselsituation stabil ist, oder ob der Blutzucker die Tendenz hat anzusteigen oder abzufallen. Die fortlaufende Messung und Darstellung der Glukosewerte durch CGM lässt dagegen unmittelbar erkennen, aus welcher „Richtung“ der Glukosespiegel kommt und erlaubt eine Abschätzung dazu, wie er sich in der näheren Zukunft verändern wird. Auf dieser Grundlage kann der Patient vorausschauend seinen Glukoseverlauf beeinflussen und Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität und Medikation (Insulinzufuhr) optimieren. Die auf dem Display des Monitors des CGM-Systems dargestellt Glukosekurve visualisiert das Geschehen.

2. Unterschiedliche Ansätze zur Kontinuierlichen Glukosemessung

Es gibt zwei grundsätzlich verschiedene Ansätze zur Nutzung der **kontinuierlichen Glukosemessung**:

Bei dem einen Ansatz dient diese ausschließlich als **diagnostisches Werkzeug für die kontinuierlichen Glukoseaufzeichnung**. Die dabei aufgezeichneten Messwerte sind für den Patienten nicht sichtbar, daher kann er seine Verhaltensweisen – jedenfalls nicht aktuell und situationsgerecht - auch nicht darauf abstimmen. Die Glukoseprofile ergeben sich erst nach Abschluss der Messung, wenn die Daten vom behandelnden Arzt mit Hilfe einer speziellen Software ausgewertet werden. Dabei dienen die parallel gemessenen Blutzuckerwerte der Kalibrierung des CGM-Messsystems. Bei diesem Ansatz werden folglich nur retrospektive Glukosekurven generiert. Der Vorteil ist, dass diese den quasi unbeeinflussten Verlauf der Glukosekonzentration zeigen. Dieses Vorgehen ist vergleichbar mit der 24-Stunden-Blutdruckmessung oder dem Langzeit-EKG. **Diese Variante der kontinuierlichen Glukosemessung, also die Anwendung als diagnostisches Werkzeug, ist nicht Gegenstand der angestrebten Einordnung des Verfahrens in das Hilfsmittelverzeichnis, weil deren Beurteilung in der Regel eine ärztliche Leistung darstellt** (Therapie-Festlegung, - Kontrolle und - Optimierung).

Anders verhält es sich bei den CGM-Systemen Guardian®REAL-Time und Paradigm®REAL-Time bzw. Paradigm®VEO (Kombination von CGM mit einer Insulinpumpe, letztere auf dem Markt seit Ende 2009) der Firma Medtronic, FreeStyle®Navigator der Firma Abbott und dem seit Oktober 2009 in Europa verfügbaren DexCom Seven® Plus der Firma DexCom, Inc USA / Nintamed in Deutschland, dem Nachfolger des DexCom STS. Bei diesen erfolgt die **unmittelbare Anzeige der Messwerte und der Glukosekurve** auf einem Display. Zusätzlich verweisen Pfeile auf den Trend des Glukoseverlaufs. Diese „offenen“ Monitoringsysteme (RT-CGM) kann ein Patient unter Alltagsbedingungen als Hilfsmittel für die Kontrolle und Optimierung seiner Therapie verwenden. **Daher stellen diese CGM-Systeme ein therapeutisches Hilfsmittel** dar. Folglich ist eine Einordnung solcher CGM-Systeme als Leistung der Kostenträger prinzipiell sinnvoll, unabhängig davon, ob ein temporärer oder dauerhafter Einsatz beabsichtigt ist. Mit dem „offenen“ CGM wird für den Patienten erkennbar, ob beispielsweise:

- die Gefahr einer bevorstehenden Hypoglykämie besteht,
- zu hohe Glukosekonzentrationen insbesondere nach Mahlzeiten auftreten,
- die Anpassung der Insulindosis für die aktuelle Mahlzeit richtig war,
- ob auf eine erhöhte körperliche Aktivität mit der Aufnahme zusätzlicher Kohlenhydrate reagiert werden muss etc.

Nicht nur die auf dem Display dargestellten Glukosekurve, aus der hervorgeht ob und wie sich die Glukosekonzentration in den letzten Stunden tendenziell verändert hat, bietet dem Patienten eine über den Rahmen des Einzelglukosemesswertes hinausgehende Information.

Auch die durch Pfeile angezeigte aktuelle Glukoseänderung (verschiedene Pfeilrichtungen zeigen Glukoseänderungsgeschwindigkeiten zwischen -2 mg/dl/min und $+2$ mg/dl/min an) liefert dem Patienten wichtige Zusatzinformationen in Kombination mit der aktuellen Glukosekonzentration. Weiterhin enthalten die Systeme zuschaltbare akustische Alarmer und/oder Vibrationsalarmer, die auf individuell einstellbare zu niedrige oder zu hohe Glukosewerte hinweisen, zum Beispiel während des Schlafes.

Durch die Visualisierung des Glukoseverlaufs ergibt sich die Möglichkeit stark ausgeprägte Glukose-Schwankungen durch geeignete Interventionen zu vermeiden (4). Die Zeit während eines Tages welche Patienten im normnahen Glukosebereich (70 bis 160 mg/dl = 3,9 bis 8,9 mmol/l) verbringen, ist bei Nutzung von CGM-Systemen wesentlich länger als ohne diese (46-49). Gleichzeitig sinkt die Dauer von Glukosewerten im niedrigen wie im hohen Bereich. Dieser Glättung der Glukoseprofile kommt möglicherweise eine prognostische Bedeutung zu.

Die Bedeutung von Glukoseschwankungen im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen ist zwar in einigen experimentellen Untersuchungen gut belegt (5-9), wird allerdings kontrovers diskutiert. Unabhängig davon wurde die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos in Zusammenhang mit postprandialer Hyperglykämie bereits in den 90iger Jahren in verschiedenen Studien beschrieben, wie z.B. der DECODE-Studie (5, 6) oder der Diabetes-Interventions Studie (7). Dass erhöhte postprandiale Glukoseexkursionen auch mit dem gehäuften Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes assoziiert sind, zeigte die ebenfalls aus dieser Zeit stammende Kumamoto-Studie (8, 9). *In-vitro* Untersuchungen mit Zellen, die bei alternierenden Glukosespiegeln den höchsten oxidativen Stress und gleichzeitig die höchste Apoptoserate aufwiesen, weisen ebenfalls auf eine prognostische Bedeutung der glykämischen Variabilität hin (10, 11).

Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass unphysiologisch hohe postprandiale Glukoseanstiege bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Mittelpunkt einer Kaskade von diabetogenen und atherogenen Ereignissen, wie erhöhter Insulinresistenz, postprandialer Dyslipidämie, erhöhtem oxidativen Stress, Verschiebung des Gleichgewichts in der Gerinnungskaskade, endothelialer Dysfunktion usw. stehen (12 - 14). Dieses Problem ist auch für Patienten mit Typ-1-Diabetes relevant (15 - 18). In Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtsterblichkeit gibt es dabei keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes, wie eine prospektive finnische Untersuchung über 18 Jahre zeigen konnte (19). Einschränkend muss allerdings festgestellt werden, dass es noch keine prospektiven, randomisierten, kontrollierten Endpunktstudien gibt, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen den Schwankungen des Glukosespiegels und mikro-/makrovaskulären Ereignissen belegen.

Ein Grund, warum Glukosefluktuationen trotz zahlreicher experimenteller Belege noch nicht als eigenständiger Risikofaktor für die Therapie von Patienten mit Diabetes anerkannt sind ist, dass diese bisher überwiegend mit konventionellen Blutzuckermessungen beobachtet wurden. Es fehlen Endpunktstudien mit routinemäßiger Anwendung von CGM, der einzigen Methode, mit welcher Glukoseschwankungen vollständig erfasst werden können.

3. Technische Eigenschaften der CGM-Systeme bezüglich Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Messung

Mit dem CGMS[®]Gold befindet sich seit 10 Jahren ein CGM-System für den ausschließlichen diagnostischen Einsatz, also zur kontinuierlichen Glukoseaufzeichnung auf dem Markt. Seit dem Jahr 2004 stehen mit dem Guardian[®]RT (aktuelle Produkte: Guardian[®]REAL-Time und Pardi[®]REAL-Time / Paradigm[®]VEO), seit 2007 mit dem FreeStyle[®]Navigator und seit Oktober 2009 mit dem DexCom Seven[®] Plus, dem Nachfolger des DexcomDexCom[®]STS, CGM-Geräte als Hilfsmittel für die Diabetestherapie zur Verfügung.

In der Literatur gibt es bisher ca. 500 Publikationen zur Anwendung von CGM-Systemen unter den unterschiedlichsten Fragestellungen. Bedingt durch die längere Verfügbarkeit des CGMS®Gold-System behandelt ein erheblicher Anteil davon diagnostische Aspekte. Da aber das Guardian®REAL-Time-System auf der gleichen Sensortechnologie beruht wie das CGMS®Gold, andererseits die Systeme FreeStyle®Navigator und DexComSTM™ ebenfalls eingehend untersucht wurden, **kann keinesfalls mehr von einer Erprobungsphase die Rede sein. Die CGM-Systeme haben ihre Reife im Sinne der im Rahmen der Diabetesbehandlung notwendigen Genauigkeit und als diagnostisches Hilfsmittel in zahlreichen Studien und auch unter Alltagsbedingungen (wenn auch in noch geringer Anwendungsbreite) nachgewiesen.**

Die für die Zulassung solcher Medizintechnikprodukte verantwortlichen Behörden (FDA Zulassung in den USA, CE Zertifizierung in Europa) schätzen die Güte der Messung dieser Systeme als so zuverlässig ein, dass deren Anwendung am Patienten unter definierten Voraussetzungen zugelassen wurde. Im Falle einer therapeutische Intervention, z.B. der Festlegung der Insulindosis sollen die Patienten allerdings die CGM-Messwerte durch eine konventionelle Blutzuckermessung verifizieren. Der Grund für diese Einschränkung besteht darin, dass die Glukosesensorenwerte in der interstitiellen Flüssigkeit gewonnen werden, wodurch es zu physiologisch bedingten Abweichungen zur Blutglukosekonzentration im Falle von sich rasch ändernden Glukosewerten kommt (28, 76, 77) (wird im Weiteren ausführlich erläutert). In diesem Sinne ist die CGM-Messung bisher nur als adjunktive Messung zugelassen. Grundsätzlich würde ein Messverfahren aber nicht zugelassen, wenn es nicht die Voraussetzungen im Rahmen der in der Diabetesbehandlung zulässigen Messtoleranzen erfüllen und damit eine Gefährdung für den Patienten darstellen würde.

	<i>Guardian®REAL-Time Paradigm®REAL-Time Paradigm®VEO</i>	<i>DexCom Seven® Plus</i>	<i>FreeStyle® Navigator</i>
Stärke der Sensorelektrode	23 Gauge (= 0,6 mm)	26 Gauge (= 0,405 mm)	22 Gauge (= 0,7 mm)
Länge der Sensorelektrode	12,7 mm	12,7 mm	6 mm
Einstechwinkel	45 Grad	45 Grad	90 Grad
Nutzungsdauer	6 Tage	7 Tage	5 Tage
Beginn der Nutzung nach der Sensoranlage	2 Stunden	2 Stunden	1 Stunde
Kalibrierung durch Blutzuckermessungen nach	2, 8, dann alle 12 h	2, dann alle 12 h	1, 2, 10, 12, 24 bzw. 72 h
Anzeige von aktuellen Werten	alle 5 Minuten	alle 5 Minuten	jede Minute
Darstellung Glukoseverlauf über	3, 6, 12, 24 h	1, 3, 6, 12 und 24 h	2, 4, 6, 12, 24 h
BZM vor Therapieentscheidung?	Ja	Ja	Ja
Daten-Download	möglich	möglich	möglich

Tabelle 1: Besonderheiten der verschiedenen CGM Systeme mit Anzeige aktueller Glukosewerte (modifiziert nach 20)

Die Genauigkeit der Glukosesensoren wird eingeschränkt durch Messfehler. Grundsätzlich weisen Glukosesensoren - wie jede Messmethode - systematische und zufällige Fehler auf, so dass die Frage beantwortet werden muss, ob diese im Rahmen der Diabetesbehandlung akzeptabel sind.

Systematische Fehler beeinflussen die Genauigkeit und lassen sich nicht durch Wiederholung der Messung verringern, sondern nur durch parallele Messungen zwecks Kalibrierung, wobei diese Referenzmessung wesentlich genauer sein sollte (ideal eine Zehnerpotenz besser). Speziell bei Glukosesensoren kommen systematische Messwertabweichungen zur wahren Glukosekonzentration u.a. zustande durch Verkapselung

der Sensorspitze mit Bindegewebe, und auch durch Degradation der Enzymbeladung. Diese sind zeitabhängig, allerdings nur bedingt voraussagbar. Die Folge ist eine Messwertdrift. Durch regelmäßige akkurate Kalibrierungsmessungen, noch bevor eine das Messsignal deutlich beeinflussende Drift eintritt, kann aber die Messgenauigkeit wesentlich verbessert werden. Leider steht den Patienten im Alltag zur Kalibrierung nur die selbst mit einem im Vergleich zur Labormessung etwas größeren Fehler behaftete Blutzuckermessung zur Verfügung. Im Rahmen der für die Diabetestherapie notwendigen Genauigkeit erscheint dies aber akzeptabel.

Zufällige Fehler kommen zustande durch das Sensorrauschen, durch Fluktuationen der Gewebsglukose selbst, durch Änderung des Sauerstoffgehaltes im Sensorumfeld (Unterhautfettgewebe) und durch die Mikrozirkulation. Diese Fehler lassen sich durch Einbeziehung vieler Messwerte verringern. Beim CGM erfolgt diesbezüglich eine Signalfilterung. Die Steigerung der Präzision verlangt die Analyse von Werten aus der Vergangenheit, was innerhalb der Auswertalgorithmen geschieht.

Für die Beurteilung der Messgenauigkeit werden in den Untersuchungen / Studien folgende Parameter herangezogen:

- Absolute Differenz: Sensorglukose minus Referenzglukose
- Relative absolute Differenz (RAD) = $(\text{Sensorglukose} - \text{Referenzglukose}) \times 100 / \text{Referenzglukose}$
- MARD (mittlere absolute relative Differenz), d.h. der Mittelwert der RAD's von vielen Messungen
- Korrelationskoeffizient als Maß zur Assoziation der Werte von CGM und Referenzmessung
- Die Klassifizierung der im Vergleich mit einer Referenzmethode entstehenden Wertepaare durch eine sogenannte Error-Grid-Analyse (dabei ist nur die Variante „continuous glucose– error grid analysis (CG-EGP) sinnvoll, nicht die für die Beurteilung von punktuellen Blutzuckermesswerten verwendete statische EGP): Anteil an Messwertpaaren in der Zone A (optimal) und der diabetologisch noch akzeptablen Zone B
- Anteil der Werte nach ISO Kriterien für die Messgenauigkeit:
 - o für Referenzglucose ≤ 75 mg/dl (4,2 mmol/l) → Anteil CGM - Werte innerhalb der Toleranz ± 15 mg/dl;
 - o für Referenzglucose ≥ 75 mg/dl (4,2 mmol/l) → Anteil CGM - Werte innerhalb der Toleranz ± 20 mg/dl
- Sensitivität und Spezifität der Messung (die so genannte ROC – Kurve: Receiver operating characteristics)
- Reproduzierbarkeit der Messung (zum Beispiel durch Vergleich der Glukoseverläufe bei zwei simultan messenden CGM-Systemen bei einem Patienten)

Publikationen mit dem zu diagnostischen Zwecken verwendeten System CGMS®Gold (der Guardian®REAL-Time beruht auf der gleichen Sensortechnologie) zeigen Messwertabweichungen (MARD) von 11 bis 14% und 98% von Messwerten in den CG-EGP-Zonen A und B (21, 22). Zwar existieren für die CGM-Technik bisher in Europa/Deutschland und auch in Übersee keine Standards, wie es sie zum Beispiel mit den RiliBÄK (Richtlinien der Bundesärztekammer) für die punktuelle Blutzuckermessung gibt, wenn diese Kriterien jedoch angewendet würden, so wäre die Messgenauigkeit der CGM-Systeme ausreichend (wenn auch schlechter als die bei Blutzuckermessgeräten).

Relevanter sind jedoch Studienergebnisse von direkt die Messergebnisse anzeigenden CGM-Systemen. Die Ergebnisse einer repräsentativen Studie aus dem Jahr 2008 mit den drei Nadelsensoren Guardian®REAL-Time, FreeStyle®Navigator, DexCom Seven® Plus sowie dem Mikrodialysesystem GlucoDay zeigt Tabelle 2 (23).

MARD im Bereich 70-180 mg/dl:

- Guardian®REAL-Time: 15,2%
- FreeStyle®Navigator: 15,3%
- DexCom Seven® Plus: 15,3%

Erfüllung ISO Kriterien im Glukosebereich > 70 mg/dl (4,2 mmol/l):

- Guardian®REAL-Time: 73,2%
- FreeStyle®Navigator: 72,2%
- DexCom Seven® Plus: 76,6 % (> 80 mg / dl (4,4 mmol/dl) → Anteil CGM-Werte innerhalb der Toleranz ± 20 %

CG-ECP (für CGM), Bereiche A bzw. A und B bei Normoglykämie (70 – 140 mg/dl):

- Guardian®REAL-Time: 91,3% (nur A), 98,9% (A und B)
- FreeStyle®Navigator: 93,7% (nur A) 98,6% (A und B)
- DexCom Seven® Plus: 96,81 % (nur A), 98,97% (A und B)

CG-ECP (für CGM), Bereiche A bzw. A und B bei Hypoglykämie (< 70 mg/dl):

- Guardian®REAL-Time: 81,9% (nur A), 84,4% (A und B)
- FreeStyle®Navigator: 95,5% (nur A) 97,0% (A und B)
- GlucoDay: 87,3 (nur A), 96,2% (A und B)

Tabelle 2: Daten zur Beurteilung der numerischen und klinischen Genauigkeit der drei Nadelsensor-CGM-Systeme Guardian®REAL-Time, FreeStyle®Navigator, DexCom Seven® Plus sowie dem Mikrodialysesystem GlucoDay (modifiziert nach 23)

Weitere Ergebnisse von vergleichenden Untersuchungen für die relevanten CGM-Systeme finden sich in verschiedenen Veröffentlichungen:

- FreeStyle®Navigator: hyperinsulinämischer Glukose-Clamp-Test: 70-210 min Euglykämie mit dem Ziel 110 mg/dl, danach Abfall des Glukosespiegels mit einer Geschwindigkeit von 1 mg/dl/min in den Bereich der Hypoglykämie (Zielwert: 40 mg/dl) Anzahl der Wertepaare in den Zonen A bzw. A und B bei Normoglykämie (70 – 140 mg/dl) (24):
 - CG-ECP im Bereich der Hypoglykämie: A: 82,2%; B: 5,6%
 - CG-ECP im Bereich der Euglykämie: A: 88,8%; B: 10,2%
- DexCom™ STS™ (25): MARD im Vergleich zur Blutzuckermessung an verschiedenen Tagen: zwischen 11,3 und 14,5%
- Paradigm®REAL-Time (26): MARD 15,8%, Anteil der Werte in den Zonen A und B im ECP: 95,9%

Eine wichtige Tatsache ist, dass die CGM-Systeme die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit im subkutanen (Fett)-Gewebe messen, wodurch die direkte Vergleichbarkeit mit der Glukosemessung im Blut nur im Falle relativ konstanter Glukosespiegel, zum Beispiel vor einer Mahlzeit gegeben ist. Eine relative Konstanz der Glukosekonzentration findet sich zwar auch im Maximum einer Glukoseauslenkung als ein Plateau über eine gewisse Zeit hinweg, nur stimmen dann die Glukosekonzentrationen im Blut und im subkutanen Gewebe nicht zwangsläufig überein (die Unterschiede sind unter anderem abhängig von der individuellen Insulinsensitivität: ist diese hoch, so wird ein Teil der lokal vorhandenen Glukose umgehend in die Körperzellen aufgenommen, noch bevor die Glukosemoleküle an die Sensorinsertionsstelle im Unterhautfettgewebe diffundieren können). Dies führt zu messbar weniger Glukose als im Blut vorliegt – der Blutzuckerwert erscheint dann höher als der CGM-Messwert. Durch die Kalibrierung können solche Faktoren

abgefangen werden, ob und in welchem Ausmaß das unter allen individuellen Umständen gelingt, ist noch detailliert zu untersuchen.

Im Falle eines Glukoseanstiegs oder -abfalls kommt es zu einer zeitlichen Verschiebung von 5 bis 25 Minuten zwischen den Messwerten im Blut und in der interstitiellen Flüssigkeit. Dieser so genannte "time lag" ist eine physiologische Differenz und kein Messfehler, da es nach einer raschen Änderung des Blutglukosespiegels eine gewissen Zeit dauert bis die Glukosemoleküle über die Wände der Blutkapillaren hinweg durch die interstitielle Flüssigkeit hinweg bis an die Spitze der eingestochenen Nadelelektrode diffundiert sind, es also im „Gewebe“ zu einer messbaren Änderung kommt. Bei raschen Änderungen der Glukosekonzentration läuft die Messung mit den CGM-Systemen also denen im Blut in einem gewissen Ausmaß „nach“. Werden zu solchen Zeitpunkten die Messergebnisse der Messung im Blut (Blutzuckermessgerät) und im Gewebe (CGM-Systeme) verglichen, so werden erhebliche Unterschiede beobachtet. Diese Messwertabweichungen stellen aber keinen Messfehler dar, sondern sind physiologisch bedingt durch die Messung in unterschiedlichen Kompartimenten (27, 28). Diesem Umstand ist es auch geschuldet, dass für therapeutische Entscheidungen (zum Beispiel Spritzen von Insulin) nach wie vor zusätzliche Blutzuckermessungen notwendig sind.

Leider lassen sich die Glukosekonzentrationswerte im Gewebe unter Alltagsbedingungen nicht über fixe Gleichungen prospektiv in Blutzuckerwerte umrechnen, um eine immerwährende Vergleichbarkeit zu erreichen (Ausnahme: konstante Glukosespiegel). Es gibt zahlreiche Bemühungen durch ergänzende Messungen anderer Parameter eine Messung zu erreichen, die keine Kalibrierung mehr benötigt. Möglich ist dies bisher nur unter klinischen Bedingungen, das heißt bei einem genau definiertem metabolischen Ausgangszustand und exakt festgelegter Mahlzeitzusammensetzung (29). Selbst unter diesen Bedingungen treten aber auch bei stoffwechselgesunden Personen gewisse Unterschiede bei den Messergebnissen auf. Bei Patienten mit Diabetes spielen die individuelle Insulinsensitivität und der Spritz-Ess-Abstand beim Mahlzeiteninsulin (und auch bei der Korrektur von erhöhten Glukosewerten) eine weitere modifizierende Rolle.

Grund für eine weitere zeitliche – analytische - Verzögerung, die aber im Rahmen der gesamten Situation als nicht wesentlich einzuschätzen ist, ergibt sich durch die Sequenz mit der ein neuer Messwert angezeigt wird. Die CGM-Systeme zeigen nicht ständig den gerade aktuellen Messwert an, sondern die Messergebnisse werden vor der Anzeige über einen kurzen Zeitraum hinweg zusammengefasst. Durch diese Mittelwertbildung werden kurzfristige Schwankungen in den Messergebnissen „herausgemittelt“. Beim Guardian®REAL-Time (incl. der Verbindung desselben Glukosesensors mit der Insulinpumpen Paradigm®REAL-Time / Paradigm®VEO) wird alle 5 Minuten (der in Wirklichkeit aus 30 Messwerten ermittelt wurde), beim FreeStyle®Navigator alle 60 Sekunden ein neuer Messwert angezeigt. Diese Zeiten (beim Guardian®REAL-Time 5 min, die 60 Sekunden beim FreeStyle®Navigator sind eher nicht relevant) sind im ungünstigsten Fall (Messung des vergleichenden Blutzuckerwertes unmittelbar nachdem ein neuer Messwert auf dem CGM-System angezeigt wurde) zu dem physiologischen „time lag“ hinzu zu addieren.

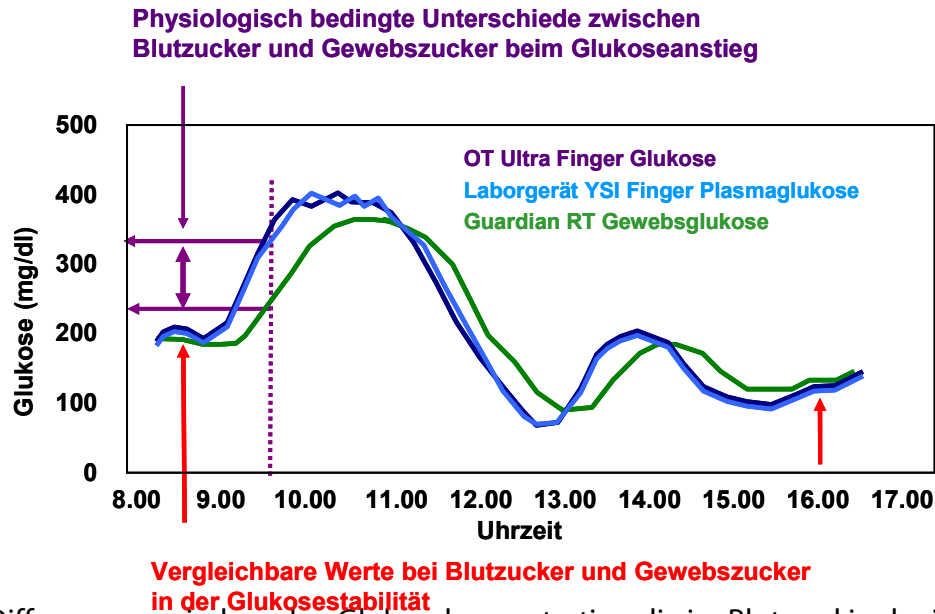


Abb. 2: Differenzen zwischen den Glukosekonzentration die im Blut und in der interstitiellen Flüssigkeit gemessen wurden: in Phasen der Glukosehomöostase stimmen die Messwerte überein (rote Pfeile). Bei Phasen mit einem raschen Glukoseanstieg und -abfall kommt es dagegen zu einem physiologisch bedingten „time lag“, bei Patienten mit Diabetes liegt dieser zwischen 5 und 25 Minuten (Abbildung nach (28)).

Unabhängig aller Einflussgrößen auf den „time lag“ besteht durch die Kalibration der CGM-Systeme mit herkömmlichen Blutzuckermessungen im Zustand relativ konstanter Glukosespiegel die Anbindung an die bisherige Betrachtung der Glukoseregulation über die punktuelle Blutzuckermessung. Die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit korreliert zu solchen Zeitpunkten recht gut mit der Blutglukosekonzentration. Durch geeignete Schulungsprogramme muss den Patienten verständlich gemacht werden, dass zu anderen Zeitpunkten (mit mehr oder weniger raschen Änderungen in der Glukosekonzentration) diese Korrelation deutlich schlechter sein kann. Diesen physiologisch bedingten Unterschieden steht allerdings ein wesentlicher Vorteil von CGM-Systemen gegenüber: durch die ständig zur Verfügung stehenden Informationen über die Glukosedynamik und den Glukosetrend ist die Anforderung an die Güte der Glukosemessung für den einzelnen Messwert deutlich geringer als bei einer punktuellen Blutzuckermessung (30). Entsprechende Standards (wie RiliBÄK für die BZM) sind aber noch zu entwickeln. Es wird diskutiert, ob die Betrachtung der Glukosespiegel möglicherweise vom Blutzucker auf den Gewebszucker übergehen sollte (75, 94, 95).

Ein wichtiges Kriterium für die Zuverlässigkeit der Messung der verfügbaren CGM-Systeme wird durch die simultane Registrierung der Glukosekonzentration mit zwei Systemen an verschiedenen Insertionsstellen der Sensoren geliefert. Wenn sich eine gute Reproduzierbarkeit der Messung ergibt, obwohl die Messung an verschiedenen Körperstellen erfolgt, so liegen die dabei zu beobachteten Abweichungen im Bereich zwischen 10 bis 15% (21, 29, 31). In diesem Fall hat die Applikationsstelle keine wesentliche Bedeutung auf den Messwert, sei es in Hinsicht auf die Glukosekonzentration oder deren zeitlichen Verlauf. In experimentellen klinischen Untersuchungen wurden diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede bei parallelen Messungen mit CGM am Arm und Abdomen registriert (29), im Gegensatz zur Blutzuckermessung (77).

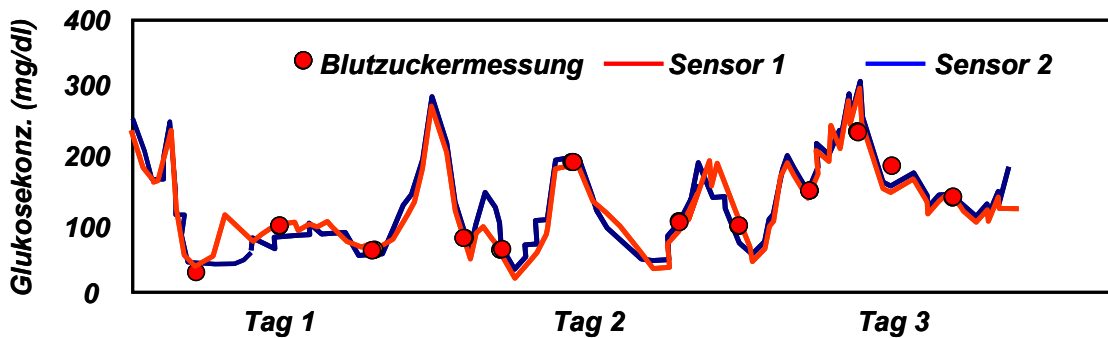


Abb. 3: Glukoseprofile bei simultaner Messung mit zwei CGM-Systemen in der interstitiellen Flüssigkeit im Gewebe eines Patienten mit Typ-1-Diabetes. Die mittlere Abweichung aller paarweise gemessenen Werte in Bezug auf das Blutzuckermessgerät betrug 13,8% (31).

4. Hypoglykämien erkennen und behandeln.

Hypoglykämien sind eine Nebenwirkung der Insulintherapie (bzw. auch der oralen Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Gliniden) und sollten vermieden werden, da sie einerseits ein eigenständiges Gefahrenpotential für plötzlichen Tod, Unfälle, Gefäßereignisse bilden und andererseits hohe Kosten (Notarzt, Krankenhausaufenthalt) verursachen können. Leichte Hypoglykämien kann der Patient selbst durch orale Kohlenhydratzufuhr (Traubenzucker) beseitigen, sie werden dennoch meist als unangenehm empfunden und begrenzen daher eine „straffe“ Einstellung auf niedrigem Niveau. Hypoglykämien zählen zu den Haupthinderungsgründen, eine normale bzw. normnahe Einstellung des Stoffwechsels zu erzielen.

Normalerweise bemerken Menschen mit Diabetes adrenerge bzw. neuroglykopenische Warnsymptome und können rechtzeitig „gegensteuern“. Andererseits gibt es eine Anzahl von Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, welche dadurch besonders häufig von schweren Hypoglykämien heimgesucht werden und welchen man ein erhöhtes Blutzucker-Niveau empfiehlt mit der Erhöhung des Risikos diabetische Folgeerkrankungen zu entwickeln.

Beim konventionellen Therapieregime wird einem Diabetespatienten empfohlen, bei Warnsymptomen zur Absicherung einer nachfolgenden Aktion eine Selbstmessung vorzunehmen (sofern möglich).

Bei Glukosesensoren mit Anzeige aktueller Glukosewerte werden verschiedene Methoden realisiert, um eine Hypoglykämie entweder zu erkennen oder vorherzusagen. Dies sollte sicher (geringer Messfehler) und rechtzeitig (mit geringer Zeitverzögerung) erfolgen, damit die darauf folgende Maßnahme wirkungsvoll sein kann. Im Zusammenhang mit der Entwicklung der künstlichen Bauchspeicheldrüse wird an der Verfeinerung der Hypoglykämie-Erkennung weiter geforscht.

Zu unterscheiden ist zwischen aktiver Prädiktion und passiver Feststellung einer Hypoglykämie.

Die Prädiktion ist ein mathematischer Rechenprozess, welcher die Sequenz der letzten Sensorwerte und deren „Trend“ (mathematisch die erste Ableitung) und ggf. auch die Glukoseänderungsgeschwindigkeit pro Zeiteinheit (mathematisch die zweite Ableitung) mit einbezieht. Ähnlich wie beim Messfehler, wird ein Kompromiss einzugehen sein zwischen rechtzeitiger Vorwarnung (z.B. 10 min vorher) und richtiger (genauer und präziser)

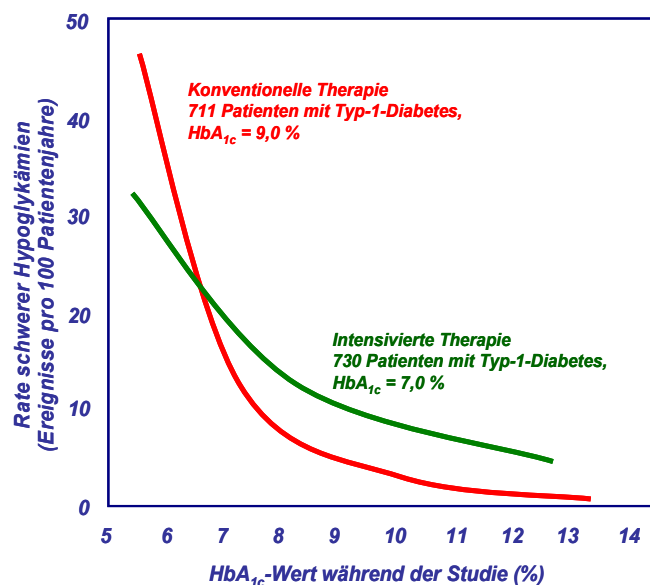
Vorwarnung. Je früher gewarnt wird, desto wahrscheinlicher kann eine prädiaktive Maßnahme (Einnahme von Traubenzucker) die Hypoglykämie vermeiden. Damit wird aber gleichzeitig die Unsicherheit größer mit der Konsequenz, dass Kohlenhydrate unnötig aufgenommen werden (in Analogie zur nachfolgend noch zu beschreibenden Problematik von Sensitivität und Spezifität).

In jedem Fall benötigt der Patient einen „Alarm“, deren Grenzen und Bedingungen er selbstständig oder mit seinem Diabetesspezialisten festlegt und welcher auch in der Lage sein sollte, ihn nachts zu wecken, wenn es gewünscht wird.

5. Alarmfunktion der CGM-Systeme – Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Hypo- oder Hyperglykämien

Der wichtigste Vorteil von CGM ist die Sichtbarkeit des Glukosetrends, weil damit in einem gewissen Rahmen eine vorausschauende Beeinflussung des Glukosespiegels möglich ist. Die CGM-Systeme lösen bei vom Patienten/Arzt definierbaren Glukosemesswerten Alarmsignale aus um das Auftreten von Hypo- oder Hyperglykämien anzuzeigen. Zusätzlich stehen Voralarme zur Verfügung, die ausgelöst werden bevor die Schwellwerte für Hypoglykämie bzw. Hyperglykämie erreicht werden. Sie werden also sinnvollerweise entsprechend bei etwas höheren (bei Hypoglykämiegefahr) bzw. etwas tieferen Werten (bei Hyperglykämiegefahr) ausgelöst, um dem Patienten die Zeit zu geben dies durch eine konventionelle Blutzucker-

Abb. 4: Eine der wichtigsten Barrieren für eine normnahe Stoffwechselkontrolle liegt in der erhöhten Gefahr von Hypoglykämien (Bild nach DCCT (32)). Die Angst vor schweren Hypoglykämien hemmt viele Patienten darin eine bessere glykämische Einstellung anzustreben und erhöht das Risiko für diabetische Folgeerkrankungen.



messung zu verifizieren und therapeutisch geeignet zu reagieren bevor eine akute problematische Stoffwechselsituation wirklich eintritt. Diese „Voralarme“ und die Anzeige von Trendpfeilen, welche die Glukoseänderungsgeschwindigkeit (z.B. 1 oder 2 mg/dl/min) charakterisieren, unterstützen das Therapiemanagement entscheidend. Somit kann ein Patient auf einen Hypoglykämievoralarm mit rechtzeitiger Aufnahme von Kohlenhydraten reagieren und damit diese vermeiden oder wenigstens abschwächen. Dabei wird der Nutzer auch gewarnt, wenn er zum Beispiel schläft oder aus anderen Gründen die aktuellen Werte nicht ablesen kann, z.B. beim Autofahren. Für die bei der DCCT beobachtete Problematik, dass bei Patienten mit einer verbesserten Stoffwechselkontrolle das Risiko für Hypoglykämien erhöht ist (was wiederum die Optimierung der Stoffwechselkontrolle erschwert, weil die Patienten versuchen das Auftreten von schwere Hypoglykämien unbedingt zu vermeiden) (Abb. 4), bietet der Einsatz von CGM einen Ausweg (32). Einerseits belegen dies verschiedene experimentelle Untersuchungen, (z. B. 33 – 35), andererseits wurde der Nachweis auch in randomisierten kontrollierten Studien, wie der JDRF < 7 (49) geführt (siehe Abschnitt 6).

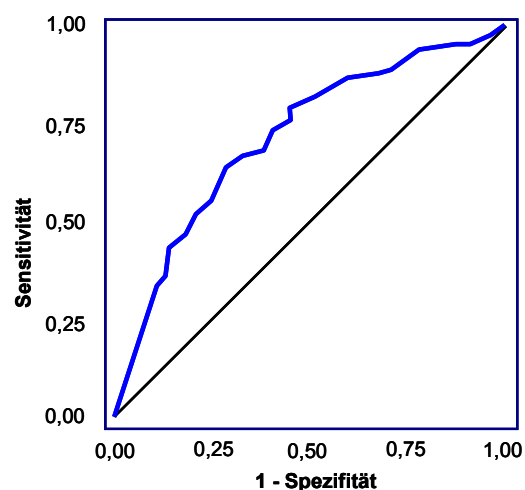
In einigen Studien wurde die diagnostische Wertigkeit der Alarmfunktion der CGM-Systeme, zur Erkennung hoher, insbesondere aber auch niedriger Glukosewerte evaluiert. Dazu gilt es die Sensitivität und Spezifität der CGM-Messung zu beschreiben. Durch die grafische Darstellung dieser beiden Parameter in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration in der so genannten ROC – Kurve (Receiver operating characteristics*) lässt sich die Messgüte eines CGM-Systems für die Erkennung einer Hyperglykämie oder einer Hypoglykämie charakterisieren (36, 37). Speziell für die Hypoglykämie bedeutet das

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{niedriger Glukosewert mit Alarm bzw. Feststellung}}{\text{alle gemessenen Glukosewerte, die im Hypoglykämiebereich liegen}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{niedriger Glukosewert mit Alarm bzw. Feststellung}}{\text{alle gemessenen Glukosewerte, die nicht im Hypoglykämiebereich lagen}}$$

In das ROC-Diagramm werden dabei die Empfindlichkeit (Sensitivität) zur Hypoglykämieerkennung aufgetragen über der Differenz „1 - Spezifität“ (38). Ein Gesamtmaß für die Güte der Hypoglykämieerkennung liefert dabei die Fläche unter der ROC-Kurve. Sie kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt.

Abb. 5: Beispiel für eine ROC-Kurve:



* Die Begrifflichkeit kommt aus der Rundfunktechnik: Bei der Signalübertragung zeigte sich: je empfindlicher der Verstärker eingestellt wird (hohe Sensitivität), desto mehr Rauschen tritt auf (geringe Spezifität).

Für die Erkennung von Hypoglykämien bedeutet dies:

- je niedriger der ROC-Wert ist, desto unempfindlicher ist der Sensor (Sensitivität)
- aber: je niedriger dieser Wert, desto sicherer wird die Hypoglykämie nachgewiesen (Spezifität).

Bei Festlegung einer Alarmschwelle bei einer Glukosekonzentration von 50 mg/dl (2,8 mmol/l) kommt es dazu, dass nahezu jeder Alarm wirklich eine Hypoglykämie charakterisiert. Falsch positive Fehlalarme würden kaum auftreten. Die damit erreichte hohe Spezifität hat aber den Preis, dass „wahre“ Hypoglykämien im Bereich zwischen 51 bis 70 mg/dl (2,8 - 3,9 mmol/l) nicht gemeldet würden. Wird dagegen eine Alarmschwelle von 70 mg/dl (3,9 mmol/l) eingestellt, so ist die Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Fehlalarmen höher, es würden aber keine „wahren“ Hypoglykämien übersehen (hohe Sensitivität). Beispielsweise findet sich für das System CGMS[®]Gold bei einer Schwelle (in der Arbeit wurden die bei dieser Schwelle vom System gemessenen Werte beurteilt; das CGMS[®]Gold besitzt keine Alarmfunktion, beruht aber seitens des Glukosesensors auf der gleichen Technologie wie der

Guardian®REAL-Time) von 72 mg/dl (4 mmol/l) eine Sensitivität von >90% bei einer Spezifität von etwa 25%. Dagegen wird bei einer Schwelle von 55 mg/dl (3,1 mmol/l) eine Sensitivität von ca. 65% mit einer Spezifität von 68% registriert (37). Bei den verschiedenen Untersuchungen mit unterschiedlichen CGM-Systemen schwanken die Angaben zur diagnostischen Sensitivität (55 bis 65%) und Spezifität (90 bis 97%) zur Erkennung von Hypoglykämien. Diese Wechselbeziehung von Sensitivität und Spezifität gilt generell für jedes diagnostische Messverfahren, nicht nur für CGM.

Die ROC-Kurve eines CGM-Systems ist dabei umso besser, je höher die Messgenauigkeit des Systems in dem relevanten Messbereich ist. Dabei ist die Messgüte aller Glukosemesssysteme, d.h. die von CGM-Systemen wie auch die konventioneller Blutzuckermessgeräte, im Bereich niedriger Glukosekonzentrationen mit einer höheren Ungenauigkeit behaftet. Sensitivität und Spezifität sind folglich im hypoglykämischen Glukosebereich niedriger als im hyperglykämischen Glukosebereich, d.h. Hyperglykämien werden sicherer erkannt.

Patienten mit Diabetes erleben im therapeutischen Alltag diese diagnostische „Unschärfe“ ihres CGM-Systems mit einem gewissen Anteil an falsch positiven oder negativen Alarmen. Treten häufig falsch positive Alarmer auf, d.h. das System gibt eine Warnmeldung, die Überprüfung des Wertes mit der Blutzuckermessung zeigt aber, dass der Blutzuckerwert gar nicht erniedrigt ist, so wird der Patient dazu tendieren nicht mehr auf jeden Alarm zu reagieren. Falsch negative Alarmer, d.h. eine real existierende Hypoglykämie wird nicht angezeigt, führen gleichfalls dazu, dass die Patienten ihr Vertrauen in die Messtechnik verlieren. Diese Problematik muss durch eine entsprechende Schulung den Patienten verständlich gemacht werden und verlangt vor allem auch eine patientenorientierte, individuelle Anpassung der Alarmschwellen. Trotz dieser Einschränkungen stellt CGM durch die Warnung vor Hypoglykämien für das Therapiemanagement im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard (nur zufällige Detektion einer Hypoglykämie durch eine Blutzuckermessung oder das Auftreten von Hypoglykämiesymptomen) einen gewaltigen, wenn nicht sogar für die Patienten selber (und auch seine Angehörigen, besonders aber für Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes) den wichtigsten Fortschritt dar. Sicherer sein zu können, keine schwere Hypoglykämien zu erleiden, stellt eine massive Beruhigung für die Patienten dar. Durch die zu erwartende Weiterentwicklung der Messgenauigkeit der CGM-Systeme wird deren diagnostische Zuverlässigkeit/Leistungsfähigkeit bestimmt noch gesteigert werden. Trotzdem bleibt diese Begrenzung von Sensitivität und Spezifität immer bestehen, weil sie prinzipieller Natur ist. Durch geschickte Wahl der Alarmgrenzen (Voralarme entsprechend höher als die Hypoglykämieschwelle), was eine entsprechende Schulung der Patienten voraussetzt, sind die Vorgehensweise und damit das System zu optimieren.

Aus der Sicht der Patienten ist bei akuten Stoffwechsellentgleisungen die Vermeidung von Hypoglykämien wichtiger als die von Hyperglykämien. In Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen besitzt aber auch die Vermeidung hoher Glukosewerte eine wichtige Bedeutung. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von Hyperglykämien zeigen, dass die Sensitivität bei einer Alarmschwelle von 180 mg/dl (10 mmol/l) etwa 85% beträgt, während die Spezifität über 90% liegt (39).

Insgesamt gesehen weisen CGM-Systeme zwar eine gewisse diagnostische Unschärfe bei der Auslösung von Alarmen auf, die bisher vor einer therapeutischen Reaktion durch punktuelle Blutzuckermessungen bestätigt werden müssen, es ist aber erst diese **kontinuierliche Messung, die den akuten Glukoseverlauf überhaupt sichtbar macht**. Zwar ist das Auftreten von Hypoglykämie-Symptomen ein wesentliches und zuverlässiges Signal für potentiell bedrohliche Zustände, allerdings sind sie dann schon eingetreten. Weiterhin können diese in der Nachtzeit auftreten, wodurch sie vom Patienten häufig verschlafen

werden. Durch CGM lassen sich diese akuten Entgleisungen dagegen praktisch vermeiden oder wenigstens abschwächen (siehe z.B. JDRF < 7 – Studie (49), auch bei Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen.

6. Klinische Evidenz für positive Effekte der Nutzung von CGM-Systemen mit Anzeige der aktuellen Glukosewerte (RT-CGM)

Um die Evidenz für die Nutzung von CGM als Hilfsmittel beurteilen zu können, müssen die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT - randomized controlled trial) vorliegen. Allerdings gilt es, zwei wesentliche Aspekte bei dem Einsatz dieser diagnostischen Methodik zu beachten:

Zum einen ist die Beweiskraft einer Studie immer von der Art der zu prüfenden Methode/Therapie abhängig. Im Falle von CGM handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren, welches Einfluss auf die Diabetestherapie haben kann, wenn der Patient es geeignet einsetzt. Wenn der Patient nicht adäquat reagiert, hat CGM keinerlei Wirkung, verursacht aber Kosten. Es gilt also, die zur Verfügung gestellten Informationen dem Patienten so zu präsentieren, dass dieser sie optimal für die Optimierung seine Stoffwechselkontrolle einsetzen kann. Voraussetzung ist natürlich, dass der Patient eine intensivierete Insulintherapie durchführt (Abb. 6). Diese kann beispielsweise auch mit einer kontinuierlichen, subkutanen Insulinpumpentherapie (CSII) durchgeführt werden. Diese Therapie bietet von allen Formen der Insulintherapie die meisten Möglichkeiten einer zeitnahen Variation der Insulinapplikation (Erweiterung im Vergleich zu einer Insulintherapie mit subkutaner Injektion: Veränderung der basalen Insulinsubstitution, verschiedene Bolusoptionen bei prandialer Insulintherapie). Im Zusammenhang mit CGM kann diese Therapieform optimal eingesetzt werden.

Zum anderen führt die zur Verfügungstellung von CGM nicht automatisch zur Optimierung der antidiabetischen Therapie, denn es gilt die Brücke zwischen CGM-Messungen und Therapieänderungen durch den Patienten selbst bauen zu lassen. Sein Wissen, seine Motivation, seine Alltagssituation und seine generelle Fähigkeit die Messdaten richtig zu interpretieren und in die Therapie umzusetzen sind dafür absolut entscheidend. Für die adäquate Interpretation des Informationsflusses, die sich aus 288 (Guardian®REAL-Time, Paradigm®REAL-Time / Paradigm®VEO, DexCom Seven® Plus) bzw. 1440 (FreeStyle®Navigator) Messwerten pro Tag ergibt, stellen die CGM-Systeme sowohl graphische Darstellungen, als auch Trendinformationen zur Verfügung. Dies bedeutet aber nicht automatisch, dass alle Patienten diese Darstellungsformen adäquat interpretieren können.

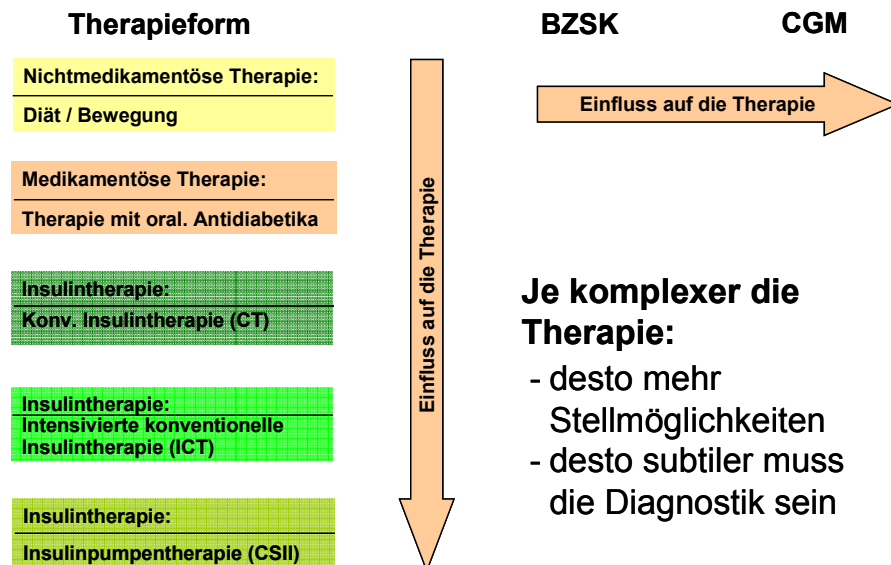


Abb. 6: Therapieoptionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und die dabei hilfreichen/notwendigen diagnostischen Optionen (BZSK = Blutzuckerselbstkontrolle; CGM = kontinuierliches Glukosemonitoring).

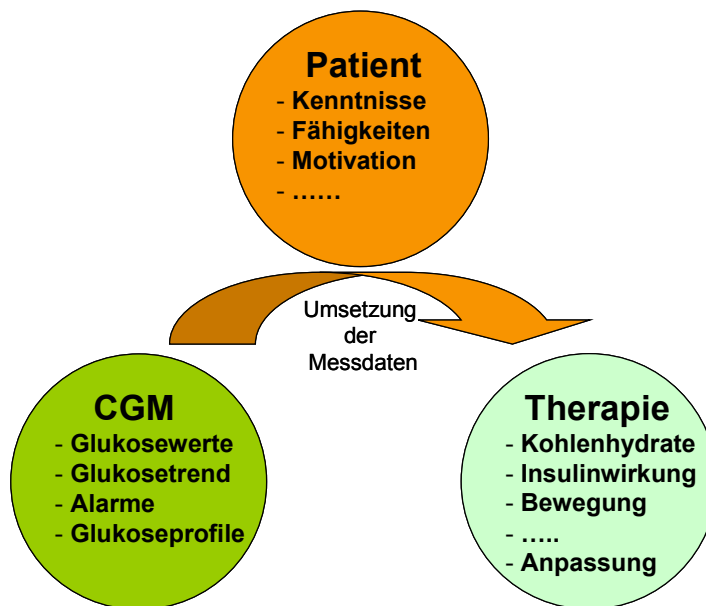


Abb. 7: Rolle des Patienten als Nutzer der Ergebnissen von CGM hinsichtlich Änderungen bei der antidiabetischen Therapie: der Erfolg des Hilfsmittels CGM hängt entscheidend von den Fähigkeiten des Patienten diese richtig zu interpretieren ab.

Bei den in den letzten Jahren zunehmend durchgeführten und publizierten randomisierten klinischen Studien (RCT's) mit CGM-Systemen standen solche Aspekte bisher weniger im Mittelpunkt. In diesen ging es eher um den klinischen Nutzen und diesbezügliche Evidenz von CGM. In der Tabelle 3 sind die Kerninformationen zu den bisher publizierten RCTs zusammengefasst (siehe folgende Seiten (41)).

	Studien RT-CGM	RCT (Land)	System	Einschlusskriterien	N=	Ausgangs-HbA1c (%), BZ	Dauer (Wo)	Ergebnisse	Kommentar der Autoren	Sponsoring Indust.
Algorithmus geleitet (spezielle Sensor Schulung)	JDRF NEJM 2008 359:14 :1466	Ja (USA)	Dexcom, Freestyle Navigator, Medtronic	>8 Jhr., DD > 1 Jh. T1D, HbA1c 7-10% mind. 3 SMBG/tgl. (einer Wo Sensor Vorkenntnisse)	322	>25J. 7,6 (I) 7,6 (K) 15-24 J: 8,0 (I) 7,9 (K) < 15 J 8,0 (I) 7,9 (K)	26	7,1 (I) 7,6 (K) P<0,001 7,8 (I) 7,7 (K) p=0,52 7,6 (I) 7,7 (K) P=0,29	RT-CGM hat Fähigkeit bei Erwachsenen, motiviert sind und dies in tägl. Leben zu integrieren, den HbA1c zu senken. Dieser primäre Endpunkt wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht erreicht. Ursache könnte die Tragzeit unter 70% sein. Stoffwechselfverbesserung abhängig von Sensortragedauer, alle Altersgruppen betreffend	nein
	JRDF under 7 Diabetes Care 32:1378(2009)	Ja (USA)	Guardian, Freestyle Navigator, DexCom	Wie oben, nur HbA1c <7	129	6,4 (I) 6,5 (K) Zeitdauer mit Werten < 70 mg/dl / Tag: CGM Gruppe: 54 min (p = 0,002, vs. Basiswert), Kontrollgr. 91 min (ns, vs. Basiswert) 10 vs. 11 Patienten mit schwerer Hypo	26	6,4 6,8 (K) Zeitdauer mit Werten < 70 mg/dl / Tag: CGM Gruppe: 54 min (p = 0,002, vs. Basiswert), Kontrollgr. 91 min (ns, vs. Basiswert) 10 vs. 11 Patienten mit schwerer Hypo	HbA1c Reduktion war nicht vorhergesagt und kein prim. Endpunkt, Schwerpunkt der Untersuchung auf Zeitdauer mit Glukosewerten <70 mg/dl, gut kontrollierte, motivierte Diabetiker, auch Kinder, benutzen das RT-CGM häufig und nachhaltig unabhängig von der Altersgruppe gleiche Sensortragedauer, Ergebnisse folglich unabhängig von Altersgruppe	nein
Sup Sensor augmented pump therapy	MITRE Study Cook; Diabet. Med. 26, 540-547 (2009)	Ja, (UK) 3 Gruppen, CGM, K, attention control group	CGMS (ohne RT) Gluco-watch	Erwachsene HbA1c 2x > 7,5% Typ-1 und Typ-2 zur Hälfte	404	9,2% GW 9,0% CGMS 8,9% attent. 9,4% K	79	9,1% GW 8,55% CGMS 8,3% attention 8,8% K	Glucowatch Resultate mit früherer DirecNet Studie in Einklang. Trageverhalten bei GW stark eingeschränkt wg. NW. JDRF und Mitre bei Erwachsenen nicht im Einklang, was mögl. weise an Rt-CGM der JDRF liegt.	nein
	DirecNet Pediatric Diabetes 2009: 10: 91-96 Bailey T Diab. Tech Thera 9(2007):203	Nein (Keine Kontrollgrp o. Sensor) MDI =mult daily inject. Nein (USA) MC	Free Style Navigator	3-18 Jahre T1D DATA Algorithmus ²	45	CSII 7,1 MDI 7,8	26	7,0 P=0,53 n=24 7,6 P=0,26 N=21	Tragzeit ging mit der Zeit zurück. Sensor wurde die halbe Wochenstundenzahl im Mittel getragen, baselaine Merkmale gaben keine Prädiktoren für erfolgreiches Tragen her.	Ja
Sup Sensor augmented pump therapy	Bailey T Diab. Tech Thera 9(2007):203	Nein (USA) MC	DexCom STS	MDI oder CSII > 18 J, keine SS Typ 1 und Typ 2 DM	140	7,6	12	7,2 p<0,001	Nachteilig das Fehlen einer Kontrollgrp., auch Typ-2 Patienten und solche nicht schlechter Ausgangslage ohne Pumpe profitierten	Ja
	STAR1 Hirsch et.al Dia.Tech Thera 10(5)	Ja (USA)	Medtronic (Paradigm REAL-Time)	12-72 Jahre	146	8,39 (K) 8,49 (I)	26	7,84 7,77 nicht sign. P=0,37 11 schw Hypo bei RT-CGM 3 Schw Hypo in K	These findings strongly suggest that patient selection for therapy involving CGM should take into account patient willingness and ability to use this technology appropriately. Primärer Endpunkt nicht erreicht, screening tool to find out potential subjects.	Ja

2 Data-Algorithmus erklärt unter <http://public.dccr.net> und in Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator) ; Pediatric Diabetes 2008: 9: 142-147

	EURYTHMICS Hermanides Diabetologia 52:543 (abstract)	Ja (Europa)	Medtronic (Paradigm REAL- Time)	Type 1, 18-65 Jahre HbA1c > 8,2%	83	8,46 (I) 8,59 (K)	26	7,32 (I) 8,46(K) keine stat. Sign Diff. Für Hypoglykämien	Additiver möglicherweise synergetischer Effekt von Pumpe, Mahlzeiten-Dosis-Berater und RT-CGM.	Ja
	Real-Trend Studie Raccach D Diabetes Care 2009	Ja	(Paradigm REAL- Time)	Typ 1 mit ICT HbA1c > 8,0%, KIDS	132 (51 Kids)	9,11 (Interv./SuP) 9,28 (Kontrolle/ CSII)	26	HbA1c-Verbess. (alle Patienten: -0,81% (SuP), - 0,57% (CSII), ns. Compl. Patienten (n=91), -1,23 % (SuP), -0,55% (CSII), p=0,004	Beide, CSII und SuP verbessern Glykämie signifikant, der größere Vorteil der SuP setzt voraus, dass Patienten Sensor anwenden	
Therapie dem Patienten überlassen (keine spez. Schulung, kein computer) „Patient-led use“	ASAP Studie O'Connell Diabetologia 2009: 1250- 576	Ja (Austri- alien)	Medtronic	Typ 1, 13-40 J: HbA1c < 8,5% Motivierte, rel gut eingest. Pumpenpatienten mit Bolusberechn.- Vorkenntnissen	62	7,3 (I) 7,5(K)	13	7,1 7,8 Diff adjust -0,43 Diff -0,51 bei Sensor- nutz. > 70% Keine schwere Hypo in bd. Grp.	Motivations-Tool, "the relatively high rate of withdrawal and failure to comply with protokol- stipulated sensor use this techn is not universally acceptable. and is a too high additional burden to some	Ja
	Danne et.al. Diabetologia first online 2009	Nein (Europa) Verdeckte und unverdeckte Phase	Free Style Navigator	Typ 1 > 18 Jhre, DD > 1 Jhr. Prim.Endpkt. BZ ausserhalb 3,9-10 mmol/l	48 davon 39 CSII	Stunden ausserhalb 3,9 -10 mmol/l: 11±4,5	60	9,5±4 p=0002	Considerable age-independent effect on glycaemic variability. All but one patient in the present study wore the device for more than 85% of the time. Not labeled for patients less than 18 yrs. Of age.	Ja
	Garg Diabetes Care 29:44-50, 2006	Ja (USA)	DEXcom	T1Dm, T2Dm ,mit Insulin	91	Zeitspanne < 55 mg/dl 0,33 h > 240 mg/dl 2,2 h	3x72 h	Sek Endpkt.: 0,21 h 2,01 h	Für HbA1c Vergleichende Studie zu kurz. Prim. Endpunkt waren Fehler und Genauigkeit. Sek Endpunkt zeigte Zeitspanne im Nahe- normoglykämischen Bereich stieg an. Pilot-Studie für Dexcom.	partiell
	Guard Control Deiss et. al., DC 2007	Ja (Europe)	Medtronic	81 Kinder 81 Erwachsene 3 Studienarme: (1) Dauernd RT-CGM, (2) alle 2 Wochen für 3 Tage, (3) kontrolle nur ICT oder CSII	162	(1) 9,5 (2) 9,6 (3) 9,7	13	(1) 8,5 (2) 8,9 (3) 9,3	First study with RT-CGM and HbA1c	Ja
Erstellt durch Dr. Eberhard Biermann, München, Stand Sept 2009, für AGDT- Sensorgruppe										

Tabelle 3: Wichtig Angaben und Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit CGM-Systemen (41)

In Kurzdarstellung:

Autor, Jahr, Lit.stelle	Design der RCT	Anzahl Patienten	Dauer	Änderung HbA _{1c}	Änderung Hypogl.rate/dauer
Deiss, 2006 (43)	parallel	162	12 Wochen	↓	↔
Garg, 2006 (44)	parallel	91	9 Tage	↔	↓
Garg, 2006 (45)	parallel	86	3 Wochen	↔	↓
Rigla, 2008 (46)	crossover	10	4 Wochen	↓	↔
STAR1, 2008 (47)	parallel	146	26 Wochen	↔ (Erw.) ↓ (Kind.)	↓
JDRF, 2008 (48)	parallel	322	26 Wochen	↓ (Erw.)	↔
JDRF < 7, 2009 (49)	parallel	129	26 Wochen	↔	↓
ASAPS, 2009 (50)	parallel	62	12 Wochen	↓	↔
Real-Trend, 2009 (96)	parallel	132	26 Wochen	↓	
Eurythmics, 2009 (97)	parallel	83	26 Wochen	↓	

Tabelle 4: Kurzdarstellung mit Angaben und Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit CGM-Systemen (erweitert nach (51), siehe auch Tabelle 3 (41))

Die erste RCT mit CGM war die GuardControl-Studie, eine Multicenterstudie über 3 Monate. Beteiligt waren insgesamt 162 Patienten mit Typ-1-Diabetes (81 Kinder und Jugendliche (mittleres Alter 14,4 Jahre (Bereich 8,0-18,9) und 81 Erwachsene (mittleres Alter 39,1 Jahre; Bereich 19,0–59,5)), die trotz vorheriger intensiver Bemühungen nur eine unzureichende Stoffwechselkontrolle erreichten (mittlerer Ausgangs-HbA_{1c} = 9,6%) (43). Eine Gruppe von diesen Patienten verwendeten den Guardian[®]RT kontinuierlich über 3 Monate hinweg, die zweite Gruppe nutzte das System alle 14 Tage über jeweils 3 Tage und die Kontrollgruppe verwendete für die Therapieanpassung weiterhin die konventionelle Blutzuckerselbstkontrolle.

Die ständige Verfügbarkeit von aktuellen Glukosewerten führte - im Vergleich zur herkömmlichen Blutzuckerselbstkontrolle - zu einer signifikanten Reduktion des HbA_{1c}-Wertes (siehe Abb. 8). 50% der Patienten mit kontinuierlicher Anwendung des CGM-Systems erreichten zu Studienende eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um >1% (dagegen erreichten dies nur 37% der Patienten bei 14-tägiger Anwendung und 15% unter BZSK). Immerhin 26% der Patienten erreichten sogar eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um >2% bei kontinuierlicher Nutzung (vs. 9% bei zweiwöchentlicher Anwendung und 4% unter BZSK).

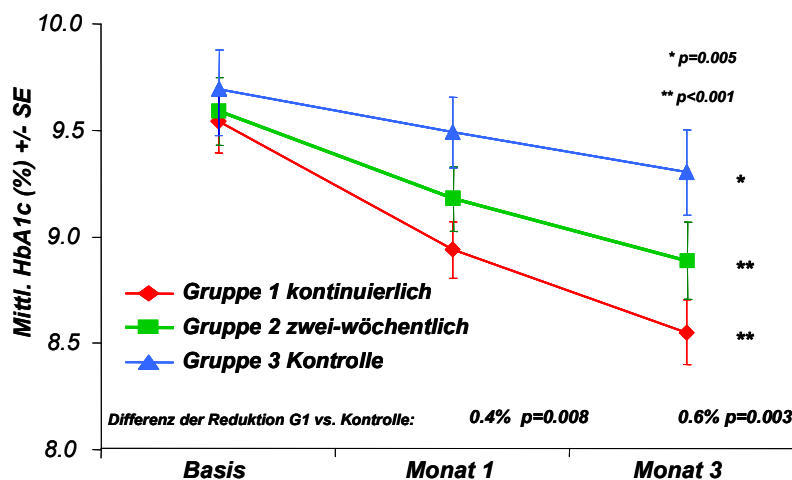


Abb. 8: Verbesserungen in der Stoffwechselkontrolle bei unterschiedlich intensiver Nutzung von CGM im Vergleich zur Kontrollgruppe (43, GuardControl-Studie)

Die meisten Patienten nutzten dabei die Glukosewerte erfolgreich zur Anpassung der Insulindosierung, der Ernährung und/oder im Lebensalltag (82% bzw. 95% der Patienten in Monat 1 bzw. Monat 3), wobei sie eine gute Korrelation mit den dazu notwendigen Blutzucker-Kontrollmessungen feststellten. Als offene Fragen blieben nach der Studie, wie sich der Einfluss von CGM auf die Glukoseregulation im Langzeitverlauf (> 3 Monate) und wie sich CGM auf die Stoffwechseleinstellung bei von vornherein gut eingestellten Patienten ausgewirkt hätte.

Diese Fragen wurden in den beiden JDRF-Studien (JDRF I und JDRF < 7) untersucht. Die im September 2008 und im August 2009 veröffentlichten Studien JDRF I und JDRF <7 stellen die bisher größten und methodisch besten RCT's mit CGM dar (48, 49). Sie wurde ausschließlich über die JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation), also unabhängig von der Industrie mit den drei auf dem amerikanischen Markt erhältlichen CGM-Systemen (Guardian®REAL-Time, FreeStyle®Navigator und DexComSTM™) durchgeführt. In diese Untersuchung über 6 Monate wurden insgesamt 322 Patienten mit Typ-1-Diabetes eingeschlossen, die eine befriedigende bis gute Stoffwechselkontrolle aufwiesen (Einschlusskriterium: HbA_{1c}-Werte 7-10%). Sie wurden entsprechend ihrem Alter in drei Gruppen eingeteilt: Kinder 8-14 Jahre, junge Erwachsene 15-24 Jahre und Erwachsene ≥25 Jahre. Zur Untersuchung der Wirksamkeit von CGM erfolgte die Randomisierung in eine Interventionsgruppe, welche zusätzlich zur standardmäßigen Blutzuckerselbstkontrolle CGM durchführte und eine Kontrollgruppe mit ausschließlicher Nutzung der punktuellen Blutzuckermessung. Zusätzlich erfolgten zu Beginn und am Ende der Untersuchung „verblindete“ kontinuierliche Glukoseaufzeichnungen. In der Altersgruppe ≥25 Jahre kam es zu einer signifikanten Verbesserung in der Stoffwechselkontrolle ($p < 0,001$). Der mittlere HbA_{1c}-Wert verringerte sich um 0,53% von 7,6% auf 7,07% (HbA_{1c}-Veränderung in der Kontrollgruppe von 7,6 → 7,58%). In den beiden anderen Altersgruppen kam es nicht zu signifikanten Verbesserungen in der Stoffwechselkontrolle im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Die Gruppe der Kinder (8-14 Jahre) verbesserte sich im HbA_{1c}-Wert unter CGM um 0,37%, die Kontrollgruppe dagegen um 0,22%. In der Gruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen (15-24 Jahre) war ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen praktisch nicht festzustellen (HbA_{1c}-Senkung 0,18% vs. 0,22%). Weiterführende Analysen ergaben, dass es sich bei diesen unterschiedlichen Ergebnissen nicht primär um einen altersgruppenspezifischen Effekt handelt, sondern dass die Güte der Stoffwechselkontrolle eindeutig von der

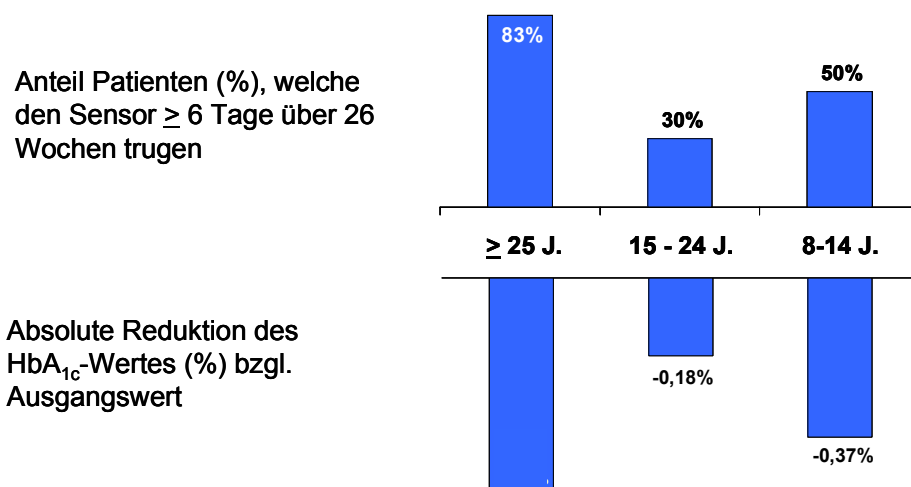


Abb. 9: Zusammenhang zwischen der Verbesserung in der Stoffwechselkontrolle (unterer Teil der Abbildung) und der Nutzungsdauer eines CGM-Systems (oberer Teil der Abbildung) in den drei Altersgruppen der JDRF-Studie (48; JDRF 1)

Nutzungsdauer des CGM-Systems abhängig war (definiert war: Nutzungsdauer 100% entspricht dem Tragen des jeweiligen Systems an mindestens 6 Tagen pro Woche) (Abb. 9). Nur die Gruppe der Erwachsenen nutzte die CGM-Systeme in diesem Sinne dauerhaft, bei den jüngeren Altersgruppen war dies nicht der Fall.

Auch wenn im Rahmen der JDRF-Studie die Nutzungsdauer in der Gruppe der Kinder und jüngeren Erwachsene gering war lässt sich daraus nicht zwangsläufig ableiten, dass diese Altersgruppen generell die dauerhafte Nutzung des Sensors verweigern. In der STAR 1-Studie (dort ging es um die Nutzung von CGM ausschließlich bei Therapie mit einer Insulinpumpe) war auch eine Einteilung der Patienten nach den Altersgruppen Kinder/Jugendliche und Erwachsene vorgenommen worden. Hier war es gerade die Gruppe der Kinder und Jugendlichen, welche eine dauerhafte Anwendung des Sensors vornahm und damit eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes erreichten. Im Gegensatz dazu nutzten in der STAR 1 die Erwachsenen das CGM seltener und erreichten dadurch keine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes (47). Auch bei dieser Studie zeigte sich unabhängig - vom Alter der Patienten - je häufiger und länger das CGM-System genutzt wurde, desto deutlicher war die Verbesserung in der Stoffwechselkontrolle (Abb. 10).

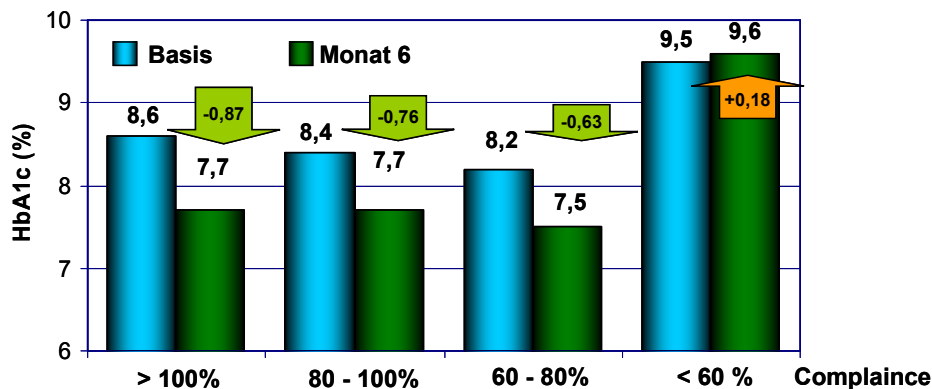


Abb. 10: Verbesserungen in der Stoffwechselkontrolle in Abhängigkeit von der „Compliance“ der Patienten, d.h. der Nutzungsdauer des CGM-Systems (6 Tage = 100%) (47; STAR 1-Studie)

Im Gegensatz zu den beiden erwähnten Studien gab es in der randomisierten kontrollierten JDRF < 7 – Studie zwischen den verschiedenen Altersgruppen keine Unterschiede in der Anwendungsdauer des Sensors und folglich auch nicht in den erzielten Ergebnissen. Diese Studie wurde parallel zu der JDRF-Studie und mit dem gleichem Design durchgeführt (49). Eingeschlossen waren hier 129 gut eingestellte Patienten mit Typ-1-Diabetes, welche zu Beginn einen HbA_{1c} unter 7% aufwiesen und dadurch besser waren als es die Einschlusskriterien der JDRF I -Studie (HbA_{1c} >7-10%) zuließen. Wie in der JDRF-Studie auch, nutzte die Interventionsgruppe über 26 Wochen ein CGM-System, die Kontrollgruppe führte nur eine konventionelle Blutzuckerselbstkontrolle durch. Primärparameter war hier die Zeit pro Tag, in welcher die Patienten Glukosewerte ≤ 70 mg/dl aufweisen. Im Ergebnis verkürzte sich bei Nutzung von CGM die im Glukosebereich <70 mg/dl verbrachte Zeit um 41% (von täglich durchschnittlich 91 min auf 54 min). Bei den Patienten in der Kontrollgruppe blieb diese Zeit dagegen nahezu unverändert (von 96 min auf 91 min, nachgewiesen mit „verblindeter“ kontinuierlicher Glukoseaufzeichnung). Bei der Zeit mit hypoglykämischen Werten <60 mg/dl war die Veränderung noch deutlicher: von 40 min täglich auf 18 min bei Nutzung eines CGM-Systems. Keine Veränderungen gab es bezüglich des mittleren HbA_{1c}-Wertes bei den Patienten in der Sensorgruppe. Er blieb konstant bei 6,4%. In der Kontrollgruppe stieg der HbA_{1c} dagegen von 6,5 auf 6,8% an. 31%

der Patienten in der CGM-Gruppe, aber nur 5% derjenigen in der Kontrollgruppe erreichten eine Verbesserung im HbA_{1c} von > 0,3% (siehe Abb. 12: kombinierte Endpunkte).

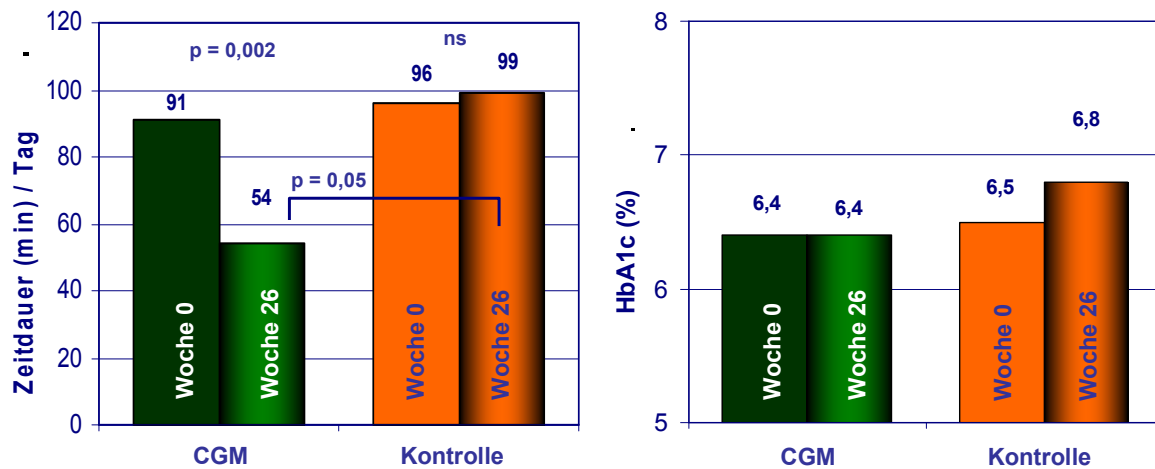


Abb. 11: Reduzierung der Zeit die pro Tag Glukosewerte im hypoglykämischen Bereich (<70 mg/dl / 3,9 mmol/l; links) und Veränderungen in der Stoffwechselkontrolle (rechts) in der JDRF<7-Studie mit Patienten mit einer guten Stoffwechselkontrolle (Ausgangs-HbA_{1c} < 7%) (49; JDRF < 7 Studie)

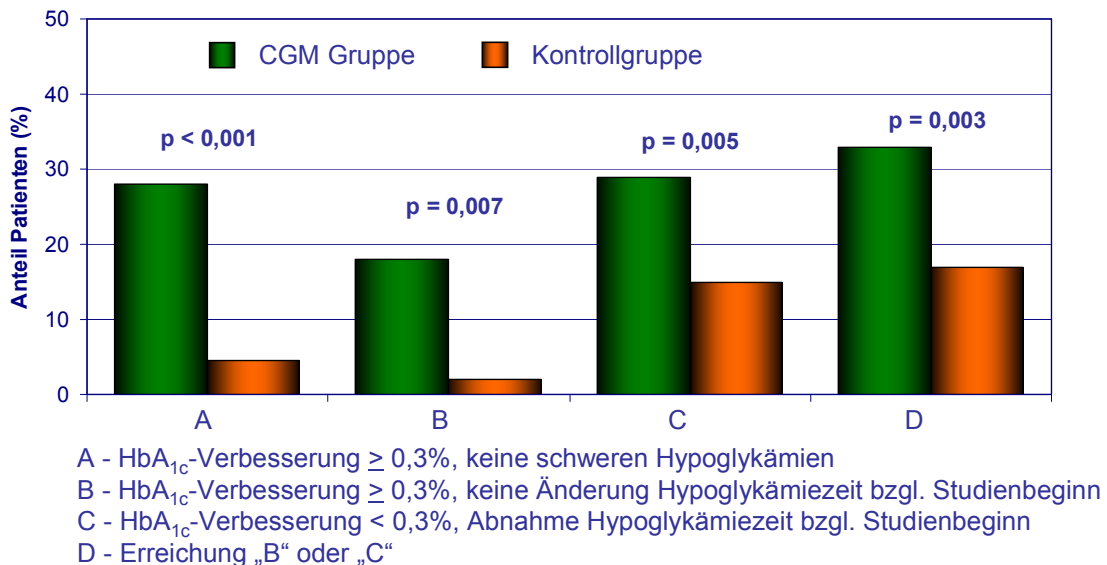


Abb. 12: Anteil Patienten, welche vorgegebene kombinierte Endpunkte (A – D) in Bezug auf den HbA_{1c}-Wert und die Hypoglykämierate erreichten (49; JDRF < 7 Studie)

Bei Patientinnen mit Diabetes soll die Stoffwechselkontrolle während der Schwangerschaft so gut wie möglich sein, um Komplikationen bei der Schwangeren/den Kindern zu vermeiden. Folglich stellt diese Klientel eine wichtige Patientengruppe dar, die von der Nutzung von CGM profitieren kann. In einer RCT in zwei multidisziplinären Diabeteskliniken in Großbritannien wurde die Effektivität von CGM bei schwangeren Patientinnen mit Typ-1- und Typ-2- Diabetes in Bezug auf die Stoffwechselkontrolle, das Geburtsgewicht und das Risiko für Makrosomie evaluiert (52). 38 Patientinnen (Alter: 30,2±6,3 Jahre; Ausgangs-HbA_{1c}: 7,2±0,9% (Mittelwert±SD)) nutzten ein CGM-System diskontinuierlich alle 4-6 Wochen zur Anpassung ihrer antidiabetischen Therapie. Die Patientinnen in der Kontrollgruppe (n = 25, Alter: 32,5±5,9 Jahre, Ausgangs-HbA_{1c}: 7,4±1,5%) führten ihre

übliche Blutzuckerkontrolle durch. Besonders im letzten Trimenon waren die Unterschiede zwischen den Patientinnen in den beiden Gruppen hinsichtlich der Stoffwechselkontrolle deutlich: der HbA_{1c}-Wert war in der CGM-Gruppe mit $5,8 \pm 0,6\%$ niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe ($6,4 \pm 0,6\%$). Neonatale Hypoglykämien traten in der CGM-Gruppe seltener als in der Kontrollgruppe auf (8 vs. 17). Ebenso war die Anzahl von Kindern mit einem zu hohen Geburtsgewicht (Makrosomie) um etwa 50% verringert (≥ 90 Percentile: 35% in der CGM-Gruppe, 60% in der Kontrollgruppe). Die Nutzung von CGM bei schwangeren Patientinnen mit Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes war somit streng assoziiert mit einer besseren Stoffwechselkontrolle im dritten Trimenon, einem verringerten Risiko an Makrosomien (odds ratio: 0,36) und einem geringeren Geburtsgewicht.

In einigen RCT's ging es primär um die Anwendung von CGM im Rahmen der Insulinpumpentherapie. Diese therapeutische Option wird als Sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP) bezeichnet. In der multizentrischen REAL-Trend-Studie (96) wurden Patienten mit insuffizienter Diabeteseinstellung (HbA_{1c} > 8%) unter der intensivierten Insulintherapie (ICT) randomisiert auf die klassische Insulinpumpentherapie (CSII) oder die Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie (SuP) umgestellt. Dabei wurde unterschieden in Patienten mit guter (Tragen des Sensors $\geq 70\%$ der Studienzeit) und mit ungenügender Compliance. Unter der SuP verbesserten Patienten mit einer guten Compliance im Verlauf der 6 Studienmonate den HbA_{1c}-Wert um 1,23 % (CSII: Verbesserung um 0,55 %). Bei Berücksichtigung aller Patienten ergab sich in der SuP-Gruppe eine signifikante Senkung des HbA_{1c} um 1,14 % und in der CSII-Gruppe um 0,57%.

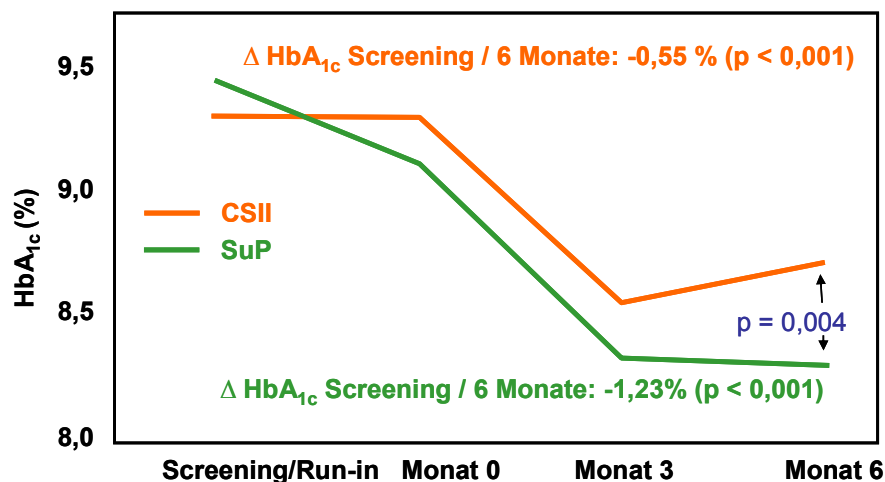


Abb. 13: Entwicklung des HbA_{1c}-Wertes bei Patienten mit guter Compliance (n = 91: 59 auf CSII, 32 auf SuP), (Definition für die Compliance: Tragen des Sensors $\geq 70\%$ der Zeit) (96, REAL-Trend-Studie)

In einer anderen multizentrischen Untersuchung, der Eurythmics - Studie wurde ein Vergleich von Intensivierter Insulintherapie und Sensorunterstützter Pumpentherapie vorgenommen, um den Unterschied der SuP zur Standardtherapie ICT zu ermitteln (97). Unter der ICT inadäquat eingestellte Patienten (HbA_{1c} > 8,2%) wurden randomisiert auf die SuP oder die Weiterführung des bisherigen Therapieregimes (ICT). Während sich die ICT-Kontrollgruppe nur marginal verbesserte (HbA_{1c}-Senkung 0,13 %) war unter der SuP die Verbesserung um 1,23 % hochsignifikant. Diese Untersuchung zeigte das Potential der SuP auch bei Patienten mit einer schlechten Stoffwechselsituation. Während die ICT-Gruppe weiterhin eine insuffiziente Einstellung aufwies, trat durch Sensorunterstützte Pumpentherapie ein erheblicher therapeutischer Erfolg ein.

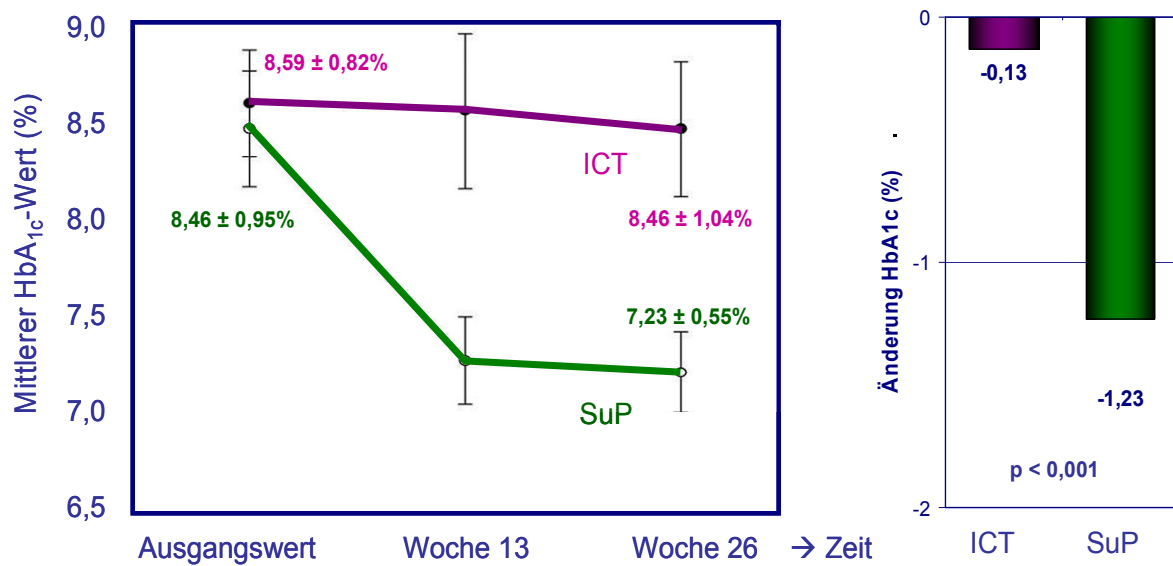


Abb. 14: Entwicklung und die Änderung des HbA_{1c}-Wertes über 26 Wochen (n = 73: 39 auf ICT, 44 auf SuP), (97, Eurythmics-Studie)

Weitere randomisierte, kontrollierte Studien (ASAPS (50), ONSET (98)) belegen den vorteilhaften Einsatz von CGM bei Patienten mit CSII. Letztere Untersuchung an 160 Kindern und Jugendlichen, welche in den ersten 4 Wochen nach der Diagnose des Typ-1-Diabetes auf die SuP oder die CSII randomisiert wurden, zeigten nicht nur tendenziell eine bessere glykämische Einstellung unter der SuP, sondern auch eine vergleichsweise bessere Funktion der insulinproduzierenden β -Zellen. Der über die CSII hinaus bestehende Zusatznutzen von CGM kann eine bessere Diabetesprognose zur Folge haben.

Diese RCT's mit Patienten mit Typ-1-Diabetes liefern bezüglich der Untersuchungsmethodik die bestmögliche Evidenz. Die Ergebnisse dieser Studien haben dazu beigetragen, dass in den letzten 12 Monaten (seit Mitte 2008) in verschiedenen Ländern (USA, Großbritannien, Schweden und Spanien; siehe Abschnitt 8) ein Konsens zur Kostenerstattung bei Nutzung von CGM unter definierten Indikationen gefunden und formuliert wurde und dass in den ersten Ländern eine Kostenerstattung durch die Krankenversicherungen unter bestimmten Bedingungen entschieden wurde (in Schweden im Herbst 2009, in Slowenien ab Februar 2010 für Kinder < 7 Jahren).

Die RCT's belegen, dass es bei möglichst häufiger und andauernder Nutzung eines CGM-Systems zu einer Verbesserung in der Stoffwechselkontrolle kommt, bei gleichzeitiger Reduzierung des Risikos an akuten Stoffwechselentgleisungen (beurteilt an Hand der verbrachten Zeiten pro Tag im niedrigen und hohen Glukosebereich). Parallel zur Verbesserung in der allgemeinen Stoffwechselkontrolle wird auch eine Reduktion der glykämischen Exkursionen beobachtet. Verbesserungen in der Stoffwechselkontrolle ohne eine Zunahme an hypoglykämischen Ereignissen sind für Patienten mit Diabetes optimal, da sie einerseits weniger Angst vor akuten Stoffwechselentgleisungen (insbesondere Hypoglykämien) haben müssen, andererseits gleichzeitig das Risiko für diabetesbedingte Folgeerkrankungen sinkt. Bei schwangeren Patientinnen ist die Nutzung von CGM für Mutter und Kind ebenfalls von erheblichem Vorteil.

7. Indikationen, Kontraindikationen, Zugang und Maßnahmen für die Nutzung von CGM

In dem Schreiben des GKV-Spitzenverbandes wurden folgende Indikationen für den Langzeiteinsatz von CGM vorgeschlagen:

- Wiederholte unvorhersehbare schwere Hypoglykämien
- Nachweislich häufige Messung des Blutzuckers und sorgfältige Dokumentation aller stoffwechselrelevanten Parameter
- Geeignete, aber frustrane Versuche unter Nutzung aller zur Verfügung stehenden Optionen zu einer besseren Stoffwechselkontrolle bei nachgewiesener Einhaltung diätetischer und medikamentöser Vorgaben zu kommen

mit den dazugehörigen Bedingungen

- Verordnung und engmaschige Betreuung durch speziell ausgebildete Diabetologen eines Zentrums oder einer Schwerpunktpraxis
- Teilnahme der Patienten an entsprechenden Maßnahmen (wie z.B. Ernährungsschulung, Hypoglykämiewahrnehmungstraining und ggf. Psychotherapie) und deren sorgfältige Beachtung und Umsetzung / Befolgung
- Teilnahme der Patienten an einer speziellen Schulung zur bestimmungsmäßigen Anwendung des CGM-Systems sowie zur Interpretation und Bewertung der ausgegebenen Werte.

Indikationen

Die wichtigste Indikation zur Nutzung von CGM ergibt sich aus der Möglichkeit das Auftreten von Hypoglykämien, insbesondere von schweren Hypoglykämien, rechtzeitig zu erkennen, davor zu warnen und folglich diese vermeiden zu können.

Diese Option weist kein anderes diagnostisches Verfahren im Rahmen der Diabetesbehandlung auf. Daten verschiedener RCTs, wie zum Beispiel der JDRF<7-Studie belegen das Potential von CGM für diese Indikation (49). Dabei stellen schwere Hypoglykämien für die Patienten (und deren Angehörige) nicht nur ein traumatisches Ereignis dar, sie sind auch häufig verbunden mit einem Notarzteinsatz und Hospitalisierung. In Anbetracht der damit assoziierten Kosten (in Deutschland durchschnittlich 1656 Euro/Ereignis (55)) ist der dauerhafte Einsatz von CGM durchaus kosteneffektiv (57). Besonders profitabel wäre CGM bei den ca. 5% der Patienten mit Typ-1-Diabetes, die immer wieder schwere Hypoglykämien erleben (54, 55). Angesichts der Möglichkeit von Hypoglykämievorwarnalarmen stellt diese Methode bei dieser Klientel eine geradezu zwingende Indikation dar, wenn die Patienten alleine leben.

Hypoglykämien werden auch Auslöser für fatale kardiale Ereignisse diskutiert (1, 3). Bei kardial vorgeschädigten Patienten mit Typ-1-Diabetes und auch bei insulinbehandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes, kann die Nutzung von CGM durch die Vermeidung von Hypoglykämien dazu beitragen, schwerwiegende Ereignisse wie Myokardinfarkt, apoplektischen Insult oder kardiovaskulären Tod zu vermeiden.

Um Hypoglykämien zu vermeiden nehmen Patienten häufig eine schlechte Stoffwechselkontrolle in Kauf, obwohl ihnen die damit langfristig verbundenen Risiken sehr wohl bewusst sind (32, 53). Besonders problematisch ist die Situation für Patienten, welche die Symptome, die bei einer Hypoglykämie auftreten nicht oder nur noch sehr vermindert wahrnehmen. Diese Wahrnehmungsstörungen werden weiter verstärkt durch häufige Hypoglykämien. Die Wahrnehmung lässt sich allerdings wieder verbessern, wenn das Auftreten von Hypoglykämien weitestgehend vermieden werden kann: Hierbei wäre der (vorübergehende) Einsatz von CGM denkbar. Eine verminderte

Hypoglykämiewahrnehmung tritt auch bei Patienten mit einer langen Diabetesdauer auf, die vielfach eine verringerte Gegenregulation bei Hypoglykämien aufweisen.

Patienten die nachweislich trotz intensiver Bemühungen keine befriedigende Stoffwechselkontrolle erreichen haben einen erheblichen Nutzen durch den Einsatz von CGM. Als intensive Bemühungen sind dabei zu sehen:

- Teilnahme an strukturierten Schulungsprogrammen,
- Ausschöpfung der therapeutischen Optionen (zum Beispiel Intensivierte Insulintherapie mit Analoginsulinen, Insulinpumpentherapie...),
- Regelmäßige Blutzuckermessung (4-8 mal täglich), Dokumentation der Werte, Nutzung der Blutzuckerwerte zur unmittelbaren Anpassung der Therapie
- Mehrfach erfolglose Optimierung der Therapie im Rahmen ärztlicher Maßnahmen (Klinikaufenthalte, Kuraufenthalte etc.).

In vielen Fällen handelt es sich dabei um Patienten mit einer hohen Insulinempfindlichkeit und stark schwankenden Glukoseverläufen. Bei solchen Patienten kann eine dauerhafte Nutzung von CGM indiziert sein, worauf die Studienlage hindeutet (47, 48, 50).

Sinnvoll ist der Einsatz von CGM auch bei Patienten, welche nur mit einer extrem hohen Frequenz an Blutzuckermessungen pro Tag (10 und mehr) eine einigermaßen akzeptable Stoffwechselkontrolle erreichen. Unter CGM würde sich bei diesen Patienten die Anzahl der Blutzuckermessungen auf 3-4 pro Tag reduzieren. Allerdings liegen bisher keine Studienergebnisse vor, welche den Rückgang der täglichen Blutzuckermessungen bei Patienten mit hoher Messfrequenz unmittelbar untersuchten. In der GuardControl - Studie konnte aber beispielsweise gezeigt werden, dass sich bei regelmäßiger Nutzung von CGM die Blutzuckermessfrequenz verringerte ($5,1 \pm 1,8$ Messungen pro Tag bei Studienbeginn, $4,4 \pm 1,8$ Messungen pro Tag nach drei Monaten) (43).

Aufgrund der hohen Motivation der Patientinnen und der eindeutigen Studienlage ist die Nutzung von CGM während der Schwangerschaft eine wichtige Indikation. In diesem Falle ist die zeitweise Nutzung von CGM bis zur Entbindung notwendig.

Patientenauswahl

Die Nutzung von CGM betrifft überwiegend Patienten mit Typ-1-Diabetes in allen Altersklassen.

- Bei Vorschulkindern liegt die Reaktion auf die angezeigten Glukosewerte und -profile in der Hand der Erziehenden / Betreuer. Die Probleme bei der Diabetestherapie in dieser Altersgruppe sind vielfältig:
 - geringer Insulinbedarf / hohe Insulinempfindlichkeit,
 - unvorhersehbare Nahrungsaufnahme,
 - unvorhersehbare Nahrungsverweigerung,
 - unvorhersehbare körperlichen Aktivitäten: Bewegung, Spiel.
 Für die Eltern solcher Kinder ist eine dauerhafte Überwachung des Glukoseverlaufs (ohne schmerzhaftes Stechen in den Finger) eine wesentliche Erleichterung und ermöglicht eine stressfreiere Bewältigung der alltäglichen Situation. Insbesondere die erhöhte Sicherheit während der Nacht erleichtert die Durchführung der Diabetestherapie bei den Kindern.
- Bei erwachsenen Patienten, insbesondere aber bei Patienten im jugendlichen Alter, sind vor dem Einsatz des CGM die nachfolgend aufgeführten Kontraindikationen zu prüfen.

Kontraindikationen

Nicht indiziert ist CGM bei Patienten

- mit einer stabilen und den Leitlinien entsprechenden Stoffwechselkontrolle
- ohne Bereitschaft zur Intensivierung des Therapieaufwandes, d.h. bei mangelnder Motivation und Compliance
- ohne Bereitschaft zur Therapie-Dokumentation bzgl. Durchführung der Blutzuckerselbstkontrolle, Dokumentation der Werte und therapeutischen Maßnahmen
- ohne Verständnis für die CGM-Methodik in der therapeutischen Umsetzung
- mit Angst vor technischen Systemen und/oder mangelndem Vertrauen dazu
- welche CGM-vorgeschaltete Maßnahmen ablehnen (z.B. höhere Frequenz bei der Blutzuckermessung, strukturierte Schulung, usw.)
- mit Alkohol- und / oder Drogenabusus
- mit schwerwiegenden psychologischer/psychischer Problemen, die nicht in gescheiterten Bemühungen um eine verbesserte Stoffwechselkontrolle begründet sind (z.B. Bulimie, Anorexie, Psychosen).

Zugang und Maßnahmen

Den in dem Schreiben des GKV-Spitzenverbandes formulierten Umständen für die Nutzung von CGM kann uneingeschränkt zugestimmt werden.

Die Verordnung von CGM und die Betreuung der Patienten sollte nur durch speziell ausgebildete Diabetesspezialisten eines Zentrums oder einer Schwerpunktpraxis vorgenommen werden. Eine wesentliche Voraussetzung sind dabei Erfahrungen und Kenntnisse in Bezug auf die praktische Nutzung von CGM-Systemen. Das betrifft einerseits die technische Seite, insbesondere aber andererseits die Interpretation der Daten in Hinsicht auf eine Optimierung der Therapie. Die Patienten müssen eine strukturierte Schulung für die Nutzung ihres CGM-Systems erhalten. Dies schließt die selbständige Interpretation der Messergebnisse für die Anpassung der Therapie ein. Ein diesbezügliches Schulungsprogramm ist ab 2010 über die Firma Medtronic erhältlich (71). Die Voraussetzungen für die Nutzung von CGM wurden im Punkt Indikationen unter „schlechter Stoffwechselkontrolle trotz intensiven Bemühungen“ formuliert. Weiterhin sind die Kontraindikationen auszuschließen.

Bei einer Nutzung von CGM ist eine Erfolgskontrolle ebenfalls in Abhängigkeit von der Indikation notwendig. Als vernünftiger Zeitraum sind hier Kontrollen aller 6 Monate sinnvoll. Bei Misserfolg sollte die Nutzung von CGM eingestellt werden. Gegebenenfalls ist nach einem gewissen Zeitraum und bei einer veränderten Situation des Patienten bei noch immer vorliegender Indikation ein erneuter CGM-Versuch sinnvoll.

8. Internationale Leitlinien zur Nutzung von CGM

Die für die Nutzung von CGM aufgezeigten Indikationen sollen an Hand der bisher verfügbaren internationalen Leitlinien betrachtet werden (die entsprechenden Auszüge des Originaltextes mit Literaturangabe finden sich am Ende in diesem Abschnitt).

1. Nutzung mit der Indikation „Hypoglykämie“ wird angeführt bei:

- Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen: USA, UK, Spanien
- Nächtliche Hypoglykämien: UK, Spanien

- Verdacht auf Hypoglykämien bei niedrigem HbA_{1c}-Wert: UK
- Angst vor Hypoglykämien: UK
- Zwei Hypoglykämien pro Jahr mit notwendiger Fremdhilfe: Schweden

2. Nutzung bei Indikation „unbefriedigende Stoffwechselkontrolle“ trotz intensiver Bemühungen wird angeführt bei:

- zu hoher HbA_{1c}-Wert: USA, UK („hoch“ ist definiert als: Patienten mit Insulinpumpe und einem HbA_{1c} >7,5%, schwangere Patientinnen mit HbA_{1c} >6,1%), Frankreich (Patienten mit ICT mit HbA_{1c} >8,1%), Schweden (Patienten mit HbA_{1c} >8,0% nach wiederholter Optimierung der Insulintherapie)
- hohe glykämische Variabilität: USA, UK
- Diskrepanz zwischen den dokumentierten Blutzuckerwerten und der mittleren Stoffwechselkontrolle/HbA_{1c}-Wert: Spanien

3. Weitere Indikationen:

- CGM als Instrument für die Schulung der Patienten zum Verständnis bezüglich des Einfluss von Mahlzeiten, Bewegung/Sport und schwierigen Lebenssituationen auf die Stoffwechselkontrolle: Spanien
- Kinder mit mehr als 10 Blutzuckermessungen am Tag zur Erreichung des Therapieziels (Schweden)

Bezogen auf die im Abschnitt 5 aufgeführten **Maßnahmen** lässt sich aus den Leitlinien ableiten:

- Erfolgskontrolle: Frankreich (nach 3 Monaten), Schweden (nach 3 Monaten), bei Erfolg im Sinne der Indikationsstellung: Weiterverordnung, bei Misserfolg: Abbruch
- Verordnung für einen festgelegten Zeitraum: Schweden (nach 3 Monaten)
- Aufbau eines CGM Registers: Schweden

Mit Schweden und Slowenien haben die ersten europäischen Länder haben aufgrund der Leitlinien die Aufnahme von CGM in das Hilfsmittelverzeichnis der Kostenträger vollzogen: In Schweden wird CGM seit Herbst 2009, entsprechend den Indikationen der Swedish Guidelines (66, 67) durch die Krankenversicherungen vergütet, in Slowenien soll CGM ab Februar 2010 bei Kindern bis zu einem Alter von 7 Jahren erstattet werden.

Die aufgeführten Punkte haben zusammengefasst, was in den Leitlinien der ausländischen Institutionen aufgeführt ist. Diese Leitlinien sind im Folgenden auszugsweise original zitiert.

The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE 2007) (59)

- Recommendation that physicians *“arrange for continuous glucose monitoring for patients with T1DM with unstable glucose control and for patients unable to achieve an acceptable HbA_{1c} level; continuous glucose monitoring is particularly valuable in detecting both unrecognized nocturnal hypoglycemia and postprandial hyperglycemia”*.

The American Diabetes Association (ADA 2009) (60)

- *"Continuous Glucose Monitoring (CGM) used in conjunction with intensive insulin regimens can be a useful tool to lower HbA1c level in selected adults (age ≥ 25 years) with type 1 diabetes. (A)"*
- Although evidence for improvement of HbA1c is weaker in children, teens and younger adults, CGM may be helpful in these groups. Success correlates with adherence to ongoing use of the device. (C)
- CGM may be a supplemental tool to SMBG in those patients with hypoglycemia unawareness and/or frequent hypoglycemic episodes. (E)

US consensus Guidelines (Hirsch et al., 2008) (61)

- Pediatric patients and their families are among the strongest proponents and likeliest beneficiaries of this emerging technology.
- Among adults:
 1. T1DM patients unable to reach treatment goals of HbA1c and/or glycemic variability despite adequate SMBG
 2. Patients intentionally keeping blood glucose levels above target because of fear of hypoglycemia
 3. T2DM patients who would wear the sensor intermittently to learn about their own diabetes and the rationale for initiating or changing a specific therapy, or using SMBG more effectively
 4. Patients with hypoglycemia unawareness, or frequent episodes of severe hypoglycemia.

FRANCE: Haute Autorité de Santé (HAS) opinion on Guardian RT and Guardian Real-Time (2007) (62, 63)

- Indication: T1DM patients with HbA1c $\geq 8.1\%$ despite well conducted intensive insulin therapy including CSII and MDI. Guardian RT should be reserved for patients having already received education and training on intensive insulin therapy.
- CEPP issued an ASA level of II to CGM that indicates a significant progress with respect to SMBG.
- Follow up: After 3 month's utilization of Guardian RT, it is necessary to re-evaluate each patient to check if Guardian RT enabled a significant reduction in HbA1c. In case of failure, utilization of the device should be discontinued.

UK: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) - Type 1 diabetes Guideline (2004) (64)

- *“Children and young people with T1DM who have persistent problems with hypoglycemia unawareness or repeated hypoglycemia or hyperglycemia should be offered continuous glucose monitoring systems.”*
- *“Continuous glucose monitoring systems have a role in the assessment of glucose profiles in adults with consistent glucose control problems on insulin therapy, notably:

 - *repeated hyper- or hypoglycaemia at the same time of day*
 - *hypoglycaemia unawareness, unresponsive to conventional insulin dose adjustment.”**

UK: Continuous glucose monitoring: consensus statement on the use of glucose sensing in outpatient clinical diabetes care (2009) (65) – unpublished document

Proven clinical indication of CGM: therapeutic

- To lower HbA1c, when this remains above the individual’s target despite optimised use of intensive insulin regimens (MDI or insulin pump therapy)

Potential clinical indications

Diagnostic use (retrospective and real-time) – this will usually involve intermittent use of sensors and helps to identify patterns of glucose excursion to guide therapeutic change

- Suspected nocturnal hypoglycaemia and/or early morning hyperglycaemia
- Suspected unrecognised hypoglycaemia e.g. exceptionally low HbA1c without reported hypoglycaemia
- HbA1c above individualised target despite intensified insulin therapy apparently optimised with self-monitoring
- Persistent disabling hypoglycaemia despite conversion from MDI to CSII
- In pregnancy when HbA1c \geq 6.1% or problems with recurrent hypoglycaemia despite optimised intensive insulin therapy

Therapeutic use (real-time) – this requires continuous use of sensors and users need time to develop their strategy of use

- Further optimisation of pump therapy regimens when HbA1c cannot be consistently lowered below 7.5% (or 6.1% in pregnancy)
- Protection against recurrent disabling hypoglycaemia, and for those with hypoglycaemia unawareness or debilitating fear of hypoglycaemia
- Need to ensure avoidance of even modest hyperglycaemia e.g. pregnancy

When continuous use does not result in any clinical improvement, either in terms of glycemic control or patient-related benefit, CGM should be discontinued.

Swedish Guidelines (2008) (66, 67)

Indications for CGM:

- Hypoglycemia: repeated severe episodes of hypoglycemia requiring help from another person (2 or more in a year)
- HbA1c: persistently high HbA1c (>8%) where repeated attempts at optimized insulin treatment have failed.
- Diabetes that is difficult to manage – pediatric indication: children from whom 10 or more plasma glucose samples per day are already being taken, and is medically justified in order to achieve an acceptable HbA1c and avoid severe episodes of hypoglycemia.

Follow-up

An agreement for a maximum of 3 months continuous use must always be made with the patient or family, stating the indication for treatment and the expected goal.

- After use, there should be an evaluation of whether CGM had the desired effect in that particular individual; if not, CGM will be discontinued.
- At clinic level, the use of CGM should be monitored and recorded via the national diabetes register (NDR) and SWEDIABKIDS.

The combined EASD and ESC guidelines do not mention specific methods for blood glucose monitoring (68).

Spanish consensus (2009) Position statement on continuous glucose monitoring (69)

In this consensus paper, the authors made observational statements on the use of CGM in diabetes patients. While no specific patient groups are explicitly recommended for use, they refer to the ADA annual report (70) and conclude:

“According to scientific evidence currently available, CGM has shown better clinical results in motivated, adult patients, who have received appropriate education on device use.”

- Clinical and experimental situations in which CGM presents special interest:

Hypoglycemia management

- Hypoglycemia unawareness
- Nocturnal hypoglycemia
- Hypoglycemia in non-diabetic patients

Patients who do not achieve their objective in glycemic control

- Discrepancies between HbA1c and blood glucose measures
- Assistance in therapeutic decision making
- Gestational diabetes and preparation to pregnancy

As a therapeutic education tool

- Impact of additional glycemic intake
- Impact of physical exercise
- Particular situations

Hospitalizations

- Treatment of critical or coronary patients (ICU use)
- Pancreatic tissue transplants

Clinical investigation

- Variability of glycemic profile
- Comparison of the effect on glycemic control of several therapeutic interventions (medication, educational programs, etc.)
- Experimentation of closed loop systems

Literatur

1. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52:42-45
2. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry Jr CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301:1565-1572
3. Desouza C, Salazar H., Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: A study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26:1485-1489
4. Danne T, Liebl A, Reichel A, Walte K, Bacher F, Röthig K, Lauterborn R, Kordonouri O. First user experience with an integrated insulin pump and real-time continuous glucose monitoring system in German patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl. 1):A194-A195 und *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (suppl 5):65
5. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-621
6. DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26:688-696
7. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelsch HJ, Lindner J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. *Diabetologica* 1996; 39:1577-1583
8. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103-117
9. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23:B21-B29
10. Piconi L, Quagliari L, DaRos R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabo C and Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1453-1459
11. Risso A, Mercuri F, Quagliari L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E924-E930
12. Hanefeld M. Control of postprandial hyperglycemia – an essential part of good diabetes treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2007; 2:362–369
13. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Fuecker K, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. *Diabetic Medicine* 2000; 17:835-840
14. Monnier L, Emilie Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295:1681-1687
15. Ceriello A, Kumar S, Piconi L, Esposito K, Giugliano D. Simultaneous control of hyperglycemia and oxidative stress normalizes endothelial function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:649–654
16. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: Should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008; 31:S150-S154
17. Wentholt IME, Kulik W, Michels RPJ, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51:183–190
18. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu C-R, Liu C-H, Kaufman FR. Early onset of subclinical atherosclerosis in young patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004; 145:452-457
19. Juutilainen A, Letho A, Onnema T, Pyörälä K, Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008; 31:714-719
20. Thomas A. Das kontinuierliche Glukosemonitoring auf dem Weg in die Praxis. *Diabetes Congress Report* 5/2007, 14-19
21. Buckingham BA for DirectNet group. The accuracy of the CGMS™ in children with type 1 diabetes: Results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2003; 5:781-789
22. Tansey MJ for DirectNet group. Accuracy of the modified continuous glucose monitoring system (CGMS®) sensor in an outpatient setting: Results from a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) study. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2005; 7:109-114
23. Kovatchev B, Heinemann L, Anderson S, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2008; 31:1160–1164
24. Clarke WL, Gonder-Frederick L, Anderson S, Cox D, Fahry L, Kovatchev B, Breton M. Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous Glucose–Error Grid Analysis. *Diabetes Care* 2005; 28:2412–2417

25. Garg SK, Voelmlle MK, Gottlieb P. Feasibility of 10-day use of a continuous glucose-monitoring system in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:436–438
26. Mastrototaro J, Soundararajan G, Cooper K, Shah R. Accuracy of real-time continuous glucose monitoring in the MiniMed Paradigm System. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl. 1):A112
27. Wolpert HA. The nuts and bolts of achieving end points with real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl. 2):S146–S149
28. Mazze RS, Strock E, Stout P, Racchini J, Wesley D, Borgman S. A novel methodology to evaluate continuous glucose monitoring accuracy and clinical representation of glucose exposure and variability. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl. 1):A107
29. Kovatchev BP, Shields D, Breton M. Graphical and numerical evaluation of continuous glucose sensing time lag. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2009; 11:139-143
30. Koschinski T, Heckermann S, Heinemann L. Continuous Glucose Monitoring Allows for larger Measurement Errors than for SMBG: A New Application of the Diabetes Error Test Model. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl. 1), A109
31. Armstrong D, King A. Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl.1):A89
32. The DCCT Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes* 1997; 46:271-286
33. Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C, Gross T, Mastrototaro J. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: The Guardian Continuous Monitoring System. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2004; 6:105-113
34. Garg SK, Kelly WC, Voelmlle MK, Ritchie P, Gottlieb PA, McFann KK, Ellis SL. Continuous home monitoring of glucose. *Diabetes Care* 2007; 30:3023-3025
35. Ellis SL, Voelmlle M, Gottlieb PA, Gutin R, Garg SK. Improved glycemic control with real-time continuous glucose sensors in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl. 1):A119-A120
36. Kollman C, Wilson DM, Wysocki T, Tamborlane WV, Beck RW. Limitations of statistical measures of error in assessing the accuracy of continuous glucose sensors. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2005; 7:665–672
37. Choudhary P, Davies CM, Emery CJ, Freeman JV, Heller SR. Sensitivity and specificity of CGMS for identifying clinically relevant symptomatic hypoglycaemia. *Diabetologia* 2006, 49 (Suppl. 1):507-508
38. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ* 1994; 308:1552
39. Wentholt IME, Hoekstra JBL, DeVries JH: A critical appraisal of the continuous Glucose–Error Grid Analysis. *Diabetes Care* 2006; 29:1805-1811
40. Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, Jendrike N, Gillen RC, Rössner K, Haug C. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2007; 1:695-703
41. Biermann E. Überblick über randomisierte, kontrollierte Studien mit CGM. Nicht publizierte Zusammenstellung
42. Tsujino D, Nishimura R, Taki K, Miyashita Y, Morimoto A, Tajima N. Daily glucose profiles in Japanese people with normal glucose tolerance as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2009; 11:457-460
43. Deiss D, Bolinder J, Riveline J-P, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29:2730-2732 (1476 (GuardControl - Studie))
44. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29:44-50
45. Garg S, Jovanovic L. Relationship of fasting and hourly blood glucose levels to HbA1c values: safety, accuracy, and improvements in glucose profiles obtained using a 7-day continuous glucose sensor. *Diabetes Care* 2006; 29:2644-2649
46. Rigla M, Hernando ME, Gomez EJ, Bragues E, Garcia-Saez G, Capel I, Pons B, de Leiva A. Real-time continuous glucose monitoring together with telemedical assistance improves glycemic control and glucose stability in pump-treated patients. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2008; 10:194-199
47. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2008; 10:377-383 (1476 (STAR 1 - Studie))
48. JDRF Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *NEJM* 2008; 359:1464-1476 (JDRF 1- Studie)
49. Beck RW for JDRF CGM Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1378-1383 1476 (JDRF < 7 - Studie)
50. O’Connell MA, Donath S, O’Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, Davis EA, Cameron FJ. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:1250-1257 (ASAPS-Studie)

51. Edelman SV, Bailey TS. Continuous glucose monitoring health outcomes. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2009; 11 (Suppl. 1):S68-S74
52. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell PJ, Temple RC. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomized clinical trial. *BMJ* 2008; 337:1680-1687
53. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45:937-948
54. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jørgensen HV, Matthews DR, Hougaard P, Thorsteinsson B. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: Influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:479-486
55. Pickup J. CSII from its beginning. Symposium DDG Kongress 2006, Leipzig.
<http://www.diabetes-technologie.de/archiv.htm>
56. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia – a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:364-369
57. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Mardsen A, Morrison W, Frier BM, Moris AD for the DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. A population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26:1176-1180
58. The ACCORD Study group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358:2545-2559
59. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13 (Suppl 1):1-68
60. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1):S13-S61
61. Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technology and Therapeutics* 2008; 10:232-234
62. HAS. Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations; GUARDIAN RT. HAS 2007; Available at: URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_495944/guardian-rt.
63. HAS. Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations; GUARDIAN REAL-Time. HAS 2007; Available at: URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_615839/guardian-real-time.
64. NICE. CG15 Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people: NICE guideline. NICE 2004; Available at: URL: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG15>
65. UK physician advisory board. Continuous glucose monitoring: consensus statement on the use of glucose sensing in outpatient clinical diabetes care. 2009. Unpublished Work
66. Diabetolog Nytt. Riktlinjer för kontinuerlig mätning av vävnadsglukos vid diabetes mellitus. *Diabetolog Nytt* 2007; Available at: URL: <http://diabetolognytt.se/extra/artikel4.html>.
67. Andersson M, Eliasson B, Gustafsson J, Hanas R. Guidelines for the clinical use of CGM in Sweden. Letter to TLV. 2009 Sep.
68. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136
69. Ruiz de Adana M, Rigla M. Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. *Av Diabetol* 2009; [epub ahead of print]
70. American Diabetes Association. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1):S3-S5.
71. Schulungsprogramm zu CGM und zur Sensorunterstützten Pumpentherapie, Firma Medtronic, erhältlich Anfang 2010
72. Mazze RS. Making Sense of Glucose Monitoring Technologies: From SMBG to CGM. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2005; 7: 784-784
73. Clarke W, Kovatchev B. Statistical Tools to analyze Continuous Glucose Monitor Data. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2009; 11 (Suppl. 1: Continuous Glucose Monitoring Supplement): S45-S54
74. Clarke W, Cox D, Gonder-Frederick L, Carter W, Pohl S: Evaluating the clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 622-628
75. Garg SK. The Future of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2009; 11 (Suppl. 1: Continuous Glucose Monitoring Supplement): S1-S3
76. Kulcu E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ. Physiological Differences between Interstitial Glucose and Blood Glucose Measured in Human Subjects. *Diabetes Care* 2003; 26:2405-2409
77. Jungheim C, Koschinsky T. Glucose Monitoring at the Arm. Risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes Care* 2002; 25: 956-960

78. Nielsen JK, Djurhuus CB, Gravholt CH, Orskov H, Christiansen JS. Continuous Glucose Monitoring in Interstitial Adipose Tissue Reflects Excursions in Cerebral Cortex. *Diabetes* 2004; 53, Suppl.2, A2
79. Buckingham BA, Cobry E, Clinton P et al. Preventing Hypoglycemia Using Predictive Alarm Algorithms and Insulin Pump Suspension. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2009; 11:93-97
80. Lesperance LM, Spektor A, McLeod KJ. Calibration of the Continuous Glucose Monitoring System for Transient Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2007; 9:183-190
81. DCCT Research Group: Adverse events and their association with treatment regimes in the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes Care* 1995; 18:1415-1427
82. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM *Diabetes Care* 20; 1997: 22-25
83. Daenen S, Sola A, Larger E, Elgrably F, Slama G. Use of the CGMS® To Assess the Optimal Time to Measure Postprandial Glucose. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl. 1), A17
84. Kolassa R, Crampen S, Thomas A. Rezidivierende inapparente und milde Hypoglykämien im Alter, nachgewiesen mit CGM". *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 5/2008: 395-400
85. Danne T, Liebl A, Reichel A, Kordonouri O. First User Experience with an Integrated Insulin Pump and Real-Time Continuous Glucose Monitoring System in German Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl. 1), A194-A195
86. Danne T, Liebl A, Reichel A, Kordonouri O. Insulinpumpe und kontinuierlichen Glukosesensor bei Kindern und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1: 593
87. Wilhelm B, Forst S, Weber MM, Larbig M, Pfützner A, Forst T. Evaluation of CGMS® During Rapid Blood Glucose Changes in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2006; 8: 146-155
88. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1858-1862.
89. Conrad SC, Mastrotaro JJ, Gitelman SE. The use of a Continuous Glucose Monitoring System in hypoglycemic disorders. *J Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2004; 17:281-288.
90. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, Jeng L, Halvorson M, Devoe DJ, Pitukcheewanont P. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *The Journal of Pediatrics* 2002; 141(5):625-630
91. Alemzadeh R, Loppnow C, Parton E, Kirby M. Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2003; 5:167-173.
92. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A, Spera S, Borrelli P, Bottazzo GF, Crinò A.. The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2002; 18:324-329.
93. Danne T, Lange K, Kordonouri O. Real-Time Glucose Sensors in Children and Adolescents with Type-1 Diabetes. *Horm Res* 2008; 70:193-202
94. Garg SK: Role of emerging new technologies. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2008; 10:413-414
95. Nielsen JK, Djurhuus CB, Gravholt CH, Carus AC, Granild-Jensen J, Ørskov H, Christiansen JS. Continuous Glucose Monitoring in Interstitial Subcutaneous Adipose Tissue and Skeletal Muscle Reflects Excursions in Cerebral Cortex. *Diabetes* 2005; 54:1635-1639
96. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Hanair H, Jeandidier N, Nicolino M: Incremental Value of Continuous Glucose Monitoring When Starting Pump Therapy in Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2245-2250 (REAL-Trend-Studie)
97. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, Diem P, Fermon C, Wentholt IME, Hoekstra JBL, DeVries JH. Sensor augmented pump therapy substantially lowers HbA1c; a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52 (Suppl. 1), S43 (Eurythmics-Studie)
98. Danne T, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, Aschemeier B, Blaesig S, Marquardt E, Walte K, Lange K, Kordonouri O. The ONSET trial of sensor-enhanced CSII in children with new onset type 1 diabetes. 20th World Diabetes Congress, Montreal 2009, 0528, Abstract book 175 (ONSET-Studie)