Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

Oktober 2020 Seite S1–S272 15. Jahrgang

This journal is listed in Science Citation Index, EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ der Deutschen Diabetes Gesellschaft



Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Herausgegeben von A. Neu und M. Kellerer im Auftrag der DDG

Aktualisierte Version 2020



Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1oder Typ-2-Diabetes

Autoren

Lutz Heinemann¹, Dorothee Deiss^{1, 2}, Thorsten Siegmund¹, Sandra Schlüter¹, Michael Naudorf¹, Simone von Sengbusch², Karin Lange^{1, 2}, Guido Freckmann¹

Institute

- Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V., Ulm
- 2 Arbeitsgemeinschaft für P\u00e4diatrische Diabetologie e. V., M\u00fcnster

Bibliografie

Diabetologie 2020; 15 (Suppl 1): S18-S39

DOI 10.1055/a-1179-2865

ISSN 1861-9002

© 2020. Thieme. All rights reserved. Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetologie 2020;

15 (Suppl 1): S18–S39. DOI:10.1055/a-1179-2865 Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Heinemann L, Deiss D, Siegmund T, et al. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Diabetologie 2019; 14 (Suppl 2): S119–S141. DOI:10.1055/a-0898-7372

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Lutz Heinemann AGDT – Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V., Lise-Meitner-Str. 8/2, 89081 Ulm, Deutschland buero@diabetes-technologie.de

Sandra Schlüter
DSP Northeim, Mühlenstraße 26, 37154 Northeim,
Deutschland
sa.schlu@t-online.de

ABKÜRZUNGEN

AID

AGDT Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie

AGP Ambulatory Glucose Profile

AGPD Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie

CGM Continuous Glucose Monitoring
CSII Insulinpumpentherapie
CT konventionelle Insulintherapie

Automated Insulin Delivery

CT konventionelle Insulintherapie G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss

GOD Glukoseoxidase

GDH Glukosedehydrogenase

GMI Glukose-Management-Indikator FDA Federal Drug Administration ICT intensivierte Insulintherapie iscCGM Intermittent-scanning CGM ISF Interstitielle Flüssigkeit

KV Kassenärztliche Vereinigungen MARD Mean Absolute Relative Difference PARD precision absolute relative deviation

rtCGM real-time CGM

SMBG Selbstmessung der kapillären Blutglukosekonzen-

tration

SUP Sensorunterstützten Pumpentherapie

TaR Time-above-Range TbR Time-below-Range TiR Time-in-Range

Überblick

Diabetes mellitus ist gekennzeichnet durch ausgeprägte Glukoseschwankungen infolge fehlender oder insuffizienter physiologischer Regelungssysteme. Ziel der Diabetestherapie ist es, diese Schwankungen durch Gabe von Insulin, Antidiabetika oder durch Lebensstiländerungen zu begrenzen. Regelmäßige Glukosemessungen sind zur Verlaufskontrolle der Diabetestherapie unverzichtbar, um entweder sofortige Entscheidungen zur geeigneten Dosierung der antidiabetischen Medikation oder zur Zufuhr von Kohlenhydraten zu treffen. Die retrospektive Analyse der Stoffwechsellage durch die HbA_{1c}-Messung dient vor allem der Abschätzung des Langzeitrisikos für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen. Der HbA_{1c}-Wert gibt aber keinen Aufschluss über Glukoseschwankungen, die zu akuten Komplikationen wie Hypoglykämien und Ketoazidosen führen.

In den vergangenen Jahrzehnten erfolgten die Glukoseselbstkontrollen durch Messung der kapillären Blutglukose mit entspre-

chenden Messsystemen ("Blutzuckermessgeräte"; SMBG-Systeme). Diese wurden über die letzten 30-40 Jahre hinweg sowohl in Bezug auf Größe und Handhabbarkeit als auch in analytischer Hinsicht wesentlich weiterentwickelt. So erreichen einige Systeme inzwischen eine Messgenauigkeit, die an die von Laborsystemen heranreicht. SMBG hat aber den entscheidenden Nachteil, nur einen Glukose-Einzelwert anzuzeigen – ohne gleichzeitige Aussagen über die Änderungsrate und -geschwindigkeit (Anstieg, Abfall) der Glukose zu machen. Dies kann unpassende Therapieentscheidungen zur Folge haben, z.B. Gabe von Korrekturinsulin bei rasch absinkenden Glukosewerten. Außerdem ist die Zahl der SMBG-Werte pro Tag von der Möglichkeit und der Entscheidung des Patienten abhängig, die Messungen durchzuführen. Infolgedessen bleiben z. B. häufig nächtliche oder asymptomatische Hypoglykämien unentdeckt. Seit etwa 15 Jahren stehen Systeme zum kontinuierlichen Glukosemonitoring (CGM) in der interstitiellen Gewebsflüssigkeit (ISF) zur Verfügung: Während Messungen mit SMBG-Systemen unter Alltagsbedingungen bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes durchschnittlich 4- bis 7-mal täglich durchgeführt werden, liefern CGM-Systeme einen vollständigen Überblick über 24 Stunden, i. d. R. mit Messwerten in 5-minütigen Abständen. Die registrierten CGM-Profile visualisieren den Glukoseverlauf, d.h., sie zeigen Schwankungen in den Glukosekonzentrationen an, die Folge nicht genau vorhersagbarer und nur bedingt beeinflussbarer Stoffwechselprozesse sind, wie z. B. Mahlzeiten, körperliche Aktivitäten, Stress, Krankheit und diverse andere. Im Sinne einer besseren Glukoseüberwachung und -kontrolle ist eine zeitnahe Kenntnis des aktuellen Glukosewerts und seiner Dynamik eine wichtige Information, um diese optimieren und gleichzeitig akute Komplikationen vermeiden zu können. Wenn auch bei etlichen Patienten mit ausreichend häufigen SMBG-Messungen eine befriedigende Glukosekontrolle möglich ist, können durch CGM die Teilhabe am Leben gefördert und psychische Belastungen reduziert werden. Dies gilt insbesondere für Kinder mit Typ-1-Diabetes, die noch nicht in der Lage sind, körperliche Symptome, z. B. einer Hypoglykämie, zu identifizieren. Die Zahl der täglich erforderlichen Blutglukosemessungen liegt bei ihnen oft über 20 – mit entsprechender Belastung der Kinder und Eltern. Dies gilt insbesondere für regelmäßige nächtliche Messungen. CGM-Systeme stellen zudem eine technische Innovation dar, die erst die Etablierung von Systemen mit automatisierter Insulinabgabe (Automated Insulin Delivery (AID)-Systemen) passend zu den aktuellen Glukosewerten ermöglicht. Der rasch zunehmende Einsatz von CGM-Systemen (auch in Kombination mit Insulinpumpen) reflektiert die erheblichen Vorteile, die diese Art der Diabetestherapie aufweist, nachteilig ist allerdings die erhebliche Menge an Plastikabfall, die in diesem Zusammenhang anfällt, seien es die eigentlichen Produkte (die dann noch Elektronik und Batterien enthalten können) oder auch die Verpackung der Produkte.

Für Menschen mit Diabetes war in der Vergangenheit das Ausüben von Berufen erschwert, bei denen sie im Fall einer Hypoglykämie sich selbst und andere Menschen gefährden könnten, z.B. Pilot, Busfahrer oder Polizist. Mithilfe von CGM-Systeme kann eine Teilhabe am Arbeitsleben mit Aufrechterhaltung der Erwerbsfähigkeit erreicht werden (gesetzlich vorgesehen im § 49 SGB IX und gesamtgesellschaftlich notwendig und sinnvoll).

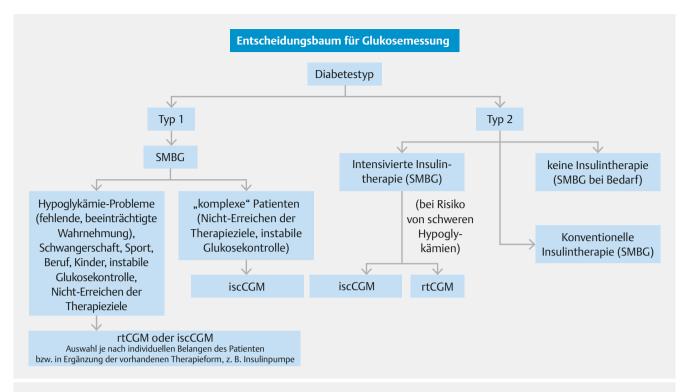
In der Praxis werden CGM-Systeme eingesetzt, die die Messergebnisse unmittelbar anzeigen, die sogenannten Real-time-CGM-Systeme (rtCGM): Aktuelle Glukosewerte werden numerisch und grafisch dargestellt, ebenso Glukosetrends mit Angabe der Richtung und der Änderungsgeschwindigkeit des Glukosewerts. Zusätzliche Sicherheit entsteht durch Alarme, die vor Hypo- und Hyperglykämien warnen und entweder beim Erreichen von vordefinierten Schwellenwerten ausgelöst werden, oder wenn diese in absehbarer Zeit erreicht werden. Die Systeme machen eine Vorabschätzung dazu basierend auf dem aktuellen Glukoseverlauf.

Eine langfristige Stoffwechseloptimierung setzt jedoch eine kontinuierliche Nutzung der rtCGM-Systeme voraus, wobei bisher nicht gut untersucht wurde, wie Patienten CGM-Systeme in der Realität nutzen. Erste Studien legen jedoch nahe, dass ohne eine entsprechende umfassende und spezielle CGM-Schulung und ohne eine qualifizierte Betreuung die Möglichkeiten der CGM-Systeme unzureichend genutzt werden und damit zu keiner Verbesserung der Glukosekontrolle führen. In einer US-amerikanischen Studie zeigte sich insbesondere unter Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes, dass es zu einem deutlichen Anstieg des HbA_{1c}-Werts kam, nachdem diese Technologien eingeführt worden waren, was unter anderem an einer mangelnden Schulung in den USA liegen kann (s. u.).

Die aktuellen Generationen der rtCGM-Systeme besitzen im Vergleich zu Systemen früherer Generationen eine erheblich verbesserte Messgenauigkeit. Davon unabhängig kann es aufgrund einer physiologischen zeitlichen Verzögerung zwischen Blut- und Gewebeglukosekonzentration vor allem bei raschen Anstiegen und Abfällen im Glukoseverlauf zu Abweichungen zwischen den Messwerten in den beiden Kompartimenten kommen. Die rtCGM-Systeme beruhen meist auf sogenannten "Nadelsensoren", die eine unmittelbare Anzeige der gemessenen Glukosewerte auf speziellen Empfangs- und Anzeigegeräten ("Handhelds"), Insulinpumpen oder über eine App auf einem Smartphone ermöglichen. Als Alternative zu den Nadelsensoren, die im einwöchigen oder vierzehntägigen Rhythmus ausgetauscht werden müssen, steht ein implantierbarer Langzeitsensor für ein rtCGM-System zur Verfügung (Nutzungsdauer bis zu 6 Monate).

Eine weitere, vielfach verwendete Variante von CGM-Systemen stellt ein Nadelsensorsystem dar, bei dem zum Anzeigen/Auslesen der Messwerte das Lesegerät in die Nähe des Sensors gehalten werden muss (intermittent-scanning CGM; iscCGM). Nach dem Scannen werden der aktuelle Glukosewert und retrospektiv die kontinuierlichen Glukosedaten (alle 15 min) der letzten 8 Stunden angezeigt. Dieses System kann nicht kalibriert werden. Ein Vorteil dieses Systems besteht in den geringeren Kosten pro Tag. Dieses CGM-System wird auch von Patienten mit Typ-2-Diabetes eingesetzt; es stellt eine Alternative zur SMBG dar. iscCGM kann auch wenn es nur kurzzeitig situativ eingesetzt wird – ein wichtiges "Schulungsinstrument" sein. Die Möglichkeit der Evaluierung all der Faktoren, die einen Einfluss auf den Glukoseverlauf haben, ist ausgesprochen aufschlussreich. Bei der ersten Gerätegeneration war ein Nachteil das Fehlen von Alarmen beim Erreichen von Schwellenwerten; die derzeit im Einsatz befindliche zweite Gerätegeneration bietet solche Alarmfunktionen (s. u.).

Auswertungen aus den USA von einer großen Zahl von Patienten mit Typ-1-Diabetes, die CGM-Systeme nutzen, deuten bei einem großen Teil der Anwender auf eine mangelnde Verbesserung



► **Abb. 1** Entscheidungsbaum für die verschiedenen Optionen zur Glukosemessung. SMBG = Selbstmessung der kapillären Blutglukosekonzentration; CGM = kontinuierliches Glukosemonitoring; rtCGM = real-time CGM, iscCGM = intermittent-scanning CGM.

der Glukosekontrolle hin. Unserer Ansicht nach ist dies der Beleg dafür, dass die Bereitstellung der technischen Optionen per se nicht ausreichend ist, sondern Patienten und Diabetesteams in der adäquaten Nutzung dieser diagnostischen Option ausreichend geschult werden müssen. Außerdem ist eine regelmäßige retrospektive Datenanalyse zur Anpassung der Therapie notwendig, um eine anhaltende Verbesserung der Glukosekontrolle zu erreichen. Im Alltag nutzen viele Patienten anscheinend die Realtime-Anzeige des Glukosewerts im Anzeigegerät oder Smartphone, um auf den aktuellen Glukosewert und den Trendpfeil mit Therapieanpassungen zu reagieren ("Navigationshilfe"). Sie laden aber nicht in regelmäßigen Abständen die CGM-Daten auf einen Computer oder ihr Smartphone herunter, um den Gesamtverlauf über die Zeit hinweg zu analysieren und zu beurteilen. Der dabei angezeigte Anteil der Zeit im Glukosezielbereich (Time in Range; TiR) vermittelt täglich eine leicht zu verstehende Rückmeldung über das Ergebnis ihrer Bemühungen, eine gute Glukosekontrolle zu erreichen, die zur regelmäßigen Motivation des Nutzers genutzt werden kann. Deshalb sollte die Datenanalyse der CGM-Daten bei den Arzt-Patienten-Gesprächen auf jeden Fall erfolgen, auch wenn diese Kommunikation zunächst zeitaufwendig ist. Die Hersteller unterstützen diesen Prozess durch immer bessere Softwarelösungen bei den Auswertungen der CGM-Daten. Solche Analysen können konkrete Hinweise für die Anpassung der Diabetestherapie liefern. Insgesamt sollte der Patient einen "aktiven" Blick auf die Glukosewerte haben und mit ihnen "arbeiten". Ebenso sollten Arzt und Diabetesteam den Patienten regelmäßig mit einer konstruktiven und strukturierten Datenanalyse unterstützen.

Im Folgenden werden die verschiedenen Optionen zur Glukosemessung unter Verwendung einer einheitlichen Gliederungsstruktur erläutert. Der Entscheidungsbaum dazu in ▶ Abb. 1 vermittelt einen raschen Überblick, welches Glukosemesssystem für welchen individuellen Patienten am besten geeignet erscheint. Dabei ist die Ausgangsituation, dass der Patient in die Praxis/Klinik kommt und es gilt, sein medizinisches Problem zu erkennen und die verschiedenen Optionen der Glukosemessung mit ihm zu besprechen. Die Entscheidung dazu, welche Option realisiert wird, sollte gemeinsam von Patient, Diabetologe und Diabetesberaterin getroffen werden. Ein Wechsel des verwendeten CGM-Systems soll je nach medizinischem Bedarf des Patienten erfolgen. Aufgrund der langen Laufdauer der Krankenkassenrezepte für jegliches Produkt braucht ein Produktwechsel unter Umständen einen gewissen Vorlauf oder gut begründete Argumente.

Die Entscheidung für eine Option zur Glukosekontrolle sollte primär durch medizinische und soziale Indikationen (z. B. Hypoglykämien, Schwangerschaft, berufliche und private Lebenssituation) geleitet werden, nicht durch ökonomische Aspekte. Dabei stellt SMBG eine Option dar, die jeder Patient unbedingt beherrschen und nutzen soll. Erst dann sollte eine Umstellung auf rtCGM/iscCGM erfolgen. Die Entscheidung darüber, welche der beiden CGM-Optionen geeignet ist, hängt von den individuellen Bedingungen des Patienten ab. Eine intensive Schulung in der jeweiligen Diabetestherapieform ist Vorbedingung für die CGM-Nutzung und für jede CGM-Version begleitend erforderlich. Bei mangelnder Nutzung der Möglichkeiten von rtCGM stellt der Wechsel auf iscCGM eine Option dar. Umgekehrt kann bei Nichterreichen der Therapieziele oder instabiler Glukosekontrolle unter

iscCGM der Wechsel auf rtCGM sinnvoll sein. Mangelnde Adhärenz bei rtCGM oder iscCGM sollte zur Beendigung der Nutzung dieser Systeme führen.

Bei Kindern kann das Vorgehen davon abweichen. Diese erhalten heutzutage häufig schon initial eine Insulinpumpe und rasch ein CGM-System. Kinder unter 2 Jahren bekommen vielfach primär direkt beides, weil bis zu 20 SMBG-Messungen pro Tag eine zu hohe Belastung für Kind und Eltern darstellen. Diese Patientengruppe profitiert besonders von den neuen technischen Optionen, die z. B. über die Follower-Funktion auch eine Überwachung und Beratung aus der Ferne ermöglichen, z. B. im Kindergarten oder bei Ausflügen.

Aussagen zum therapeutischen Einsatz der beim Glukosemonitoring erhaltenen Messwerte bei verschiedenen Patientengruppen werden in den jeweiligen anderen Praxisempfehlungen der DDG gemacht.

Die vorliegenden Praxisempfehlungen nennen keine Produktnamen bei SMBG-Systemen, obwohl der Bedarf für eine Positivliste deutlich vorhanden ist. Ebenso werden keine Angaben zu technischen Details von spezifischen Produkten gemacht, da deren Weiterentwicklung zu rasch verläuft (s. Homepages der Hersteller).

Bei dieser Praxisempfehlung handelt es sich nicht um eine evidenzbasierte S3-Leitlinie. Entsprechend werden Aussagen nicht durch Literaturzitate belegt. Die Empfehlungen beruhen auf klinischen und praktischen Erfahrungen der Autoren und der aus Studien abgeleiteten Evidenz im Sinne einer möglichst guten Nutzbarkeit im Alltag. Außerdem werden keine Aussagen zur Diabetesdiagnose und zum Einsatz von Systemen zur Glukosemessung in diesem Zusammenhang gemacht (s. dazu die entsprechende Praxisempfehlung).

Die Autoren dieser Praxisempfehlung sind Mitglieder der AG Diabetes & Technologie e.V. (AGDT) und/oder der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V. (AGPD), die als Arbeitsgemeinschaften unter dem Dach der DDG verortet sind. Die AGDT hat eine Reihe von Stellungnahmen und Publikationen zu Aspekten erstellt, die in dieser Praxisempfehlung behandelt werden; diese sind auf der DDG- und der AGDT-Homepage zu finden. Diese Praxisempfehlung wurde mit der Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie (KLD) konzertiert. Ebenso fließen Aussagen aus der aktuellen S3-Leitlinie zum Typ-1-Diabetes, publiziert im März 2018, sowie aus der S3-Leitlinie zum ZDiabetes bei Kindern und Jugendlichen ein (Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. AWMF-Registernummer 057-016 © Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2015. S. 1-18), die unter der Federführung der AGPD im Jahr 2015 publiziert wurde.

Selbstmessung der kapillären Blutglukosekonzentration (SMBG)

Ziele/Indikationen

Zum Erreichen der Therapieziele (z. B. eines mit dem behandelnden Arzt vereinbarten HbA_{1c}-Werts, Reduktion von Hypoglykämien, Verbesserung der präprandialen oder postprandialen Blut-

➤ Tab. 1 Praktisches Vorgehen bei der kapillären Blutglukosemessung.

Vorbereitung

- Vor dem Messen Hände waschen und abtrocknen, da Speisereste, Hautcreme oder Desinfektionsmittel die Messung verfälschen können. Ist dies nicht möglich, den ersten Blutstropfen abwischen und den zweiten Blutstropfen für die Messung verwenden.
- Nach dem Stich in die Fingerbeere zur Gewinnung eines Blutstropfens sollte die Messung zügig durchgeführt werden. Daher alles Material vorher griffbereit zusammenstellen.

Einstich

Seitlich in die Fingerbeere stechen:

- Die Fingerspitze ist besonders empfindlich und die Narbenbildung schädigt den Tastsinn.
- Nicht in Zeigefinger oder Daumen stechen.
- Stechhilfe fest aufdrücken. Mit der kleinsten Stechtiefe der Stechhilfe beginnen. Prüfen, welche Stechtiefe einen ausreichend großen Blutstropfen ergibt. Lanzette der Stechhilfe für jede Messung wechseln.
- Lanzetten sind Einmalartikel, sie werden durch den Einstich stumpf und schädigen bei Wiederverwendung die Haut.

Messuna

Besonderheiten des jeweiligen SMBG-Systems kennen, z. B.:

- Wie und wo soll die Blutprobe auf den Teststreifen aufgetragen werden?
- Darf "nachdosiert" werden, wenn die Blutmenge nicht ausreichend war?
- Welche Medikamente können die Messung stören?
- In welchem Temperaturbereich darf gemessen werden? (Wichtig bei niedrigen oder hohen Außentemperaturen im Freien.)
 Teststreifen sind empfindlich.
- Bei der Messung den Teststreifen nicht berühren bzw. auf den Teststreifen drücken, diesen nicht knicken oder verbiegen.
- Teststreifen immer in verschlossener Dose/Verpackung aufbewahren (= trocken und lichtgeschützt).
- Lagertemperatur beachten (besonders wichtig bei Hitze oder Frost).

Messergebnisse

Messergebnisse müssen dokumentiert werden, Werte in Tagebuch notieren oder elektronische Dokumentationsmöglichkeit verwenden.

 Patient und Arzt können nur dann Güte der Glukosekontrolle und mögliche therapeutische Änderungen besprechen, wenn eine Dokumentation der Messwerte vorliegt. Zielwerte, Messfrequenz und Messzeitpunkte mit Arzt abstimmen.

Messwerten nicht blind vertrauen.

 Trotz korrekter Durchführung der Messprozedur kann das Messergebnis falsch sein! Symptome des Patienten sind wichtiger als ein Messwert, bei Diskrepanzen Messung wiederholen.

SMBG-Systeme

- Aufgrund der technischen Weiterentwicklung und von Nutzungsschäden am Gerät sollten SMBG-Systeme im Abstand von einigen Jahren ausgetauscht werden.
- Bei gleichzeitiger Nutzung mehrerer/verschiedener SMBG-Systeme die Unterschiede bei der Bedienung beachten. Es können systematische Unterschiede zwischen den Systemen bei den Messergebnissen auftreten.

glukosewerte) messen entsprechend geschulte Patienten mit Diabetes mellitus selbst regelmäßig die Glukosekonzentration in kapillären Blutproben im Sinne einer Verlaufskontrolle (Hinweise zur korrekten Durchführung der Messung in > Tab. 1). Die Blutglukosemessung dient ebenso zur Identifikation von akuten Entgleisungen der Glukosekontrolle (Hypo- oder Hyperglykämien).

Bei unterschiedlichen Therapieansätzen (orale Therapie, Bedtime-Insulingabe, konventionelle Insulintherapie (CT), intensivierte Insulintherapie (ICT), Insulinpumpentherapie (CSII)) und verschiedenen Diabetestypen (Typ 1, Typ 2 mit und ohne Insulintherapie, pankreopriver Diabetes, Gestationsdiabetes und andere) sind unterschiedliche Zeitpunkte und Häufigkeiten der Messung der Blutglukosekonzentration üblich und sachlich angezeigt (> Tab. 2). Die Ergebnisse der Glukosemessungen dienen der Anpassung der Insulindosis oder anderer antidiabetischer Medikamente sowie der körperlichen Bewegung an die aktuelle Glukosekontrolle bzw. der Kohlenhydratzufuhr bei (drohender) Hypoglykämie. Patienten die CGM nutzen, sollten auch Teststreifen für Blutglukosemessungen bekommen, die sie für Kalibrationsmessungen brauchen und zur Gegenmessung, wenn die Werte des CGM-Systems nicht plausibel sind. Bei einigen der in ▶ **Tab. 2** aufgeführten Patientengruppen besteht eine Indikation für CGM, d. h. bei einem Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ist der Einsatz dieser modernen diagnostischen Option sinnvoll.

Eine eindeutige Indikation für SMBG besteht bei Patienten mit einem Typ-1- oder einem insulinpflichtigen Typ-2-Diabetes. Die Glukosemessung verlangt nicht nur eine geeignete Schulung der Patienten in der konkreten und korrekten Durchführung der Glukosemessung, sondern insbesondere deren Verständnis dafür, wie die Messergebnisse in adäquate therapeutische Schritte umgesetzt werden. Die Fähigkeit, die SMBG korrekt durchzuführen, ist auch dann unverzichtbar, wenn ein CGM-System genutzt wird. Nur dann können die Patienten bei Bedarf unerklärliche Glukosewerte überprüfen oder haben bei technischen Problemen des CGM-Systems eine Alternative zur Therapiesteuerung.

Häufigkeit der Messungen

Patienten mit Typ-1-Diabetes, die eine ICT mit mehrfachen Insulininjektionen täglich durchführen oder eine Insulinpumpe **nutzen**, sollten mindestens 4× täglich (präprandial und vor dem Schlafengehen) sowie alle 2–3 Wochen auch während der Nacht die Blutglukosekonzentration messen. Hinzu kommen gegebenenfalls Messungen in besonderen Situationen, z. B. zur Überprüfung von Mahlzeitenwirkungen, bei Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, Urlaub etc. Dabei entsteht ein durchschnittlicher Bedarf an Glukoseteststreifen für die SMBG von mindestens 5 pro Taq (► Tab. 2). Eine besondere Gruppe stellen Patienten mit Typ-1-Diabetes und Hypoglykämiewahrnehmungsstörung dar. Zu den bereits beschriebenen Messzeitpunkten kommen Überprüfungen vor jeder Autofahrt, während körperlicher Aktivität, beim Sport und bei der Alltagsarbeit hinzu; so entsteht ein Quartalsbedarf von mindestens 800 Teststreifen. Nochmals erhöht sich der Bedarf an Teststreifen bei Kindern, insbesondere Kleinkindern, da sie sich selbst nicht verlässlich zu Symptomen von Hypooder Hyperglykämien äußern können und gleichzeitig zu deutlich schnelleren und intensiveren Glukoseschwankungen neigen als Erwachsene mit Typ-1-Diabetes.

Patienten mit einem insulinpflichtigen Typ-2-Diabetes mit ICT sollten ebenfalls die präprandialen und gelegentlich die postprandialen Glukosewerte bestimmen sowie vor dem Schlafen messen. Der tägliche Teststreifenbedarf beträgt mindestens 4–5 Stück; das entspricht pro Quartal mindestens 500 Teststreifen.

Patienten mit einem insulinpflichtigen Typ-2-Diabetes und einer CT oder Bedtime-Therapie benötigen mindestens 1–2 Messungen pro Tag; der Quartalsbedarf liegt somit bei mindestens 150–250 Teststreifen.

Patienten mit einem nicht insulinpflichtigen Typ-2-Diabetes mit einer Sulfonylharnstofftherapie benötigen Teststreifen zum Erkennen von Hypoglykämien. Die Praxiserfahrung zeigt einen Teststreifenbedarf pro Quartal von mindestens 50 Stück. Medizinisch sinnvoll ist eine Versorgung aller Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einer oralen antidiabetischen Therapie mit mindestens 50 Teststreifen pro Quartal bei Manifestation, zu Schulungszwecken oder bei Nichterreichen der Therapieziele.

Schwangere mit einem vorbestehenden Typ-1- oder Typ-2-Diabetes führen prä- und postprandiale Glukosemessungen durch, sodass ein Bedarf von mindestens 7 Teststreifen pro Tag entsteht, also mindestens 700 Teststreifen pro Quartal. Frauen mit einem Gestationsdiabetes sollten immer den Nüchtern-Blutglukosewert messen und 2- bis 3-mal pro Woche auch den postprandialen Glukosewert messen. Bei Insulinpflichtigkeit sollen diese Frauen regelmäßige prä- und postprandiale Glukosemessungen durchführen; dies führt zu einem Bedarf von mindestens 7 Teststreifen pro Tag.

Messmethodik

Bei den üblicherweise von Patienten verwendeten SMBG-Systemen wird als Enzym entweder Glukoseoxidase (GOD) oder Glukosedehydrogenase (GDH) eingesetzt. Die Glukoseoxidase-Methode ist interferenzanfällig gegenüber reduzierenden Substanzen und Medikamenten (z. B. Ascorbinsäure, Paracetamol, Blutsauerstoffgehalt). Relevante Interferenzen müssen beachtet werden, insbesondere bei multimorbiden Patienten (Interferenzen durch Medikamente, Harnsäure etc.). Bei Patienten mit hohen oder niedrigen Hämatokritwerten sollte überprüft werden (Handbuch/Teststreifenbeipackzettel), ob das jeweilige SMBG-System (s. ▶ Abb. 2) für sie geeignet ist.

Verfügbare Systeme

Es ist eine große Zahl verschiedener SMBG-Systeme von verschiedenen Anbietern auf dem Markt. Es gibt Übersichten zu den Eigenschaften der SMBG-Systeme, die primär auf den Angaben der Hersteller beruhen, es gibt aber keine offiziellen Aufstellungen zu der Messgüte der verschiedenen Systeme. Fast alle aktuellen SMBG-Systeme weisen Zusatzfunktionen auf, z. B. Datenspeicherung/-auslesung, Markierung der Werte als prä- oder postprandial, Farbkodierung der angezeigten Werte, um dessen Bedeutung besser einschätzen zu können, Beleuchtung des Teststreifeneinschubs, um die Handhabung zu erleichtern, Boluskalkulatoren, Berechnung eines geschätzten HbA_{1c}-Werts oder die Möglichkeit der Übermittlung der Daten an eine App/Cloud ("Konnektivität").

Vorgaben zur Messgüte/Standards

SMBG-Systeme weisen wie alle Medizinprodukte eine CE-Markierung auf. Diese Markierung ist kein Gütesiegel; die auf dem Markt verfügbaren SMBG-Systeme müssen aber die Vorgaben des ISO-Standards 15197:2015 erfüllen. Es erfolgt keine systematische Evaluierung der Messgüte der SMBG-Systeme nach der

► Tab. 2 Empfehlungen zum Einsatz von SMBG bei den verschiedenen Diabetestypen und Therapieformen.

Teststreifenbedarf	> 5 Streifen täglich mindestens 600 Streifen pro Quartal	> 10 Streifen täglich mindestens 1000 Streifen pro Quartal	> 5 Streifen täglich mindestens 600 Streifen pro Quartal	> 12 Streifen täglich mindestens 1200 Streifen pro Quartal	>8 Streifen täglich mindestens 800 Streifen pro Quartal	>4 Streifen täglich mindestens 500 Streifen pro Quartal	> 2 Streifen täglich mindestens 250 Streifen pro Quartal	>2 Streifen täglich mindestens 200 Streifen pro Quartal
Messintervall	täglich alle 2–3 Wochen bei Bedarf	täglich bei Bedarf alle 2–3 Stunden	täglich alle 2–3 Wochen bei Bedarf	täglich bei Bedarf alle 2–3 Stunden	täglich alle 2 Wochen bei Bedarf	täglich alle 2–3 Wochen bei Bedarf	täglich alle 2–3 Wochen bei Bedarf	täglich alle 2–3 Wochen bei Bedarf
Messsituation präprandial: vor der Mahlzeit postprandial: 1,5 Stunden nach der Mahlzeit	präprandial und ggf. postprandial, vor dem Schlafengehen nachts (2:00 bis 4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt)	Präprandial, postprandial, vor dem Schlafengehen, nachts in besonderen Situationen (vor/bei/nach Sport, bei fieberhaften Infektionskrankheiten)	präprandial und ggf. postprandial, vor dem Schlafengehen nachts (2:00 bis 4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt, technische Fehlleistung)	Präprandial, postprandial, vor dem Schlafengehen, nachts in besonderen Situationen (vor/bei/nach Sport, bei Infektionskrankheiten, technische Fehlleistung)	präprandial und postprandial, vor dem Schlafengehen nachts (2:00 bis 4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt, technische Fehlleistung)	präprandial und ggf. postprandial, vor dem Schlafengehen nachts (2:00 bis 4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt)	präprandial (vor Injektion) nachts (2:00 bis 4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt)	präprandial nüchtern, vor dem Schlafengehen nachts (2:00 bis 4:00 Uhr) in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt)
Messfrequenz	mindestens 5× täglich	mindestens 10× täglich	mindestens 5× täglich	mindestens 12× täglich	mindestens 8× täglich	mindestens 4× täglich	mindestens 2× täglich	mindestens 2× täglich
Therapie	CT	וכז	Insulinpumpe	Insulinpumpe	ICT/Insulinpumpe	īCT	Ь	Bedtime-Insulin
Diabetes	Тур 1	Typ 1 Kinder und Jugendliche	Тур 1	Typ 1 Kinder und Jugendliche	Typ 1 mit Hypogly- kämiewahmeh- mungsstörung	Тур 2	Тур 2	Тур 2

	Teststreifenbedarf	> 1/2 Streifen täglich mindestens 50 Streifen pro Quartal		mindestens 50 Streifen pro Quartal	>7 Streifen täglich mindestens	700 Streifen pro Quartal		mindestens 350 Streifen pro	Quartal	>7 Streifen täglich mindestens	650 Streifen pro Quartal	
(b)	Messintervall	1 × pro Woche alle 2–3 Wochen	bei Bedarf	bei Bedarf	täglich	wöchentlich	bei Bedarf	täglich	3 × pro Woche	täglich	alle 2 Wochen	bei Bedarf
	Messsituation präprandial: vor der Mahlzeit postprandial: 1,5 Stunden nach der Mahlzeit	präprandial nüchtern, vor dem Schlafengehen nachts (2:00 bis 4:00 Uhr)	in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt)	in besonderen Situationen (Manifestation, zu Schulungs- zwecken, Nichterreichen der Therapieziele)	präprandial und postprandial, vor dem Schlafengehen	nachts (2:00 bis 4:00 Uhr)	in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt, technische Fehlleistung)	nüchtem,	präprandial und postprandial, vor dem Schlafengehen	präprandial und postprandial, vor dem Schlafengehen	nachts (2:00 bis 4:00 Uhr)	in besonderen Situationen (Hypoglykämieverdacht, Sport, Krankheit, vor der Autofahrt, technische Fehlleistung $\ldots)$
	Messfrequenz	mindestens 2× pro Woche			mindestens 7× täglich			mindestens 15 × pro	Woche	mindestens 7 × täglich		
	Therapie	Sulfonylharnstoff- therapie		orale Therapie	ICT/Insulinpumpe			Ernährung		Insulin		
► Tab. 2 (Fortsetzung)	Diabetes	Typ 2 mit Hypogly- kämierisiko		Typ 2 ohne Hypo- glykämierisiko	Typ 1/Typ 2	Schwangerschaft		Gestationsdiabetes		Gestations diabetes		



▶ Abb. 2 Faktoren, die einen Einfluss auf das SMBG-Messergebnis haben. SMBG = Selbstmessung der kapillären Blutglukosekonzentration.

Markteinführung. Inzwischen hat es mehrfach eindeutige Hinweise auf eine unzureichende Messgüte von im Markt befindlichen Systemen gegeben, die durch unabhängige Evaluierungen belegt wurden.

Kosten/Kostenerstattung

Die Kosten für die SMBG-Systeme (Gerät + Teststreifen) werden bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder solchen mit einem insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes durch die Krankenversicherungen übernommen. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die keine medikamentöse Therapie durchführen oder eine mit oralen Antidiabetika ohne Hypoglykämierisiko, ist eine Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenversicherungen nur in besonderen Situationen (instabile Stoffwechsellage, Neueinstellung oder Umstellung mit erhöhtem Hypoglykämierisiko) gegeben.

Der verschreibende Arzt legt die Zahl an Teststreifen fest, die er bei dem gegebenen insulinpflichtigen Patienten für sinnvoll erachtet. Wichtig ist eine genaue Angabe der Indikation. So ist z. B. eine Manifestation oder eine Schwangerschaft bei Typ-1-oder Typ-2-Diabetes im Ranking des Teststreifenverbrauchs deutlich höher anzusiedeln als bei einer CT. In der Realität wird die Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen durch einen G-BA-Beschluss geregelt und ist in den Arzneimittelrichtlinien Anlage III (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) festgelegt. Die Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) regeln die Verordnung von Blutzuckermessgeräten und Teststreifen. Ein gemeinsamer Orientierungsrahmen, Vereinba-

rungen und Verträge wurden zwischen den Krankenversicherungen und den KVen abgeschlossen. Dies führt zu "Empfehlungen" der KVen in Abstimmung mit gesetzlichen Krankenversicherungen, welche Kosten bei welchem Diabetestyp und welcher Therapieform übernommen werden. Diese Empfehlungen sind jedoch nicht verpflichtend.

Qualitätskontrolle (intern und extern/Ringversuche)

Eine Qualitätskontrolle für Glukosemesssysteme durch die Patienten selbst kann mit einer systemspezifischen Kontrolllösung durchgeführt werden, diese wird von vielen Herstellern von SMBG-Systemen für ihre Produkte angeboten. Im Idealfall sollte bei Anbruch einer neuen Teststreifenpackung oder in den in der Bedienungsanleitung angegebenen Situationen eine Überprüfung der Messgüte des SMBG-Systems durch den Patienten erfolgen.

Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) müssen Glukosemesssysteme, die in Laboren, Kliniken, Praxen und sonstigen Einrichtungen (Seniorenheimen) von medizinischem Personal für die Glukosemessung am Patienten eingesetzt werden, die Vorgaben zur internen Qualitätskontrolle (= Kontrolllösungsmessungen) erfüllen, jedoch nicht diejenigen zur externen Qualitätskontrolle (= Ringversuche). Die interne Qualitätskontrolle für die verwendeten SMBG-Systeme muss in jeder Praxis regelmäßig durchgeführt werden. Die Durchführung der externen Qualitätskontrolle durch Teilnahme an Ringversuchen kann zusätzliche Informationen zur Messgüte liefern.



Sicherheitsfragen/Nebenwirkungen

Wenn es infolge einer SMBG-Fehlmessung z. B. zur Verabreichung einer inkorrekten Insulindosis kommt, kann dies unmittelbare und erhebliche Konsequenzen haben, z. B. kann eine schwere Hypoglykämie auftreten. Daher muss den Voraussetzungen für eine korrekte Glukosemessung mit SMBG-Systemen bei der Schulung der Patienten große Aufmerksamkeit gewidmet werden (> Abb. 2).

Für die Patienten stellt das Stechen in eine Fingerkuppe zum Gewinnen des Blutstropfens für die SMBG eine schmerzhafte Prozedur dar. Trotz der heute verfügbaren Stechhilfen spüren die Patienten immer noch den Einstich, und das wiederholte Stechen an denselben Stellen kann auf Dauer zu erheblichen Narbenbildungen an den Fingerkuppen führen und daher Sensibilitätseinschränkungen zur Folge haben. Bei jüngeren Kindern, die die Notwendigkeit der Maßnahmen noch nicht verstehen, kann diese Prozedur zu erheblichen psychischen Belastungen und zur Störung der Eltern-Kind-Beziehung führen. Aber auch für erwachsene Patienten können die sich mehrmals täglich selbst zuzufügenden Schmerzen eine psychische Belastung darstellen.

Praktische Durchführung der Messung

Für die Durchführung der Messung gilt es die Faktoren zu beachten, die für eine korrekte Messung wichtig sind (▶ Abb. 2) (s. auch Leitfaden zur Glukoseselbstkontrolle: https://www.vdbd.de/fileadmin/portal/redaktion/Publikationen/190516_VDBD_Leitfaden_Glukose_Selbst.pdf).

Einsatz bei verschiedenen Patientengruppen

Üblicherweise wird der "Markt" für SMBG-Systeme nur in Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und in Frauen mit Gestationsdiabetes unterteilt. In der Realität gibt es allerdings eine ganze Reihe von "Subgruppen"; so gibt es auf dem Markt kaum Messsysteme, die für Patienten mit einer eingeschränkten Sehfähigkeit oder für blinde Patienten gut geeignet sind (Geräte mit einer Sprachausgabe bzw. akustischer Anleitung für die Nutzung). Dies gilt ebenfalls für ältere Patienten mit einer eingeschränkten manuellen Geschicklichkeit. Diese brauchen eine einfache Bedienung und ein gut lesbares Display.

Schulung/psychologische Aspekte

Die vorbereitenden Schritte für die SMBG, insbesondere die Gewinnung des kapillären Blutstropfens, sowie die korrekte Durchführung der eigentlichen Messung, setzen eine adäquate theoretische und praktische Schulung voraus. Diese sollte idealerweise mit dem SMBG-System erfolgen, das der Patient anschließend verwendet. Eine einmalige Einführung reicht oftmals nicht aus, d. h., die verschiedenen zu beachtenden Schritte sollten wiederholt geschult, besprochen und supervidiert werden.

Da die Durchführung von SMBG in der Öffentlichkeit (Schule, Arbeitsplatz, Restaurant etc.) sichtbar macht, dass dieser Mensch an Diabetes erkrankt ist, verzichten Betroffene aus Diskretionsgründen in solchen Situationen häufig auf eine Messung. Dies kann deutliche Risiken mit sich bringen, da akute Glukoseentgleisungen nicht erkannt werden. Der verständliche Wunsch der Patienten nach Diskretion macht andere Optionen des Glukose-

► Tab. 3 Faktoren, die einen Einfluss auf das CGM-Messergebnis haben.

Anwendungsfehler:

- Kalibration mit CGM-Werten anstatt Blutzuckerwerten
- Kalibration im schnellen Anstieg, schnellen Abfall oder in einer Hypoglykämie, Abfall der Glukosekonzentration
- · Keine Kalibration, wenn diese angebracht und möglich wäre
- Kalibration mit verunreinigten Fingern
- Anlage des Sensors an individuell ungünstigen Stellen (zu wenig, zu viel Fettgewebe)

Umgebungsbedingungen:

- Sensorinsertionsstelle (Oberarm, Bauch, Oberschenkel, Gesäß) mit individuell unterschiedlich guter Durchblutung
- Druck auf die Sensorstelle durch Gürtel, Hosenbund, Schlafposition (falsch niedrige Werte, schlechter Empfang beim Endgerät)
- Entzündungen der Haut an der Insertionsstelle des Sensors
- Mehrere Millimeter hoher "Underpatch", der einen Teil des Sensors im Fettgewebe und einen Teil im Patch platziert
- Paracetamol als Störsubstanz für einige Sensoren (falsch hohe Werte)

monitorings (s. u.) attraktiv. Allerdings wollen nicht alle Patienten permanent ein technisches Gerät unmittelbar am Körper tragen oder durch Alarme gestört werden.

Kommentar

Die Leistungsfähigkeit der SMBG-Systeme wurde in den letzten Jahrzehnten so weit gesteigert, dass erhebliche weitere Verbesserungen in absehbarer Zeit nicht mehr zu erwarten sind. SMBG-Systeme besitzen immer noch – auch aufgrund der geringeren Kosten im Vergleich zu rtCGM-/iscCGM-Systemen – einen erheblichen Marktanteil bei der Glukosemessung. CGM-Systeme gewinnen jedoch zunehmend an Akzeptanz und Bedeutung, in der pädiatrischen Diabetologie werden sie von >70 % der Kinder und Jugendlichen genutzt.

Eine wichtige Weiterentwicklung von SMBG-Systemen ist deren Interoperabilität, d. h. eine verbesserte Verfügbarkeit der Messergebnisse für die Datenauswertung in Programmen oder Apps. Das Zusammenführen von Glukosewerten mit Angaben zur Insulindosis (durch Nutzung von "Smart-Pens"), zu konsumierten Kohlenhydratmengen (durch automatisierte Analyse des Kohlenhydratgehalts von Mahlzeiten) sowie zur Bewegung (durch Nutzung der Daten von "Fitnessarmbändern") ermöglicht eine zusammenführende Analyse solcher Datenquellen für die Berechnung der optimalen Insulindosis, solche Systeme nehmen den Patienten fehleranfällige Berechnungen ab.

real-time CGM (rtCGM)

Ziele/Indikationen

Therapieziele können von den Nutzern bei Verwendung von rtCGM-Systemen dank der Zunahme der Qualität und Quantität der Information (kontinuierliche Anzeige des aktuellen Glukosewerts, Trendanzeige und Alarme beim Erreichen voreingestellter Grenzwerte sowie prädiktive Alarme, systematische Datenanalyse) besser erreicht werden (> Tab. 3–5). Der kontinuierliche Ein-

► **Tab.4** Parameter zur Charakterisierung von CGM-Daten (retrospektive Analyse).

Konsens ATTD: alle Parameter sollten zur Beurteilung der CGM-Daten zur Verfügung stehen

Time-in-Range (TIR)/Zei Zielbereich	it im	70–180 mg/dl 3,9–10,0 mmol/l	
Time-below-Range (TbR)/Zeit unterhalb des Zielbereichs	Level 1	54–69 mg/l 3,0–3,8 mmol/l	
	Level 2	< 54 mg/dl < 3,0 mmol/l	
Time-above-Range (TaR)/Zeit oberhalb des Zielbereichs	Level 1	181–250 mg/dl 10,1–13,9 mmol/l	
	Level 2	> 250 mg/dl > 13,9 mmol/l	
Glykämische Variabilität		Variationskoeffizient/ Standardabweichung	
Mittlerer Glukosewert		-	
Glukose-Management-I	ndikator	-	
CGM-Visualisierung		Ambulantes Glukoseprofil (AGP)	
Empfehlung zur Menge die zur Auswertung verf sollten		Mindestens 70 % der Dater aus 14 Tagen	1

satz von rtCGM-Systemen hilft somit bei der Verbesserung der TiR sowie der Reduktion des HbA_{1c}-Werts, von Glukosevariabilität, Hypoglykämiefrequenz, Hypoglykämiedauer und des Auftretens von schweren Hypoglykämien. Neben der Beurteilung der aktuellen Glukosekontrolle helfen die Informationen zum Glukoseverlauf auch bei der Einschätzung der Auswirkung von therapeutischen Interventionen bei Nahrungsaufnahme, körperlicher Aktivität oder anderen Einflussfaktoren. Damit die Patienten Menge und Qualität der angebotenen Information adäquat nutzen und in therapeutische Interventionen umsetzen können, was eine komplexe Aufgabe darstellt, müssen sie zusätzlich zur technischen Einweisung zum jeweiligen rtCGM-System theoretisch und praktisch geschult werden. Dazu gibt es in Deutschland das Schulungsprogramm SPECTRUM; die Effektivität seiner Nutzung wurde vor Kurzem belegt.

Indikationen für den Einsatz von rtCGM bestehen bei Patientengruppen mit (**> Abb. 1**):

- Typ-1-Diabetes
- Typ-2-Diabetes mit ICT
- insulinpflichtigem Diabetes mit häufigen Hypoglykämien bzw.
 Hypoglykämiewahrnehmungsstörung
- Schwangerschaft mit vorbestehendem insulinpflichtigem Diabetes

In Abstimmung zwischen Patient und Arzt gilt es, eine individuelle Entscheidung zu treffen, ob die rtCGM-Nutzung medizinisch erforderlich und sinnvoll ist (> Abb. 1, 3). Unbestreitbar ist der große

► Tab. 5 Richtgrößen für die Zielwerte der aus CGM abgeleiteten Parameter bei Erwachsenen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Konsens ATTD 2019						
Parameter	Charakterisierung	Richtgrößen für die Zielwerte				
Time-in-Range (TiR)	70–180 mg/dl 3,9–10,0 mmol/l	>70%; >16 h 48 min				
Time-below- Range (TbR)	<70 mg/dl <3,9 mmol/l	<4%; <1 h				
	< 54 mg/dl < 3,0 mmol/l	<1%; <15 min				
Time-above- Range (TaR)	> 180 mg/dl > 10,0 mmol/l	<25%; <6h				
	> 250 mg/dl > 13,9 mmol/l	<5%; <1 h 12 min				
Glykämische Variabilität	Variationskoeffizient/ Standardabweichung	≤36%				

Nutzen von rtCGM für viele Patienten, wenn die Nutzung auch nicht bei jedem Patienten indiziert ist. Die Durchführung einer "Testphase" kann für den Patienten und das Diabetesteam hilfreich sein, um den individuellen Nutzen besser einschätzen zu können.

rtCGM-Systeme können entweder als sogenannte "Standalone"-Geräte für sich allein genutzt werden, z.B. bei Patienten mit ICT, oder in Kombination mit einer Insulinpumpe. Bei der "Sensorunterstützten Pumpentherapie (SUP)" ist das rtCGM-System direkt mit der Pumpe gekoppelt. Während bei den ersten Generationen solcher gekoppelten Systeme lediglich die rtCGM-Daten auf dem Pumpendisplay angezeigt wurden, ist bei den aktuellen Generationen die Interaktion so weiterentwickelt worden, dass die Insulinpumpen automatisch die basale Insulininfusion stoppen, wenn die Sensorglukosewerte rasch fallen (Unterbrechen-vor-Niedrig-Funktion), oder bei einer Hypoglyklämie die Infusionsrate erhöhen. rtCGM stellt somit einen zentralen Baustein bei AID-Systemen dar. Die aktuelle Glukoseinformation wird bei Hybrid-Closed-Loop-Insulinpumpen/AID-Systemen genutzt, um die Infusionsrate einer Insulinpumpe automatisch so an den Glukoseverlauf anzupassen ("Automatische Insulin-Dosierung), so dass die Glukosekonzentration möglichst im Zielbereich verbleibt. Bei den bisher kommerziell verfügbaren AID-Systemen wird nur die Basalrate automatisch an den Zielwert, z. B. 120 mg/dl/6,7 mmol bei Bedarf angepasst. Es erfolgt noch keine automatische Insulingabe bei Mahlzeiten.

Fast alle rtCGM-Systeme ermöglichen die Übertragung der gemessenen Werte in eine Cloud. Von dort können die Daten an Familienangehörige oder das Diabetesteam weitergeleitet werden, wenn der Patient dies wünscht ("Connectivity").

Neben den rtCGM-Systemen, bei denen ein Nadelsensor durch die Haut gestochen wird, ist ein Langzeit-rtCGM-System verfügbar, bei dem der Sensor im Rahmen eines minimalen chirurgischen Eingriffs unter die Haut gesetzt wird. Durch einen darüber auf der Haut befindlichen Transmitter, der jederzeit abnehmbar ist, wird die Glukosekonzentration in der ISF ermittelt und an

Therapieziele werden gemeinsam zwischen Patienten und Diabetesteam festgelegt. Bei Nicht-Erreichen der Therapieziele unter der bisherigen Therapie besteht eine Indikation für **rtCGM/iscCGM**.

Therapieziele gemeinsam festlegen (Patient und Diabetesteam)

Informationsveranstaltung über CGM, zum Beispiel SPECTRUM Modul 0

Bei Anforderung durch MDK: ärztliche Stellungnahme

Überprüfen des Therapieziels nach > 6 Monaten: Therapieziel erreicht?

Antrag des Patienten an Krankenkasse, Rezept an Leistungserbringer

> Genehmigung rtCGM durch Kostenträger

Technische Einführung in das rtCGM System

Schulung rtCGM, zum Beispiel SPECTRUM Modul 1 – 6 (5)

bei Bedarf Therapieziel modifizieren

▶ **Abb. 3** Praktisches Vorgehen bei Start von real-time kontinuierlichem Glukosemonitoring (rtCGM) (blau: Arzt/Patient; gelb: Schulung/Einführung Technik; braun: Kosten genehmigt oder selbst tragen). iscCGM = intermittent-scanning kontinuierliches Glukosemonitoring.

einen Empfänger weitergeleitet. Als einziges rtCGM-System sind Vibrationsalarme des Transmitters unmittelbar am Körper zusätzlich zu den üblichen durch das Smartphone/den Empfänger ausgelösten Alarmen verfügbar. Der Sensor wird nach seiner Funktionszeit von bis zu 180 Tagen durch einen zertifizierten Arzt wieder explantiert.

Unserer Ansicht nach sollte bei einer beabsichtigen Intensivierung der Diabetestherapie bei der überwiegenden Zahl der Patienten zuerst die Nutzung eines rtCGM-/iscCGM-Systems erfolgen und erst dann der Einsatz einer Insulinpumpe – zumindest gilt dies für die Mehrheit der Patienten. Studien belegen den Nutzen von rtCGM bei Patienten, die eine ICT mit mehrfach täglichen Injektionen durchführen, hinsichtlich einer HbA_{1c}-Wert-Verbesserung und einer Reduktion des Hypoglykämierisikos. Für eine optimale Nutzung einer Insulinpumpentherapie (CSII) ist ein rtCGM-/iscCGM-System keine Voraussetzung; sie ist damit aber wesentlich einfacher, differenzierter und sicherer durchführbar. Eine Ausnahme stellen Kinder mit Typ-1-Diabetes dar, die vor allem bei einem Alter unter 6–8 Jahren schon bei der Diabetesmanifestation mit einem rtCGM-System und mit einer Insulinpumpe starten sollten

Messmethodik

Bei den derzeit auf dem deutschen Markt verfügbaren transkutanen Nadelsensoren der rtCGM-Systeme erfolgt die eigentliche Glukosemessung mit einer enzymatischen Methode (GOD, s. SMBG) in der ISF im Unterhautfettgewebe (▶ Tab. 6). Die transkutanen rtCGM-Systeme haben eine Nutzungsdauer von bis zu 14 Tagen. Danach sollte der Glukosesensor nach Herstellerangaben gewechselt werden. Üblicherweise übermitteln die Sensoren

alle 5 Minuten einen über diesen Zeitraum gemittelten Durchschnittswert an das jeweilige Empfangsgerät. Wie bei den SMBG-Systemen kann es zu Interferenzen durch Medikamente und andere Substanzen (z. B. Paracetamol und Vitamin C, s. Gerätehandbuch) kommen; es gilt, solche Faktoren zu beachten, die einen erheblichen Einfluss auf das Messergebnis haben können (> Tab. 2). Bei dem implantierbaren Langzeit-rtCGM-System ist die Glukosemessung fluoreszenzbasiert; dies kann vor allem in der Initialphase bei starker Sonneneinstrahlung zu kurzfristigen Messunterbrechungen führen.

Verfügbare Systeme

Bis vor einigen Jahren waren die verfügbaren rtCGM-Systeme nicht für eine Therapieentscheidung (Insulindosisanpassung) vorgesehen, d.h., eine Anpassung der Insulindosis sollte von den regulatorischen Vorgaben her auf der Basis des Messergebnisses einer SMBG-Messung erfolgen und nicht auf der Basis von CGM-Daten ("adjunctive usage"). In der Praxis haben sich jedoch viele Patienten auf diese Werte verlassen und sie zu Therapieentscheidungen herangezogen. Bei den am meisten verwendeten CGM-Systemen ist es nun erlaubt, die Therapieentscheidung/Insulindosis aufgrund des CGM-Messergebnisses festzulegen ("nonadjunctive usage"). Bei den aktuellen rtCGM-Systemen entfällt vielfach die Notwendigkeit einer Kalibration (wie bei dem iscCGM-System, s.u.), die Möglichkeit einer Kalibration ist aber optional, d. h., die Messung dieses rtCGM-Systems kann auf den Blutglukosewert bezogen werden. Bei einigen Patienten scheint die Genauigkeit der Messung durch eine Kalibration pro Tag, vor allem wenn diese in den ersten Tagen nach der Sensorinsertion erfolgt, erhöht zu sein. Es gilt, zu beachten, dass verschiedene

► Tab. 6 Angaben zu aktuellen rtCGM- und iscCGM-System(en); die Systeme befinden sich in stetiger Weiterentwicklung.

Ersatz für Blutzu- ckermessungen	ja, bei Einhaltung von Firmenvorga- ben	ja, bei Einhaltung von Firmenvorga- ben	nein	nein	nein	eĺ	nein
Glukose- bereich**	40–500 mg/dl* 2,2–27,7 mmol/l	40–400 mg/dl 2,2–22,2 mmol/l	40–400 mg/dl 2,2–22,2 mmol/l		40–450 mg/dl	40–400 mg/dl 2,2–22,2 mmol/l	40–400 mg/dl 2,2–22,2 mmol/l
Glukose- anzeige	nach Scan, jede Minute	alle 5 min	alle 5 min		alle 2 min	jede Minute	alle 5 min
Empfohlener Applikations- ort	Oberarm	Abdomen, oberes Gesäß (Kinder und Jugendliche 2–17 Jahre)	Abdomen; oberes Gesäß;	(Oberarm)	Oberarm, Abdomen, Gesäß	Abdomen	Oberarm (implantiert)
Initialisie- rungsphase	4	2 h	2 h		2 h	45 min	24 h
Kalibration	werkskali- briert	werkskali- briert Kalibrierung optional	2h nach Insertion, 6h nach	erster Kalibration, dann alle 12 h	alle 12 h	alle 24 h	4× alle 2–1 h 2 h nach Insertion, dann alle 1 h
Konnekti- vität Insu- linpumpe	nein	DexcomGG: Konnektivi- tät JA zu Tandem T-Slim X2 Unterbre- chen-vor- Niedrig (Basal-IQ)	nein	ja, Smart- Guard (Ab- schaltung vor Nied- rig; auto- matisierte Basalrate)	ja (Abschal- tung vor Niedrig)	nein	Nein
Konnektivität Smartphone/ Wearable	ja, Android und iOS App, Follower App	ja, Android, iOS, App, Smart- watch/Apple Watch	ja, iOS, App; Follower App	nein	ja, Android, 10S, Apple Watch	ja, Android, IOS	ja, Android, iOS, App Apple Watch
Nutzungs- dauer pro Sensor	bis zu 14 Tage	bis zu 10 Tage	bis zu 7 Tage	bis zu 7 Tage	bis zu 7 Tage	14 Tage	bis zu 180 Tage
Zulassung Altersklasse	ab 4 Jahre	ab 2 Jahre	ohne Alters- begrenzung	ohne Alters- begrenzung	ab 2 Jahre	ab 6 Jahre	ab 18 Jahre
Dazuge- höriger Sensor	Sensor FreeStyle Libre 2	Dexcom G6 Sensor	Medtronic Guardian Sensor 3	Medtronic Guardian Sensor 3	Medtrum A6 touch care CGM	GlucoMen Day CGM sensor	Eversense Sensor
CGM-Mo- dell (Stand 7.2020)	Abbott Freestyle Libre 2 (mit Hoch/ Tief-Alarm)	Dexcom G6 CGM System	Medtronic Guardian Connect ¹	Medtronic 640C/670G Insulin- pumpe ^{1,2}	Medtrum A6 touch care	Menarini GlucoMen Day CGM	Sensesonics Eversense CGM-Sys- tem

www.menarinidiagnostics.com.

Paracetamol kann bei einigen Sensoren – je nach Höhe der im Körper wirkenden Dosis – zu falsch hohen CGM-Werten führen. Die Angaben der Hersteller sind daher genau zu prüfen. Gekennzeichnet sind hier die Firmen, die diese Interaktion in ihrer Fachinformation aufgeführt haben.

Das mit der MiniMed Medtronic 640G koppelbare Blutzuckermessgerät Ascensia Contour Next Link 2.4, das zur Kalibration, Bolus- und Korrekturinsulinberechnung benutzt werden kann, hat einen Messbereich von 20-600 mg/dl. CGM-Glukosewerte des Guardian-3-Sensors können auf der Insulinpumpe zwischen 40 und 400 mg/dl (2,2-22,2 mmol) angezeigt werden. Faktoren die Güte der rtCGM-Messung (auch bei iscCGM-Systemen) beeinflussen; solche "Patientenfaktoren" sind z. B. der BMI des Patienten, die konkrete Körperstelle, an der der Glukosesensor appliziert wird, sowie die Umgebungstemperatur und der Druck auf den Sensor von außen (z. B. während des Schlafs).

Die Leistungsfähigkeit von rtCGM-Systemen wird üblicherweise in klinischen Studien evaluiert, die von den Herstellern finanziert werden. Sogenannte "Head-to-head"-Studien, bei denen die Patienten mehr als ein rtCGM-System zur selben Zeit tragen (bis zu 3 verschiedene Systeme mit jeweils 2 Geräten derselben Firma), liefern wichtige Informationen zur analytischen Leistungsfähigkeit der rtCGM-Systeme im direkten Vergleich.

Vorgaben zur Messgüte/Standards

Es gibt keine etablierten Standards zur Beurteilung der Messgenauigkeit von rtCGM-Systemen, wie es z. B. eine ISO-Norm für SMBG-Messsysteme gibt. Ob und wann es diese für CGM-Systeme geben wird, ist nicht abzusehen. Die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA hat Vorgaben dazu publiziert, wie ihrer Ansicht nach die Messgüte von interoperablen rtCGM-Systemen charakterisiert werden soll (iCGM). Bisher erfüllen nur wenige Systeme diese Vorgaben. Die IFCC hat eine Arbeitsgruppe gegründet, die sich mit Standards für CGM befasst (https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-workinq-groups/wq-cqm/).

Durch Angaben der "Mean Absolute Relative Difference" (MARD) wird versucht, die Messgüte von rtCGM-Systemen zu beschreiben. Zur Ermittlung des MARD-Werts wird die Differenz zwischen einzelnen Blutglukosemesswerten und zeitgleich ermittelten rtCGM-Werten berechnet. Dieser in klinischen Studien ermittelte Wert wird durch das verwendete Studienprotokoll und die Auswahl der untersuchten Patienten erheblich beeinflusst. Daher sollte der MARD-Wert nur als Anhaltspunkt für die Messgüte betrachtet werden. Ein weiterer Parameter bezüglich der Messgüte eines rtCGM-Systems ist die aus dem direkten Vergleich (s. o.) eines rtCGM-Systems mit einem zweiten Sensor vom gleichen System zeitgleich bei demselben Patienten berechnete "precision absolute relative deviation" (PARD).

Kosten/Kostenerstattung

Basierend auf einer positiven Nutzenbewertung durch das IQWiG hat der G-BA im Jahr 2016 einen Beschluss veröffentlicht, der eine Kostenübernahme für rtCGM vorsieht, wenn der antragstellende Patient (wie bei Hilfsmitteln notwendig) definierte Kriterien erfüllt. Die Verordnung eines rtCGM-Systems kann nur durch einen Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie oder einen Facharzt für Innere Medizin, für Allgemeinmedizin oder für Kinder- und Jugendmedizin mit der Anerkennung "Diabetologe DDG" bzw. mit vergleichbarer Qualifikation durch die jeweilige Landesärztekammer oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit der Anerkennung Kinderendokrinologie und -diabetologie erfolgen.

Die Umsetzung des G-BA-Beschlusses in der Realität ist in den verschiedenen KV-Bereichen nach wie vor heterogen, trotz einer einheitlichen MDK-Richtlinie. Der schriftliche Antrag für die Kostenübernahme sollte sich an dieser Richtlinie orientieren. Hilfreich ist dabei der Antragsvorschlag der DDG/AGDT (online auf den Home-

pages der DDG und der AGDT zu finden). Zusätzlich zu diesem Antragsformular fordern die MDKs Glukoseprotokolle an. Es ist unterschiedlich, in welchem Format, digital oder handschriftlich, die MDKs diese Glukoseprotokolle akzeptieren. Auch der Inhalt der Protokolle variiert zwischen unterschiedlichen MDKs. Es ist sinnvoll, wenn Patienten in einem Schreiben ihre individuellen Voraussetzungen, täglichen Erfordernisse und ihre Motivation für die Nutzung eines rtCGM-Systems darlegen.

In der Praxis besteht die Problematik, dass einige Hersteller eine Art "Austauschprogramm" anbieten, wenn ein neues CGM-System auf den Markt kommt, andere aber nicht. Dabei geht es um den begründeten Wechsel, z. B. auf eine neue Generation sensorunterstützter Pumpen oder auf CGM-Systeme mit neuen Funktionen. Wenn Firma X mit einer neuen Pumpe mit Kopplung zu einem CGM-System auf den Markt kommt und der Patient noch ein anderes CGM-System hat und eine ICT durchführt, dann ist der Wechsel erfahrungsgemäß schwierig, weil der MDK zunächst möchte, dass der Patient die Pumpe X allein mit dem "alten" CGM-System ausprobieren soll. Wenn der HbA_{1c}-Wert dann absinkt, dann entfällt der Anspruch auf ein CGM-System zur Pumpe; folglich verhindern die Patienten das aktiv, oder es wird notwendig, ein weiteres Gutachten zu schreiben, das dieses Paradoxon erläutert.

Der zeitliche Aufwand, den das Diabetesteam für die Antragstellung, die medizinische Einweisung in die rtCGM-Systeme sowie die Schulung hat, wird durch die Kostenträger (Krankenversicherungen) nicht abgebildet. Die seit April 2017 geltende EBM-Ziffer ist als medizinische Einweisungsziffer zu verstehen. Einzeloder Gruppenschulungen sind je nach Bundesland, KV-Bezirk und Kostenträger deutschlandweit verschieden geregelt. Dennoch bieten manche Krankenversicherungen bereits mehr Unterstützung an. So honoriert die AOK Baden-Württemberg unter bestimmten Voraussetzungen die Schulung für rtCGM (SPECTRUM) bzw. für iscCGM (flash). Vermutlich wird die Kostenübernahme für SPECTRUM in absehbarer Zeit generell kommen, die Evaluierung des Nutzens dieses Schulungsprogramms war positiv.

Qualitätskontrolle (intern und extern/Ringversuche)

Für rtCGM-Systeme existieren keine Qualitätskontrollen. Lediglich die regelmäßig durchzuführenden SMBG-Messungen zur Kalibration der rtCGM-Systeme und weitere SMBG-Messungen lassen Rückschlüsse auf deren Messgüte zu. Die sorgfältige Durchführung der Blutglukosemessungen zur Kalibration der rtCGM-Systeme zu Zeiten geringer Glukoseschwankungen und deren richtige Eingabe sind Voraussetzung für eine zuverlässige Glukosemessung durch die rtCGM-Systeme.

Sicherheitsfragen/Nebenwirkungen

Es gibt eine Reihe von Sicherheitsaspekten, die bei der Nutzung dieser diagnostischen Option zu beachten sind:

- Was passiert, wenn die rtCGM-Messergebnisse zur Therapieentscheidung verwendet werden?
- Mit welcher Güte werden niedrige Glukosewerte erkannt, d. h., wie qut ist die Hypoglykämieerkennung im Alltaq?
- Welche klinischen Konsequenzen ergeben sich aus Fehlkalibrationen infolge fehlerhafter Durchführung von SMBG?

▶ **Tab.7** Hinweise zur Interpretation der Anzeigen auf dem Display des CGM-Geräts. Bei der Interpretation gilt es die letzten 2–3 h des Kurvenverlaufs mit zu berücksichtigen. Die Bedeutung der Trendpfeile variiert von Hersteller zu Hersteller.

	Abbott Libre 2	Dexcom G6	Medtronic Link 3	Medtrum A6	Sensonics Eversense
→	< 1 mg/dl/min < 0,06 mmol/min	< 1 mg/dl/min < 0,06 mmol/min		vorhanden	< 1 mg/dl/min < 0,06 mmol/min
75	1–2 mg/dl/min 0,06–0,11 mmol/min	1–2 mg/dl/min 0,06–0,11 mmol/min		vorhanden	1–2 mg/dl/min 0,06–0,11 mmol/min
↑ ↓	> 2 mg/dl/min > 0,11 mmol/min	> 2 mg/dl/min > 0,11 mmol/min	1–2 mg/dl/min 0,06–0,11 mmol/min	vorhanden	> 2 mg/dl/min > 0,11 mmol/min
↑ ↑ ↓ ↓		> 3 mg/dl/min > 0,2 mmol/min	> 2 mg/dl/min > 0,11 mmol/min	vorhanden	
↑ ↑ ↑ ↓ ↓ ↓			> 3 mg/dl/min > 0,2 mmol/min		

- Welche Fehlmessungen (= niedrige Glukosewerte) kommen vor, z. B. wenn der Patient nachts auf dem Sensor liegt?
- Hört der Patient die Alarmmeldungen? Erfolgen diese rechtzeitig, um adäquat reagieren zu können?
- Wie in den Bedienungsanleitungen der rtCGM-Systeme beschrieben, sollten bei unplausiblen Anzeigen SMBG-Messungen durchgeführt werden!

Wenn Patienten ihre Insulintherapie basierend auf den Messergebnissen eines rtCGM-Systems anpassen, dann sind in Deutschland bisher nicht alle rtCGM-Systeme dafür zugelassen; es wird jedoch aufgrund der überwiegend guten Messgualität der Sensoren bei den anderen Systemen von vielen Patienten ebenfalls praktiziert. Die Messgüte von rtCGM-Systemen im hypoglykämischen Bereich ist nicht befriedigend, daher sollte bei Symptomen, die auf eine Hypoglykämie hinweisen (mit widersprechenden rtCGM-Glukosewerten), eine SMBG-Messung erfolgen. Ebenso empfiehlt sich eine SMBG-Messung, wenn das rtCGM-System eine Hypoglykämie anzeigt, ohne dass Symptome einer Hypoglykämie vorliegen. Im Fall von raschen Glukoseänderungen im Gewebe (induziert z.B. durch Nahrungsaufnahme oder Sport) kann es physiologisch und technisch bedingt zu deutlichen Glukosekonzentrationsunterschieden zwischen Blut und ISF kommen. Diese Unterschiede stellen keine Messfehler dar, sondern beruhen darauf, dass die Glukosemessung in zwei unterschiedlichen Kompartimenten erfolgt. Die klinische Erfahrung einiger Diabetologen weist darauf hin, dass die Ausrichtung von Therapieanpassungen an den rtCGM-Messwerten unter solchen extremen Bedingungen sicherer ist als die Ausrichtung allein an den SMBG-Messwerten.

RtCGM-Systeme zeigen die Tendenz der Entwicklung der Glukosekonzentration aus der aktuellen Vergangenheit in die nahe Zukunft durch Trendpfeile an (> Tab. 7). Dabei ist zu beachten, dass sich insbesondere postprandial die Richtung der Trendpfeile rasch ändern kann. Viele Nutzer von rtCGM-Systemen orientieren sich bei der Therapieanpassung nicht nur am aktuellen Glukosewert, sondern auch am aktuellen Trendpfeil. Dazu, wie auf Trendpfeile reagiert werden sollte, fehlen strukturierte, leicht verständliche Empfehlungen. Einige deutsche Experten haben für verschiedene Patientengruppen leicht anwendbare Empfehlungen erstellt und in Form von sogenannten Scorecards publiziert. Zusammen mit einer qualifizierten Schulung können diese Scorecards Patienten darin unterstützen, überlegt und angemessen auf Fluktuationen ihres Glukosespiegels und die Anzeige ihres rtCGMs zu reagieren.

Das Tragen der mit einem Pflaster auf die Haut aufgeklebten Glukosesensoren über mehrere Tage hinweg und die wiederholte Nutzung desselben Hautareals kann in diesen Bereichen zu Hautreaktionen führen. Die Reaktionen reichen von nur störenden Hautirritationen bis hin zur Entwicklung von Kontaktallergien gegen Bestandteile (insbesondere Acrylate) der Klebstoffe und/oder des Gehäuses der Transmitter. Gerade die allergischen Reaktionen können eine erhebliche Beeinträchtigung darstellen und die weitere Nutzung eines CGM-Systems unmöglich machen. Für die betroffenen Patienten stellt das implantierte Langzeit-rtCGM mit täglich wechselbarem silikonbasiertem Pflaster eine Therapieoption dar.

Ein Befundbogen zur Erfassung von Hautreaktionen ist unter folgendem Link online verfügbar: http://www.idt-ulm.de/images/Befundbogen_fr_Hautreaktionen_lfDT_deutsch.pdf

In der Praxis zu beachtende Rahmenbedingungen

In alle rtCGM-Systeme sind Algorithmen integriert, die den gemessenen Stromfluss oder die Fluoreszenzsignale des Sensors basierend auf Blutzuckerkalibrationswerten in Glukosewerte umrechnen, das Rauschen des elektronischen Messsignals reduzieren und nicht plausible Werte eliminieren. Dabei sind die Algorithmen der Firmen unterschiedlich (z. B. unterschiedliche Zeitverzögerungen zur Blutglukose, unterschiedliche Kalibrationsmethoden, Unterschiede abhängig vom zur Kalibration verwendeten SMBG-System); über ihre Funktionsweise ist wenig bekannt. Dieser Punkt sollte bei einem Wechsel des rtCGM-Systems vom Patienten bedacht werden. Auch können sich die Handhabung und die Begrifflichkeit der rtCGM-Systeme deutlich unterscheiden. Daher sollte der Patient nach einem Systemwechsel eine adäquate Einweisung und Schulung erhalten, um die Änderungen im Kalibrationsprozess sowie die Datenauswertung mit der neuen Software zu verstehen und korrekt zu reagieren.



Einsatz bei verschiedenen Patientengruppen

Der G-BA-Beschluss macht klare Vorgaben zu Patientengruppen, bei denen eine Kostenerstattung von rtCGM-Systemen erfolgt, nämlich bei insulinpflichtigem Diabetes mit ICT oder CSII. In Anbetracht der Zahl von Menschen mit Typ-2-Diabetes (= Umfang der Kosten) und der Heterogenität dieser Patientengruppe kann die Entscheidung zur Sinnhaftigkeit der Nutzung von rtCGM bei individuellen Patienten unterschiedlich sein.

Sinnvoll ist die rtCGM-Nutzung in folgenden Fällen:

- bei Patienten, die eine ICT mit mehreren Injektionen täglich oder mit einer Insulinpumpe durchführen
- bei Patienten mit spezifischen, individuellen Problemen (Typ 1 oder Typ 2 Diabetes)
- zeitweise zur Therapieüberprüfung bei Therapie mit oralen Antidiabetika, die Hypoglykämien induzieren können
- bei Schwangerschaft
- bei Patienten mit ausgeprägten Folgeerkrankungen, z. B. einer schmerzhaften peripheren Polyneuropathie
- zu Schulungszwecken
- zum Ausgleich eines durch den Diabetes bedingten Handicaps im Berufsleben

Das bisher einzige implantierte Langzeit-rtCGM-System eröffnet durch die zusätzlichen Vibrationsalarme am Körper und das hautverträgliche Pflaster bei bestimmten Patienten- und Berufsgruppen spezifische Indikationsstellungen gegenüber den transkutanen rtCGM-Systemen.

Schulung/psychologische Aspekte

rtCGM ist ein potentes, aber auch kostenintensives diagnostisches und therapeutisches Werkzeug. Voraussetzung einer optimalen Nutzung, auch gerade in Hinsicht auf die Anpassung der Therapie, ist, dass Patienten und das medizinische Fachpersonal umfassend geschult sind. Eine alleinige Einweisung in gerätespezifische Aspekte durch die Hersteller ist nicht ausreichend. Die Schulung der Patienten in den Diabetespraxen unter Einsatz des herstellerunabhängigen rtCGM-Schulungsprogramms SPECTRUM stellt einen erheblichen zeitlichen Aufwand dar. Voraussetzung ist außerdem, dass die Schulenden selbst qualifiziert ausgebildet wurden. Die Schulungseinheiten können einzeln oder zusammengezogen geschult werden, je nach Bedürfnis des Patienten in Gruppen- oder Einzelsettings ambulant oder stationär. Bei Kindern lehnt der MDK in einzelnen KVen 3tägige, stationäre Schulungen (SPECTRUM Modul 1-4) ab, obwohl dies für viele Kliniken die einzige Option ist (= keine Tagesklinik, ambulant generell nicht abrechenbar). Weiterhin benötigen einige Familien bei einer Neueinstellung – bei gleichzeitiger Schulung – mehr Zeit (Migrationshintergrund, Sprachprobleme, soziale Härten, Rechenprobleme) und eine individuelle Anleitung über den Tag. Im G-BA-Beschluss zur Notwendigkeit einer Schulung bei rtCGM wird nicht angegeben, wie und in welchem Setting diese zu erfolgen hat.

Eine Evaluierungsstudie für SPECTRUM (= CGM TRAIN) wurde erfolgreich durchgeführt; die wichtigsten Ergebnisse wurden auf internationalen Kongressen vorgestellt; dies ist die Voraussetzung für die Abrechenbarkeit dieser Schulung. Erst wenn dies möglich ist, können Diabetologen solche zeit- und personalintensiven Schulungen in breitem Umfang anbieten. Die Patienten mit einem

CGM-System sollten nicht nur initial geschult werden, sondern auch über die Zeit hinweg, um die Möglichkeiten einer rtCGM-unterstützten Therapie optimal auszuschöpfen, und wegen der immer wieder neuen Gerätegenerationen.

Für die Patienten kann die permanente Verfügbarkeit von Informationen zum Glukoseverlauf im eigenen Körper sowohl Segen als auch Fluch sein. Positiverweise warnt rtCGM vor akuten Ereignissen und hilft bei der Optimierung der Glukosekontrolle. Patienten, die die Informationen und Hinweise der rtCGM-Systeme intensiv nutzen, berichten über einen deutlichen Zugewinn an Sicherheit, Freiheit und Lebensqualität; dies gilt insbesondere für Kinder und ihre Familien. Zahlreiche Eltern können nach vielen Jahren zum ersten Mal wieder beruhigt schlafen, ohne mehrfach in der Nacht aufstehen zu müssen, um eine SMBG durchzuführen. Weiterhin ist die Reduktion der Fingerstiche für SMBG-Messungen insbesondere bei Kindern eine bedeutsame psychische Entlastung.

Auf der anderen Seite erinnert das rtCGM-System ständig an den Diabetes. Häufige Alarme (z. B. bei nicht sinnvoll programmierten Alarmgrenzen) können Patienten und deren Angehörige extrem stören und verunsichern, insbesondere, wenn sie falsch positiv sind. Manche Patienten fühlen sich durch das ständige Tragen eines technischen Systems im Alltag gestört und in ihrem Körpergefühl beeinträchtigt. In der Folge tragen diese Patienten das rtCGM-System nicht kontinuierlich, sondern nur situativ. Andere Patienten sind nicht damit einverstanden, dass ihre Messwerte an Familienmitglieder oder Mitglieder des Diabetesteams übertragen werden. Sie fürchten eine Verletzung ihrer Privatsphäre mit negativen Rückmeldungen und Konsequenzen.

Voraussetzung für eine erfolgreiche rtCGM-Nutzung ist eine umfassende Schulung, die nicht nur technische Aspekte darstellt, sondern auch die Datenanalyse und Anpassung der Therapie trainiert. Diese Schulung kann nur von qualifiziert ausgebildeten Trainern mit umfassender praktischer Erfahrung in der Nutzung aller rtCGM-Systeme erfolgreich angeboten werden. Außerdem sollte die jeweils dafür notwendige Software auch in der jeweiligen Praxis verfügbar sein und in der Sprechstunde mit dem Patienten angewandt werden.

Auch wenn das Einsetzen und Entfernen des implantierbaren Langzeit-rtCGM-Systems von üblicherweise nicht chirurgisch tätigen Diabetologen durchgeführt und in den Routineablauf integriert werden kann, sind dennoch ausreichende Erfahrung und anhaltende Routine notwendig. Der durchführende Arzt muss von der Herstellerfirma entsprechend zertifiziert werden. Es ist auch anzuraten, dass nur Praxen bzw. Kliniken, die kontinuierlich diese Prozeduren in einer ausreichenden Zahl durchführen, als Zentrum fungieren.

Kommentar

Das kontinuierliche Glukosemonitoring stellt aufgrund der Vorteile der permanenten Verfügbarkeit von Glukosedaten, der Vermeidung von Hypoglykämien und der Reduktion von Glukosefluktuationen den Standard der modernen Diabetestherapie dar.

Eine Vorgabe des G-BA-Beschlusses ist, dass die Belange der Datensicherheit bei der Nutzung eines rtCGM-Systems gewahrt sein müssen; d. h., die gemessenen Daten sollen (auch wenn sie in eine Cloud hochgeladen wurden) nicht für Dritte zugänglich und rückverfolgbar sein. Es gilt also, Patienten über die Rechtslage in dieser Hinsicht aufzuklären.

Die Hersteller bringen in regelmäßigen Abständen neue Generationen ihrer rtCGM-Systeme auf den Markt – mit Verbesserungen der Messgüte, Vereinfachungen in der Handhabung, Verbesserungen der Interoperabilität und der Konnektivität. Wenn solche Modelle (oder eine Kombination aus Insulinpumpe mit rtCGM) dem Patienten einen relevanten Therapievorteil bieten, sollte über ein Gutachten ein Wechsel des Patienten darauf auch vor Ablauf der im Regelfall einjährigen Versorgungspauschale (rtCGM) bzw. vierjährigen Versorgungspauschale (Insulinpumpe) beantragt werden können. Es befindet sich eine ganze Reihe von innovativen Messprinzipien in der vorklinischen und klinischen Entwicklung, die einige der Nachteile der bisher verfügbaren rtCGM-Systeme beheben, neue Optionen bieten und kostengünstiger in der Herstellung sind.

Die konstante Verfügbarkeit von Glukosewerten bei rtCGM-Systemen ermöglicht es perspektivisch, Bolusrechner mit deutlich mehr Informationen zu versorgen, als dies bisher bei der Nutzung von SMBG-Werten möglich war; allerdings gibt es bisher noch keine zugelassenen Systeme auf dem Markt. Alternativ können in Zukunft die rtCGM-Werte an Apps in Smartphones übermittelt werden. Deren Algorithmen können Vorschläge machen für die Insulindosierung.

Intermittent-scanning CGM (iscCGM)

Ziele/Indikationen

Die Nutzung von iscCGM unterstützt mittels Trendanzeigen des aktuell gescannten Glukosewerts und der Darstellung retrospektiver CGM-Daten das Erreichen von Therapiezielen durch Vermeidung akuter Komplikationen. Die Messtechnik der iscCGM-Systeme (s. u.) basiert auf einer ähnlichen Technologie wie diejenige von rtCGM-Systemen. Dabei liegen die Kosten dieser Option niedriger als die von rtCGM-Systemen. Ähnlich wie bei SMBG ist die Verlaufskontrolle von einer aktiven Handlung des Nutzers abhängig. Jedoch bedeutet der Scanvorgang gegenüber einer Blutentnahme nur einen minimalen Aufwand. Bei der in Deutschland verfügbaren Gerätegeneration können Schwellenwerte (Hypo-, Hyperglykämiealarm) hinzugeschaltet werden. Bei der auf dem Markt in Deutschland verfügbaren zweiten Gerätegeneration gibt es die Möglichkeit, Schwellenwertalarme (Hypo-, Hyperglykämiealarm) hinzuzuschalten. Dabei wird jedoch nicht direkt der aktuelle Messwert angezeigt, sondern dieser ist erst nach einem aktiven Scanvorgang verfügbar. Die AGDT hat eine aktualisierte Stellungnahme zum Ersatz von Blutglukosemessungen durch Messungen mit Systemen zum rtCGM oder mit iscCGM erstellt (https://www.deutschediabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ 2019/Stellungnahme_der_AGDT_2019_5_28_clean.pdf). Zuletzt hat der GKV-Spitzenverband entschieden, dass diese 2. Generation dieses iscCGM-Systems im Sinne des G-BA-Beschlusses ein rtCGM-System ist, d. h., es wurde in den Hilfsmittelkatalog aufgenommen und ist somit auf einem Rezept verordnungsfähig. Im Hinblick auf die Kostenerstattung gibt es keine Differenzierung mehr zwischen rtCGM und iscCGM. Mit Einführung des Hilfsmittel- und Heilmittelreformgesetzes 2017 wurde festgelegt, dass Hilfsmittel, für die eine Listung beim GKV-Spitzenverband beantragt wird, durch diesen in einer Frist von 3 bis 6 Monaten geprüft werden müssen. Der GKV-Spitzenverband begutachtet, ob eine wesentliche Änderung zu einer bereits bewerteten Methode vorliegt oder auch nicht. Kommt der GKV-Spitzenverband zu dem Schluss, dass dies nicht der Fall ist, wird der Antrag positiv beschieden und das jeweilige Hilfsmittel findet Aufnahme in die Regelversorgung.

Es bestehen gewisse Unterschiede zwischen rtCGM-Systemen und dem iscCGM-System, denn eine regelmäßige automatische Übertragung und Anzeige der Messwerte an ein Empfangsgerät erfolgt beim iscCGM nicht. Auch kann das iscCGM-System nicht kalibriert werden. Des Weiteren ist es möglich, die Alarmfunktionen abzustellen; auch ist die Auswahl an unterschiedlichen Alarmfunktionen reduziert auf Schwellenwertalarme. Um dem einzelnen Patienten die individuell optimale Option eines CGM-Systems zur Verfügung stellen zu können, halten wir eine medizinische Differenzierung zwischen rtCGM- und iscCGM-Systemen weiterhin für sinnvoll.

Messmethodik

Messtechnisch basiert das iscCGM-System auf einer transkutanen CGM-Methode, die auf einer elektrochemischen Nadelsensortechnologie mit geringer Drift des Messsignals beruht. Die Herstellung dieser Sensoren kann so standardisiert erfolgen, dass eine Kalibration der Glukosemessung bei der Herstellung möglich und keine weitere Kalibrierung durch den Patienten notwendig ist. Daher können Patienten weitestgehend auf SMBG verzichten, es sei denn, z. B. Hypoglykämiesymptome passen nicht zu den angezeigten Messwerten und der Glukosekurve. Aufgrund der Werkskalibration sind Kalibrationsfehler durch den Patienten bei iscCGM nicht möglich. Allerdings kann die iscCGM-Messung nicht auf den aktuellen Blutglukosewert bezogen werden, wenn es Diskrepanzen gibt. Voraussetzung für die Messqualität ist (wie bei allen CGM-Systemen) eine gleichbleibend hochwertige Sensorqualität bei der Herstellung.

Verfügbare Systeme

Derzeit ist die zweite Generation des iscCGM-Systems des Herstellers auf dem Markt (> Tab. 6). Die Nutzungsdauer des iscCGM-Sensors beträgt 14 Tage. Zur Datenerfassung muss das Lesegerät oder ein Smartphone mit der entsprechenden App aktiv vom Nutzer in die Nähe des fixierten Glukosesensors gehalten werden. Es werden maximal die kontinuierlich gemessenen Glukosewerte (alle 15 min) der letzten 8 Stunden und der aktuelle Wert übertragen und auf dem Gerät in Form des aktuellen Glukosewerts, eines Trendpfeils und eines Glukoseprofils angezeigt. Wenn das Gerät zu niedrige oder zu hohe Glukosewerte misst, sendet es eine Alarmmeldung; dabei sind die Schwellenwerte einstellbar. Es muss jedoch aktiv ein Scanvorgang erfolgen, um den aktuellen Glukosewert und die Art des Alarms anzuzeigen. Unabhängig von der Alarmfunktion müssen weiterhin alle 8 Stunden Daten per Scan abgerufen werden, damit keine Datenlücken entstehen. Es erfolgt keine automatische Übertragung und Aufzeichnung aller Messwerte an/durch das Empfangsgerät.

Viele Patienten nutzen für das Auslesen der Daten (den "Scan") eine App auf ihrem Smartphone.

Vorgaben zur Messgüte/Standards

Vergleichbar mit der Situation bei rtCGM-Systemen gibt es für die Beurteilung der Messgüte von iscCGM-Systemen keine etablierten Standards. Aus Studien gibt es Angaben zum MARD-Wert dieses Systems.

Kosten/Kostenerstattung

Eine Nutzenbewertung zum iscCGM durch das IQWiG liegt zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Trotz dieser rechtlichen Ausgangssituation ist das iscCGM-System ins Hilfsmittelnummer-Verzeichnis der Krankenversicherungen aufgenommen worden. Einige Krankenversicherungen erstatten die Kosten für Teststreifen für SMBG nicht länger, wenn ein iscCGM bewilligt wurde; andere versuchen, bewilligte rtCGM-Systeme durch das iscCGM-System zu ersetzen.

Qualitätskontrolle durch den Nutzer (intern und extern/Ringversuche)

Für die iscCGM-Systeme existieren keine Qualitätskontrollen. Es entfallen die regelmäßig durchzuführenden SMBG-Messungen zur Kalibration, sodass keine Rückschlüsse auf die Messgüte dieser Systeme im Alltag gezogen werden können. Der Hersteller beschreibt allerdings in den jeweiligen Bedienungsanleitungen ausdrücklich die Notwendigkeit von zusätzlichen SMBG-Messungen in bestimmten Situationen.

Sicherheitsfragen/Nebenwirkungen

Wie bei rtCGM gibt es Sicherheitsaspekte, die bei der Nutzung von iscCGM zu beachten sind (s.o.). Auch bei diesem System sollen Patienten entsprechend den Vorgaben in der Bedienungsanleitung (z.B. im Fall von Hypoglykämiesymptomen, insbesondere in niedrigen, aber auch in sehr hohen Glukosebereichen) eine SMBG-Messung durchführen, unabhängig davon, was das iscCGM-System anzeigt.

Durch das Tragen der auf die Haut geklebten Glukosesensoren über 14 Tage hinweg und dadurch, dass die Sensoren üblicherweise immer wieder auf dieselben Hautareale aufgeklebt werden, kann es an diesen Stellen zu Hautreaktionen kommen. Dabei reicht die Art der Reaktion auf Substanzen im Pflaster und/oder in dem Kunststoffgehäuse des Sensors von nur störenden Hautirritationen bis zur Entwicklung von Kontaktallergien bei einem Teil der Patienten. Diese allergische Reaktion ist nicht nur eine erhebliche akute Beeinträchtigung, sondern blockiert bei solchen Patienten die weitere Nutzung dieses Systems und kann auch bei Nutzung anderer technischer Systeme (z.B. einer Insulinpumpe) zu Begleitreaktionen auf die verwendeten Pflaster führen. Dadurch, dass ein definiertes Acrylat, das bekanntlich allergische Reaktionen auslöst, nun nicht mehr in dem Kunststoffgehäuse des Systems enthalten ist, hat sich die Häufigkeit von Hautreaktionen deutlich reduziert.

In der Praxis zu beachtende Rahmenbedingungen

Die Daten des iscCGM-Systems können mit einer firmenspezifischen Software ausgelesen und analysiert werden. Im Alltag ist zu beachten, dass während des Schlafens infolge Liegens auf dem Sensor Artefakte (= angezeigte längere Episoden von Hypoglykämien, die nicht wirklich aufgetreten sind) angezeigt werden

können; dies gilt auch für rtCGM-Systeme mit Nadelsensoren. Solche Messartefakte müssen für einen sicheren Betrieb eines CGM-Systems in der technischen Einweisung und in der Schulung dem Benutzer effektiv vermittelt werden. Dazu sollte auch im Bedarfsfall das Erkennen eines defekten Sensors durch Führen von systematischen Kontrollmessungen vermittelt werden.

Einsatz bei verschiedenen Patientengruppen

Eingesetzt werden kann iscCGM bei Patienten, die eine ICT oder CSII durchführen ohne ausgeprägte Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Auch bei weniger komplexen Therapieschemata ist an einen Einsatz von iscCGM zu denken (> Abb. 1). So kann die Nutzung auch intermittierend, d. h. bedarfsangepasst, erfolgen, bei oraler Therapie mit Hypoglykämiegefahr oder Therapieumstellungen oder während der Teilnahme an einem Schulungskurs. Für Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes, die eine intensivierte Insulintherapie durchführen, liegen jeweils Ergebnisse einer klinischen Studie vor.

Schulung/psychologische Aspekte

Für iscCGM der ersten Generation ohne Alarme gibt es ein Schulungsprogramm (flash), das in einer klinischen Studie evaluiert wurde. Die Entwicklung wurde vom Hersteller des Systems finanziert und ist auf dieses Produkt zugeschnitten. Aufgrund einiger Unterschiede, besonders des Fehlens von Alarmen bei dem iscCGM-System der ersten Generation, umfasst die Schulung im Vergleich zum rtCGM-Schulungsprogramm unterschiedliche inhaltliche Themenschwerpunkte. Einige Patienten empfinden es als vorteilhaft, nicht ständig durch Alarme gestört zu werden, insbesondere während der Nacht. Ebenso werden das selbstbestimmte, gelegentliche Abrufen der Glukosewerte und der Wegfall der Kalibrationsmessungen als angenehm empfunden. Das iscCGM-System der 2. Generation erlaubt ein Zuschalten eines Hoch- und eines Tiefalarms, die nach Alarmmeldung durch einen Scan den aktuellen Messwert anzeigen. Hoch- und Tiefalarm sind durch einen akustisch unterschiedlichen Alarmton zu unterscheiden. Diese Optionen erfordern zusätzlich ähnliche Schulungsinhalte wie bei den rtCGM-Systemen.

Kommentar

Es gibt für die Schulung und Beratung bei iscCGM-Systemen keine generelle Kostenerstattung und keine EBM-Ziffer. Dies bedeutet für das Diabetesteam, dass der Betreuungsaufwand in den meisten KV-Bereichen nicht honoriert wird.

CGM-abgeleitete Parameter

Ziele

Für die Auswertung der CGM-Daten bietet jeder Hersteller eine eigene Software an. Die Handhabung der Programme ist zum Teil komplex und bedarf einer Einführung. Aktuelle Software bietet in der Regel eine übersichtliche erste Auswertung der CGM-Daten mithilfe des "Ambulatory Glucose Profile" (AGP) und weitere spezielle Kurvenbetrachtungen. Mit der herstellerspezifischen CGM-

Software können CGM-abgeleitete Parameter wie die mittlere Glukose, der Glukosemanagement-Indikator (GMI), die glykämische Variabilität (GV) oder die Zeit im, über oder unter dem Zielbereich (TiR, TaR, TbR) berechnet werden. Die Kurvendarstellungen und CGM-Parameter können die Beurteilung der Güte der Glukosekontrolle und das Gespräch mit den Patienten erleichtern.

Voraussetzungen für eine effektive und häufigere Nutzung der CGM-Daten (sei es durch die Nutzer oder das Diabetesteam) sind die o. g. Darstellungen und Parameter für die Auswertung der CGM-Daten sowie eindeutige klinische Zielwerte. Empfehlungen für die Zielwerte verschiedener festgelegter CGM-Parameter wurden 2019 in einem internationalen Konsensus beschrieben (> Tab. 4, 5). Die Amerikanische Diabetes Gesellschaft hat diese Zielwerte für die Empfehlungen zur klinischen Praxis 2020 übernommen.

Empfohlen wird u. a., die Auswertung mithilfe des AGP zu etablieren (▶ Abb. 4). Neben der AGP-Betrachtung können der GMI (ursprünglich estimated HbA_{1c} oder eHbA_{1c}) als HbA_{1c}-Analogon und die CV als ein Maß für die Streuung der Glukosewerte wichtige weitere Informationen zu Schwankungen der Glukosekonzentration liefern. Die TiR gibt Aufschluss darüber, wie viele Glukosewerte bei einer kontinuierlichen Aufzeichnung im Zielbereich lagen, und charakterisiert damit die aktuelle Güte der Glukosekontrolle. Neben der TiR sollten auch die Zeiten über und unter dem Zielbereich zur (Selbst-)Einschätzung der Dauer der normo-, hypo- und hyperglykämischen Phasen im Tagesverlauf berücksichtigt werden.

In der Praxis zu beachtende Rahmenbedingungen

Messgüte und Softwareeinstellungen des jeweils verwendeten CGM-Systems haben einen Einfluss auf die CGM-abgeleiteten Parameter. Diese können daher systemabhängig deutlich variieren. Im Prinzip liefert die Nutzung von rtCGM/iscCGM-Systemen ebenfalls einen Überblick über die Güte der Glukosekontrolle über die Zeit hinweg. So kann ein mittlerer Glukosewert über die Zeit berechnet werden, der mit dem HbA_{1c}-Wert korreliert. Die Bedeutung des HbA_{1c}-Werts ist trotz der Verfügbarkeit von CGM-Daten weiterhin hoch. Derzeit ist der HbA_{1c}-Wert der einzige relevante Surrogatparameter, der mit Folgekomplikationen assoziiert ist. Neue Parameter, die durch geeignete Auswertung der Daten erhalten werden, die CGM-Systeme liefern, wie z. B. "Time-in-Range" (TiR), "Time-below-Range" (TbR) erleichtern die Beurteilung der Güte der Glukosekontrolle (> Tab. 4, 5). So bildet der TiR/ TbR Schwankungen der Glukosekonzentration besser ab als der HbA_{1c}-Wert, jedoch sind die Angaben der Parameter in der Software der unterschiedlichen Hersteller auch jeweils systemabhängig.

Kommentar

Unserer Ansicht nach stellen Parameter wie TiR/TaR/TbR eine wertvolle Ergänzung zum HbA_{1c}-Wert dar, allerdings keinen Ersatz. (https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2019/20190509_KLD_Stellungnahme_Time_in_Range_2019_final.pdf)

HbA_{1c}

Ziele/Indikationen

Die langfristige Güte der Glukosekontrolle hat einen direkten Einfluss auf das Risiko des Auftretens von diabetesassoziierten Folgeerkrankungen. Die HbA_{1c}-Wert-Messung erlaubt eine Beurteilung der über die Zeit hinweg vorherrschenden Glukosekontrolle. Der HbA_{1c}-Wert wird vor allem durch die Blutglukosewerte der letzten 2–3 Monate bestimmt und dient in der Diabetologie seit vielen Jahren als Qualitätsindikator für die Glukosekontrolle. Eine adäquate Aussage über die Glukosevariabilität lässt der HbA_{1c}-Wert allerdings nicht zu. Der betreuende Arzt sollte, basierend auf der individuellen Situation des Patienten, ein HbA_{1c}-Therapieziel mit diesem vereinbaren. Insbesondere dann, wenn ein Patient kein SMBG durchführt, ist eine HbA_{1c}-Wert-Messung in vierteljährlichen Intervallen notwendig, um einen Überblick über die Qualität der Glukosekontrolle zu erhalten. Wird durch den Patienten eine Art der Selbstkontrolle durchgeführt, ist der HbA_{1c}-Wert immer in Kombination mit den Ergebnissen der Selbstmessung zu bewerten. Da bei einzelnen Patienten erhebliche intra- und interindividuelle Abweichungen zwischen dem gemessenen HbA_{1c}-Wert und zeitgleich ermittelten SMBG-Werten auftreten können, die z. B. auf Erkrankungen oder anderen Faktoren beruhen, sollte niemals der HbA_{1c}-Wert allein betrachtet werden (▶ **Tab. 8**). In der Praxis hat die Messung anderer glykierter Proteine (z. B. Fructosamin) eine untergeordnete Bedeutung.

Messmethodik

Es gibt eine Reihe von verschiedenen methodischen Ansätzen zur HbA_{1c} -Wert-Messung; in der Praxis haben sich einige wenige etabliert und werden häufig verwendet.

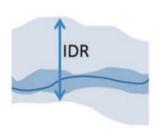
Verfügbare Systeme

Es sind diverse Systeme auf dem Markt; sie können unterschieden werden nach Messprinzipien sowie in Laborsysteme, POCT-Systeme (Point of Care) und kleine Tischgeräte, die auch von Patienten genutzt werden können.

Es gibt HbA_{1c}-Messsysteme, die für die Nutzung durch Praxen und Kliniken, aber auch für die Nutzung durch Patienten zu Hause konzipiert worden sind. Aufgrund der Größe des Messgeräts (vergleichbar mit einem Blutzuckermessgerät) und der einfachen Probenentnahme durch eine kapillare Blutprobe können sie von Patienten angewendet werden. Es gibt "Professional"-Sets und kleine Packungseinheiten, die primär für die Nutzung im häuslichen Umfeld beworben werden. Beim Einsatz z. B. in der Videosprechstunde kann ein vom Patienten im Blut gemessener HbA_{1c}-Wert als Ergänzung zu den aus der CGM-Messung abgeleiteten Parametern die Qualität der Glukosekontrolle anzeigen. Allerdings verlangen alle HbA_{1c}-Messsysteme eine gute Einweisung in die korrekte Probenentnahme und Probenaufbereitung (Präanalytik) sowie Bewertung der Ergebnisse. Kleine Fehler bei der Probenvorbereitung (Temperatur des Systems) bzw. eine zu geringe oder zu große Blutprobe in der Messkapillare verfälschen die Ergebnisse. Jedes HbA_{1c}-Messsystem hat einen spezifischen Normbereich, der zu einem abweichenden Ergebnis vom Mess-



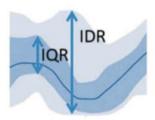
AGP-Profil Beurteilung Mögliche Ursachen Geringe Variabilität in IDR und IQR Geringe Glukosevariabilität Vergleichbar mit der Glukosevariabilität eines Stoffwechselgesunden Geringe Variabilität im IDR Therapiebedingt*: Hohe Variabilität im IQR Insulindosierung Falscher KE/BE Faktor Therapieanpassung erforderlich Falscher Korrekturfaktor Sich ständig ändernde Zeiten/Tagesmuster



- Geringe Variabilität im IQR
- Hohe Variabilität im IDR
- Anpassung erforderlich

Verhaltensbedingt*:

- Nicht abgedeckte Mahlzeiten
- Unpassender SEA
- Unregelmäßige Mahlzeiten: gelegentlich andere Zeiten/Tagesmuster
- Bewegung
- Alkohol
- Falscher KE/BE Faktor



- Hohe Variabilität im IDR und IQR
- Therapieanpassung erforderlich

Therapie- und Verhaltensbedingt*:

- Insulindosierung
- Falscher KE/BE Faktor
- Falscher Korrekturfaktor
- Nicht abgedeckte Mahlzeiten
- Unpassender SEA
- Unregelmäßige Mahlzeiten
- Bewegung
- Alkohol

▶ **Abb. 4** Beispiele der Interquartil- bzw. Interdezil-Glukosevariabilität sowie mögliche Ursachen dieser Glukoseschwankungen. KE: Kohlenhydrateinheit, BE: Broteinheit, SEA: Spritz-Ess-Abstand. * Die Beurteilung des AGP wird durch einen "unregelmäßigen" Tagesablauf eingeschränkt. IQR: Interquartil-Bereich (Interquartile Range, 25.–75. Perzentile), IDR: Interdezil-Bereich (Interdecile Range, 10.–90. Perzentile).

wert führen kann, wie er mit dem Laborgerät in der Ambulanz oder Praxis erhalten wird. Solche Diskrepanzen können Patienten verunsichern, die verschiedene HbA_{1c} -Messwerte, den von der Software des CGM-Systems berechneten HbA_{1c} -Wert und den neuerdings von der Software berechneten GMI, vergleichen und Unterschiede feststellen. In der Gebrauchsanweisung der Geräte sollten ein Normbereich, Angaben zu Präzision und Genauigkeit,

Interferenzuntersuchung üblicher Störsubstanzen wie auch Grenzen des Verfahrens, z. B. Anwendbarkeit zur Diagnostik oder bei Kindern oder Schwangeren, genannt werden. Prinzipiell ist ein zu Hause bzw. zwischen den Ambulanzterminen gemessener ${\rm HbA}_{1c}{\rm Wert}$ mit einem Mehrwert verbunden, solange die Patienten diese Information durch Aufklärung zur Methodik für sich als hilfreich empfinden und zur Therapiesteuerung nutzen können.

► **Tab. 8** Ursachen für falsche HbA_{1c}-Werte.

	falsch tief	falsch hoch	Möglichkeiten zur Objektivierung		
Erythrozytenbildung	vermehrt	verlangsamt wegen Mangels an verfügbarem Eisen	 Bestimmung eines "HbF-bereinigten" HbA_{1c}-Werts 		
	große Höhen	Eisenmangelanämie	Retikulozyten + FerritinHarnstoff		
	Schwangerschaft	Infektanämie	 Hb-Elektrophorese Bei Hb-Varianten den HbA_{1c}-Wert mit einer immunologischen Methode bestimmen Fructosamin 		
	Blutungen, Blutverluste	Tumoranämie			
	Bluttransfusion				
	Gabe von Erythropoetin				
	Eisensupplementierung				
Erythrozytenabbau:	zu früh	zu spät			
	Hämolytische Anämie	Splenektomie			
	chronische Niereninsuffizienz	Aplastische Anämie			
	Leberzirrhose				
	Folsäuremangel?				
	Hämoglobinopathien: HbS HbC HbD	Hämoglobinopathien: HbH HbF (Thalassämie)			
	Sphärozytose				
Labortechnische Ursac	hen/Störgrößen				
	falsch hoch – NUR bei HPLC- HbA _{1c} -Messungen durch Carbamylierung	falsch hoch – NUR bei immunolo- gischen HbA _{1c} -Wert-Messungen	Möglichkeiten zur Objektivierung:		
	terminale Niereninsuffizienz, Urämie, Krea > 5 mg/dl	Betalactam-Antibiotika	 Neuere HPLC-Säulen werden von der Carbamylierung nicht mehr beein- flusst, Labor fragen. Andere Labormethode als HPLC anfordern: Immunmethode enzymatische Methode (schriftlicher Vermerk auf dem Labor- Anforderungsschein) 		
	Alkoholismus (Acetaldehyd)	Antibabypille			
	Aspirin (ab 500 mg/d über Wochen)	HAES			
Sonstige Ursachen					
	falsch tief	falsch hoch			
	ernährungsbedingt (Alkohol, Fett)	Pharmaka: Immunsuppressiva Proteaseinhibitoren			
		genetisch bedingte Hyperglykie- rung bei bestimmter ethnischer Zugehörigkeit			
		Alter des Menschen			
		Organtransplantation			
		Hypertriglyzeridämie			
		71			

Bei den physiologischen Ursachen oder Einflussfaktoren ist die Messung korrekt, aber der HbA_{1c} -Wert gibt die Stoffwechsellage nicht korrekt wieder, bei den labortechnischen Ursachen handelt es sich um Störgrößen, die die HbA_{1c} -Wert-Messung beeinflussen.

▶ **Tab. 9** Umrechnungstabelle: HbA $_{1c}$ -Werte, gemessen nach IFCC in mmol/mol oder NGSP in %. Umrechnung von % in mmol/mol: HbA $_{1c}$ (mmol/mol) = (HbA $_{1c}$ (%) – 2,15) × 10,929. Umrechnung von mmol/mol in %: HbA $_{1c}$ (%) = (HbA $_{1c}$ (mmol/mol) × 0,0915 + 2,15.

IFCC HbA _{1c} (mmol/mol)	NGSP % HbA _{1c} (%)
31	5,0
37	5,5
42	6,0
48	6,5
53	7,0
58	7,5
64	8,0
69	8,5
75	9,0
80	9,5
86	10,0
91	10,5
97	11,0
102	11,5
108	12,0

Vorgaben zur Messgüte/Standards

In den letzten Jahrzehnten wurde die Messgüte der HbA_{1c}-Wert-Messung durch eine Reihe von Maßnahmen deutlich verbessert, insbesondere durch Erstellung geeigneten Referenzmaterials. Die Werte mit der internationalen Referenzmethode (IFCC-Standardisierung) werden in mmol/mol Hb angegeben. Die Umrechnung in Prozent und umgekehrt ist mithilfe von Gleichungen möglich (▶ Tab. 9). Dennoch gibt es nach wie vor beachtliche Unterschiede bei den Messergebnissen zwischen Laboren bei Verwendung identischer Blutproben; auch die Intra-Labor-Unterschiede können erheblich sein. Bei Systemen, die für Selbstmessung durch Patienten ausgelegt sind, gilt es zu beachten, dass die Messgüte keiner Kontrolle unterliegt, wie es sonst in Laboren der Fall ist.

Kosten/Kostenerstattung

Die Kosten für die HbA_{1c}-Wert-Messungen werden von den Kostenträgern für alle Patienten mit Diabetes übernommen.

Qualitätskontrolle (intern und extern/Ringversuche)

Entsprechend den Vorgaben der Rili BÄK (www.bundesaerztekam mer.de/rilibaek2019) für HbA_{1c}-Messungen müssen die Betreiber von entsprechenden Geräten an einer internen und externen Qualitätskontrolle teilnehmen. Unit-use-POCT-Systeme sind von der externen Qualitätskontrolle ausgenommen; wenn der HbA_{1c}-Wert zur Diabetesdiagnostik eingesetzt wird, sind Ringversuche erforderlich. Bisher betrug die Vorgabe für die Bestehensgrenze bei der externen Qualitätskontrolle (= Ringversuche) ± 18 %. Ende 2019 wurde dieser Wert auf 8 % gesenkt (mit 2 Jahren Übergangsfrist). Die Vorgaben für die interne Qualitätskontrolle wurden von

10% auf 5% und später auf 3% reduziert. Weiterhin wird in den Ringversuchen mittlerweile kommutables (austauschbares) Kontrollmaterial (Vollblut) eingesetzt, was die Qualitätskontrolle erheblich verbessert. Insgesamt trägt diese Maßnahme zu einer erheblichen Verbesserung der Messgüte bei diesem wichtigen Parameter bei.

Sicherheitsfragen/Nebenwirkungen

Bei Verwendung verschiedener HbA_{1c}-Messmethoden werden Unterschiede beobachtet, die therapierelevant sind: So können verschiedene Systeme um 0,5 % unterschiedliche HbA_{1c}-Messwerte bei der gleichen Blutprobe anzeigen. Wenn ein Patient ein relativ niedriges Therapieziel hat, können solche Unterschiede das Hypoglykämierisiko erhöhen. Die Erythrozytenlebensdauer hat einen erheblichen Einfluss auf das HbA_{1c}. Erkrankungen, die die Erythrozytenlebensdauer verändern, beeinflussen entsprechend den HbA_{1c}-Wert (▶ Tab. 8). So können z. B. ausgeprägte hämolytische Anämien aufgrund der deutlich verkürzten Erythrozytenlebensdauer zu niedrigen HbA_{1c}-Werten führen, die unabhängig von den mittleren Glukosewerten sind.

Praktische Durchführung der Messung

Hinweise zur praktischen Durchführung und Interpretation der Messergebnisse werden in der Praxisempfehlung Diabetes-Diagnose gemacht.

Aus über einen gewissen Zeitraum hinweg gemessenen Nüchternglukosewerten und einzelnen 7-Punkte-Blutzuckerprofilen kann ein HbA_{1c} -Wert abgeschätzt werden (e HbA_{1c}). Unter Verwendung von CGM-Daten kann ein Glukose-Management-Index (GMI) ergänzend zum HbA_{1c} -Wert berechnet werden, der die vorherrschende Güte der Glukosekontrolle aus solchen Daten über einen gewissen Zeitraum hinweg reflektiert. Dabei wird auf Wunsch der amerikanischen Gesundheitsbehörde ein anderer Begriff verwendet, um nicht zu suggerieren, dass dieser Parameter dem HbA_{1c} -Wert entspricht.

In der Praxis zu beachtende Rahmenbedingungen

Die Nutzung von POCT-Geräten für die HbA_{1c} -Wert-Messung ermöglicht es, den aktuell gemessenen HbA_{1c} -Wert direkt mit dem Patienten zu besprechen. Es entfällt auch der Aufwand des Versendens des Blutentnahmeröhrchens an ein Labor. Allerdings ist die Messgüte nicht aller POCT-Systeme ausreichend gut.

Einsatz bei verschiedenen Patientengruppen

Die HbA_{1c} -Wert-Messung liefert die gewünschten Aussagen zur Langzeitglukosekontrolle bei fast allen Diabetestypen. Bei älteren Patienten gilt es zu beachten, dass der HbA_{1c} -Wert physiologischerweise ansteigt (s. Praxisempfehlung Diabetesdiagnose).

Schulung/psychologische Aspekte

Bei der Diabetesschulung sollte den Teilnehmern das Konzept des HbA_{1c}-Werts erläutert werden, damit sie die Bedeutung von Zielwerten verstehen und entsprechend das Erreichen der Zielwerte verfolgen. Allerdings kann dank der Verfügbarkeit von CGM-Daten der Fokus auf die Reduktion von Glukoseschwankungen

als mittelfristiges Therapieziel gelegt werden. Wenn einzelne Patienten ausgeprägte Ängste vor schweren Hypoglykämien aufweisen, werden sie dazu tendieren, eher hohe HbA_{1c}-Werte anzustreben. Stellt die Vermeidung von diabetesassoziierten Folgeerkrankungen aufgrund großer, oft unrealistischer Ängste für andere Patienten ein wichtiges Ziel dar ("Tiefflieger"), ist das Gegenteil der Fall.

Kommentar

Der HbA_{1c}-Wert hat sich als Parameter für die längerfristige Qualität der Stoffwechseleinstellung bewährt. Der HbA_{1c}-Wert ist als Surrogatparameter für die Inzidenz und Progressionswahrscheinlichkeit mikrovaskulärer Komplikationen etabliert. Es sollte nicht ohne gute Gründe auf diesen etablierten Parameter verzichtet werden, nur weil neue, CGM-abgeleitete Parameter wie TiR zur Verfügung stehen. Der HbA_{1c}-Wert spielt auch weiterhin eine wesentliche Rolle für die regelmäßige Stoffwechselkontrolle.

Zusammenfassung und Ausblick

Die dargestellten Möglichkeiten zur Glukosemessung und -kontrolle haben die Diabetestherapie in den letzten 40 Jahren revolutioniert und ermöglichen Patienten ein früher unvorstellbares Ausmaß an Flexibilität und Sicherheit im Umgang mit ihrer Erkrankung. Diese Entwicklung hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich beschleunigt, und die Markteinführung von AID-Systemen stellt einen weiteren Quantensprung in der Diabetestherapie dar.

Alle Methoden zum Glukosemonitoring unterliegen einem raschen Wandel und Weiterentwicklungen. Es sollten daher die hier gemachten Aussagen durch aktuelle Literaturrecherchen und Beachtung der Homepages der Hersteller kontinuierlich aktualisiert werden. Es gibt Bedarf an einer Evaluierung der Leistungsfähigkeit der verfügbaren Messsysteme durch ein unabhängiges Institut, insbesondere nach der Markteinführung. Dies ist auch auf die Schwächen des bisherigen CE-Markierungssystems zurückzuführen. Die Verbesserungen durch die neuen regulatorischen Vorgaben für Medizinprodukte beginnen aber zu greifen.

Leider gibt es keine europäische Behörde, die sich vorrangig um Medizinprodukte kümmert (wie bei Arzneimitteln); dies wird von der EU-Kommission mit betreut. Die deutschen Behörden (BfArM) haben konkret ebenfalls relativ wenige Handlungsoptionen, da Medizinprodukte Ländersache sind.

Interessenkonflikte

LH ist für diverse Firmen (z. B. Roche Diagnostics, Sanofi, Abbott) als Consultant bei der Entwicklung von neuen diagnostischen Optionen aktiv. Er ist Anteilseigner und Berater bei Profil – Institut für Stoffwechselforschung, Neuss.

DD erhielt Vortragshonorare von Abbott, Dexcom, Lilly, Menarini, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Senseonics und ist Mitglied in Advisory Boards von BD, Profusa, Roche und Senseonics.

TS erhielt Vortragshonorare von Abbott, Ascensia, Astra Zeneca/Bristol-Myers Squibb, Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi. Er ist Mitglied in Advisory Boards von Abbott, Ascensia, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim,

sory Boards von Abbott, Ascensia, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, Sanofi und hat Unterstützung für wissenschaftliche Projekte bekommen von: Astra Zeneca/Bristol-Myers Squibb, Becton Dickinson, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi.

MN war Berater und Referent für folgende Firmen: Abbott, Berlin-Chemie, MSD, Sanofi, Medtronic, Bayer Diagnostics, Astra Zeneca.
SVS ist Beraterin für folgende Firmen: Abbott, Dexcom, Lilly, Medtronic und NovoNordisk und erhielt Vortragshonorare von Abbott, Berlin-Chemie, Infectopharm, Lilly, Medtronic und NovoNordisk.
KL erhielt Vortragshonorare von Astra Zeneca, BDI, Chiesi, Lilly Deutschland, Medtronic, Menarini/Berlin-Chemie, Merck Serono, MSD SHARP & DOHME, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis. Sie ist Mitglied in Advisory Boards von Abbott, Roche Diabetes Care, Medtronic, Dexcom, Sanofi-Aventis.

GF ist Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer des IDT (Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm), das klinische Studien zu Medizinprodukten für die Diabetestherapie auf eigene Initiative oder im Auftrag für verschiedene Firmen durchführt. GF/IDT erhielt bzw. erhält Vortrags-/Beratungshonorare von Abbott, Ascensia, Dexcom, LifeScan, Menarini Diagnostics, Metronom Health, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Sensile und Ypsomed.

Danksagung

Unser herzlicher Dank gilt einer Reihe von Kollegen und Kolleginnen, die uns mit konstruktiven Kommentaren geholfen haben.