

Stellungnahme zum Thema: Replacement – Was ist beim Einsatz von CGM als Ersatz von Blutzuckermessungen (BGM) zu beachten?

Stand 25.06.2022

Einleitung

CGM-Systeme liefern Glukosdaten zu jeder Zeit sichtbar auf einem Empfangsgerät/ Smartphone. Der interstitielle Glukosewert wird kontinuierlich gemessen und übertragen. Ein Blick des Patienten auf den Monitor zeigt ihm die Glukosekurve, den aktuellen Glukosewert und mittels Trendpfeil die projizierte Änderung der Glukosekonzentration. Weiterhin existiert bei allen CGM-Systemen ein Alarmierungssystem, welches aus Schwellenwertalarmen und Änderungsratenalarmen besteht. Ein Schwellenwertalarm warnt bei bzw. vor Überschreiten eines Schwellwertes für zu tiefe oder zu hohe Glukosewerte. Weitere Änderungsratenalarme sind unabhängig von voreingestellten Glukosewerten. Sie beziehen sich auf die Steigung oder das Gefälle der Glukosekurve in jedem Glukosebereich.

Die Glukosdaten verschiedener CGM-Systeme, der rtCGM-Systeme G5 und G6 der Firma Dexcom, des rtCGM Guardian 4 der Firma Medtronic, des rtCGM FreeStyle Libre 3 der Firma Abbott, sowie der iscCGM-Systeme FreeStyle Libre 1 und FreeStyle Libre 2 der Firma Abbott und der Glucomen Day der Firma Menarini Diagnostics können laut jeweiliger Bedienungsanleitung als Ersatz für Fingerstich Messungen der Blutglukose für Therapieentscheidungen verwendet werden. In den Bedienungsanleitungen finden sich dazu gezielte Anweisungen, unter welchen Bedingungen eine Überprüfung des CGM-Wertes mit einer Blutglukosemessung vorzunehmen ist (Stellungnahme Replacement der DDG/ AGDT 2019 [1]).

Fünf der genannten Systeme, der Dexcom G6, der Guardian 4, der FreeStyle Libre 3 und der FreeStyle Libre 1 und 2 sind werkskalibriert. Der Dexcom G6 und der Guardian 4 können bei Bedarf kalibriert werden. Bei allen FreeStyle Libre-Sensoren ist eine Kalibration nicht möglich. Auch wenn der vollkommene Verzicht auf die Kalibration eine mögliche Fehlerquelle beseitigt (Kalibrationsfehler), kann es für einige Patienten notwendig sein, das System selbst kalibrieren zu können. Insbesondere bei der Steuerung der Insulinabgabe einer Pumpe im Rahmen von Sensorunterstützter oder –gesteuerter Therapie /AID-Systemen auf Basis der CGM-Werten ist die Option einer Kalibration wichtig. Es besteht daher weiterhin die Forderung, dass auch die werkskalibrierten Systeme, wie in der jeweiligen Bedienungsanleitung vorgesehen, durch blutige Glukosemessungen überprüft werden.

Unabhängig davon ist etwa einmal täglich eine Blutglukoseselbstmessung (BGM) in einer relativ stabilen glykämischen Situation als Parallelmessung sinnvoll. Bei fortlaufenden Abweichungen von mehr als 20% in der stabilen Glukosephase sollte der Glukosesensor kalibriert und, wenn das nicht möglich ist, gewechselt werden. Diese Angabe bezieht sich auf die Norm ISO 15197 aus dem Jahr 2003 für Blutglukosemessgeräte. Die ISO-Norm aus dem Jahr 2013: 95% der Werte sollen im Bereich $\pm 15\%$ (bei Werten $>100\text{mg/dl}$) / $\pm 15\text{ mg/dl}$ (bei Werten $<100\text{mg/dl}$) erscheint für CGM Systeme scheint ambitioniert [2].

Diskussion

In Bezug auf ein Replacement ist die Messqualität wesentlich, um Patienten vor zu hohen oder zu niedrigen Insulindosen zu schützen. Ein verbindlicher Standard, wie er für die Blutglukosemessung mit der ISO-Norm 15197:2013 festgelegt ist [2], existiert für CGM-Systeme bisher nicht. Die 2020 aktualisierten POCT5A und die FDA iCGM Criteria sind nicht für alle verfügbaren Systeme getestet. Aktuell beschäftigt sich eine Arbeitsgruppe der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) mit der Suche und Festlegung von verbindlichen Standards (<https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-working-groups/wg-cgm/>).

Grundsätzlich ist zu beachten, dass die CGM-Messung in der interstitiellen Flüssigkeit des Unterhautfettgewebes und nicht im kapillarem Blut erfolgt. Bezogen auf die Glukosestabilität sind die Werte in beiden Kompartimenten annähernd vergleichbar. Bei Glukoseanstiegen und -abfällen kommt es aber zu einer zeitlichen Verzögerung der vom CGM angezeigten interstitiellen Glukosewerte im Vergleich zu den Blutglukosewerten („time-lag“). Bei modernen Systemen wurde der technische „time-lag“, bedingt durch die Verarbeitung der Messwerte und die physiologisch bedingte zeitliche Verzögerung durch den Übergang der Glukose zwischen den Kompartimenten durch prädiktive Algorithmen weiter verringert. Daraus resultieren allerdings in CGM-Systemen spezifisch unterschiedliche Zeitverzögerungen in Bezug auf Gefälle und Anstiege der Glukosekurve. Der „time lag“ hängt hauptsächlich vom Glukosegradienten und damit von den Unterschieden in der Glukosekonzentration im Blut und Gewebe ab [3]. Der Glukosegradient wiederum wird entscheidend bestimmt durch die Glukoseänderungsgeschwindigkeit („Rate of Change“) [4] und ist damit von Faktoren wie der Glukoseresorption nach Nahrungsaufnahme, des Glukoseverbrauchs unter erhöhter körperlicher Aktivität und der Insulinwirksamkeit nach der Insulinzufuhr abhängig. Er ist intra- und interindividuell unterschiedlich.

Zur Angabe der Messgenauigkeit wird häufig die MARD genutzt. Das bedeutet, dass die Differenz von zwei Glukosewerten, erzielt mit dem zu charakterisierenden Messgerät und einem Referenzmessgerät gebildet und durch den Referenzwert geteilt wird. Eine Vielzahl der Messwertpaare, geteilt durch deren Anzahl ergibt die MARD (Mean Absolute Relative Difference – (mittlere absolute relative Abweichung)). Werden die Wertepaare in dem gleichen Kompartiment gemessen, so ist die MARD ein objektiver Parameter. Bei der Messung in unterschiedlichen Kompartimenten ist dagegen zu beachten, dass bei deren Bestimmung ein deutlicher Einfluss durch die jeweiligen Schwankungen und den sich ergebenden „time-lag“ vorliegen kann. Weil die konkreten Messbedingungen für die Bestimmung der MARD noch nicht standardisiert sind, kann das in verschiedenen Publikationen mit demselben CGM-System zu sehr unterschiedlichen MARD-Werten führen. Beispielweise fand sich bei Genauigkeitsuntersuchungen mit einem CGM-System gegenüber kapillaren Glukosewerten als Referenzwert eine MARD von 9,8% [5]. Demgegenüber ergaben Tests anderer Autoren mit dem gleichen CGM-System eine MARD von 16,3% [6]. Solange kein Standard für die Bestimmung der MARD definiert ist, muss dieser Parameter kritisch gesehen werden [7], auch wenn sich die Hersteller von CGM-Systemen häufig darauf beziehen. Es bedarf einer Standardisierung, womit die FDA mit den Kriterien für iCGM (integrated CGM) einen Anfang gemacht hat [8].

Aktuell wird eine $MARD \leq 10\%$ als Kriterium für eine Substitution von BGM angesehen [9]. Diesem Wert liegen Modellberechnungen zugrunde, inwieweit therapeutische Entscheidungen, zum Beispiel zur Insulindosierung anhand von CGM Werten mit ausreichender Sicherheit möglich sind. Ob ein spezielles CGM-System diesen Anforderungen entspricht, ist den Angaben der Hersteller zu entnehmen. Es sind noch weitere Einflussfaktoren auf die Messperformance vorhanden, die bei einem Replacement von BGM einzukalkulieren sind. So sind bei einigen Systemen Interferenzen mit verschiedenen Medikamenten (z. B. Paracetamol) oder anderen Substanzen wie z. B. Vitamin C möglich. Auch das lässt sich den Angaben der Hersteller entnehmen bzw. bei diesen erfragen. Weiterhin sind Abweichungen bei diversen Glukosesensorchargen oder einzelnen Sensoren nicht

auszuschließen [10]. Schließlich ist zu beachten, dass sich die Messperformance über den Zeitraum der Messung verändert. Am ersten Tag ist die MARD am größten, verringert sich dann über die Tage und nimmt am Ende der Sensorlaufzeit wieder zu [11]. Teilweise finden sich Angaben dazu in den Unterlagen der Hersteller.

Alle genannten Abweichungen machen es erforderlich, mitunter, insbesondere aber beim Verdacht auf Abweichungen, die Übereinstimmung der CGM-Sensorwerte mit Ergebnissen von Blutglukosemessgeräten in einer stabilen Glukosephase zu prüfen. Ganz besonders wichtig sind solche Überprüfungen, wenn Sensoren, wie der Dexcom G6 oder der Guardian 4 bei Systemen zur automatisierten Insulinabgabe (AID-Systeme) genutzt werden sollen. Anders als beim Monitoring des Glukoseverlaufs dient das der Überprüfung von Geräten, die auf Grundlage der CGM-Werte die Insulindosis berechnen und automatisch abgeben.

Schlussfolgerung/ Fazit

Alle genannten Aspekte der Messgenauigkeit von CGM-Systemen lassen ein vollständiges Replacement von BGM derzeit nicht als absolut gegeben erscheinen. Daher sind folgende Aspekte kritisch zu diskutieren und zu berücksichtigen:

- **In den Bedienungsanleitungen der Hersteller werden Situationen beschrieben, die eine BGM erfordern. Diese müssen jedem Anwender in der Schulung vermittelt werden und ihm bewußt sein.**
- **Es können Chargen- oder Sensor- bedingte Abweichungen bei den Glukosesensoren auftreten.**
- **Die Messgenauigkeit der Systeme ist nicht gleichmäßig über die gesamte Zeit der Anwendung eines Glukosesensors.**
- **Es kann zu Messwertabweichungen durch die Wechselwirkung mit verschiedenen Medikamenten und Substanzen kommen, welche im Alltag kontrolliert (z.B. Medikament mit klarer Dosisempfehlung) oder auch unkontrolliert und unbewusst (z.B. Vitamin C) aufgenommen werden können. Die Messung in der interstitiellen Flüssigkeit kann auch durch den Body-Mass-Index beeinflusst werden [12].**
- **Treten in der stabilen Glukosephase fortlaufend Abweichungen von mehr als 20% auf, sollte der Glukosesensor kalibriert und wenn das nicht möglich ist, gewechselt werden.**
- **Der Einsatz von rtCGM als Bestandteil von Systemen zur automatisierten Insulinabgabe oder Smart Pens macht BGM unabdingbar, um die Funktionsfähigkeit und Genauigkeit des Insulinabgabesystems zu überprüfen. Schließlich hängt die Insulinzufuhr direkt von der Genauigkeit des rtCGM ab. Gegenüber der reinen Darstellung des Glukoseverlaufs kommt der Messgüte bei AID-Systemen eine zentrale therapeutische Relevanz zu.**

Aus den genannten Gründen ist zu empfehlen, auf BGM wie auch in den Bedienungsanleitungen empfohlen nicht vollständig zu verzichten. Dies gilt auch, auch wenn das CGM-System werkskalibriert ist und nicht zusätzlich kalibriert werden muss. Generell bieten die für therapeutische Entscheidungen zugelassene CGM-Systeme den Vorteil, dass die Zahl der erforderlichen BGM-Messungen deutlich herabgesetzt werden kann.

Literaturverzeichnis

- [1] Aktualisierte Stellungnahme der DDG Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Technologie (AGDT) zum Ersatz von Blutglukosemessungen durch Messungen mit Systemen zum kontinuierlichen real-time Glukosemonitoring (rtCGM) oder mit intermittierendem Scannen (iscCGM). Revidierte Version vom 28. Mai 2019.
- [2] ISO - ISO 15197:2013 - In vitro diagnostic test systems — Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus , letzter Zugriff 26.10.2021.
- [3] Siegmund T, Heinemann L, Kolassa R, Thomas A. Discrepancies Between Blood Glucose and Interstitial Glucose-Technological Artifacts or Physiology: Implications for Selection of the Appropriate Therapeutic Target. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(4):766-772.
- [4] Pleus S, Schoemaker M, Morgenstern K, Schmelzeisen-Redeker G, Haug C, Link M, Zschornack E, Freckmann G. Rate-of-Change Dependence of the Performance of Two CGM Systems During Induced Glucose Swings. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(4):801-807.
- [5] Boscarì F, Galasso S, Acciaroli G, Facchinetti A, Marescotti MC, Avogaro A, Bruttomesso D: Head-to-head comparison of the accuracy of Abbott FreeStyle Libre and Dexcom G5 mobile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28: 425-427.
- [6] Jafri RZ, Balliro CA, El-Khatib F, Maheno MM, Hillard MA, O'Donovan A, Selagamsetty R, Zheng H, Damiano ER, Russell SJ. A Three-Way Accuracy Comparison of the Dexcom G5, Abbott Freestyle Libre Pro, and Senseonics Eversense Continuous Glucose Monitoring Devices in a Home-Use Study of Subjects with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.*2020;22(11):846-852.
- [7] Reiterer F, Polterauer P, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Freckmann G, Heinemann L, Del Re L. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(1):59-67.
- [8] FDA: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-fully-interoperable-continuous-glucose-monitoring-system-streamlines-review> . letzter Zugriff: 16.07.2021
- [9] Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Marc D. Breton. Assessing Sensor Accuracy for Non-Adjunct Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2015;17(3):117-186.
- [10] Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(11):787-794.
- [11] Freckmann G, Pleus S, Schlüter S, Heinemann L. Comment on "The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System" by Bailey et al. *Diabetes Technol Ther.* 2016 May;18(5):334-335.
- [12] Enderle B, Moser I, Kannan C, Schwab KO, Urban G. Interstitial Glucose and Lactate Levels Are Inversely Correlated With the Body Mass Index: Need for In Vivo Calibration of Glucose Sensor Results With Blood Values in Obese Patients. *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(2):341-348.