

Vorwort

Das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM) kam im Jahr 1999 mit dem System CGMS® des Unternehmens MiniMed in den USA auf den Markt und wurde ein Jahr später auch in Deutschland eingeführt. Dabei wurde ein Glukosesensor, bestehend aus einer elektrochemischen Enzymelektrode, im Unterhautfettgewebe platziert. Der Sensor zeichnete die interstitielle Glukosekonzentration im Abstand von fünf Minuten auf. Da die Glukosedaten nicht unmittelbar angezeigt, sondern erst nach dem Auslesen in eine spezifische Software retrospektiv sichtbar wurden, diente dieses Gerät zunächst nur der diagnostischen Anwendung, vergleichbar etwa mit der 24-Stunden-Blutdruckmessung oder dem Langzeit-EKG. Erstmals war damit aber eine lückenlose Darstellung des Glukoseverlaufs unter klinischen Alltagsbedingungen möglich. Darüber hinaus zeigte die Glukosekurve dem Betrachter den Zeitverlauf der glykämischen Regulation. Anders als bei der punktuellen Glukosemessung, bei der nur ein Glukosewert zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessen wird, gibt eine CGM-Kurve die dynamische Regulation des Organismus wieder. Die fortlaufenden Werte zeichnen ein zeitliches Bild des Glukosestoffwechsels. Zweifellos stellte das eine Revolution dar, ähnlich wie der Übergang von der punktuellen zur 24-Stunden-Blutdruckmessung.

Als nächste Entwicklungen folgten CGM-Systeme mit der unmittelbaren Anzeige der Glukosewerte, wie der wenig verbreitete GlucoWatch-Biographer (Cygnus) und das nur unter klinischen Bedingungen nutzbare Glucoday (Menarini). Ab dem Jahr 2004 stand dann mit dem Guardian™RT von MiniMed-Medtronic erstmals ein unter Alltagsbedingungen einfach nutzbares kontinuierliches Real-Time-CGM-System (rtCGM) zur Verfügung. Später folgten der FreeStyle Navigator (Abbott) und der Dexcom (Dexcom). Dem Anwender zeigte sich von nun an nicht mehr nur ein Glukosewert wie bei der punktuellen Blutglukosemessung, sondern zusätzlich die Richtung der Glukoseänderung. Das stellte eine neue Herausforderung dar, denn anders als beim „verblindeten“ und retrospektiv ausgelesenen CGMS® konnten die Patienten nun unmittelbar auf ihre Glukosedaten reagieren. Individuell festgelegte Alarmgrenzen bei zu hohen oder zu niedrigen Glukosewerten unterstützten die optische Anzeige. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass ausgewählte Patienten davon profitieren. Es gab aber auch Patienten, welche die Unterschiedlichkeit der Glukoseverläufe an verschiedenen Tagen irritierte. Damit stellte sich eine neue Herausforderung an die Auswahl und Schulung der Patienten.

Seit 2014 können Patienten mit dem FreeStyle Libre (Abbott), aktuell mit dem FreeStyle Libre 2, ein iscCGM nutzen. Hinter der Abkürzung verbirgt sich CGM mit intermittierendem Scannen. Technisch handelt es sich um eine kontinuierliche Glukosemessung. Deren Daten werden aber nicht unmittelbar angezeigt. Um aktu-

elle Glukosewerte zu erhalten, muss der Patient mit dem Lesegerät oder dem Smartphone die Stelle überstreichen, an welcher der Glukosesensor im Unterhautfettgewebe sitzt. Daraufhin werden ihm die aktuellen Glukosewerte und der Verlauf über die letzten 8 Stunden angezeigt. Weil der Glukosesensor keine Kalibrierung benötigt, reduzieren die Patienten deutlich die Häufigkeit der Blutglukosemessungen.

Von dem Betrachter erfordert die Auswertung von CGM-Profilen eine etwas andere Herangehensweise, als wenn Blutglukosewerte in einem Blutglukoseheft beurteilt werden sollen. Er muss sich in das dynamische Bild der Aufzeichnung hineindenken, gewinnt dadurch aber detaillierte Erkenntnisse zur Glukosestoffwechselregulation. Dass damit möglicherweise ein Paradigmenwechsel in der Diabetologie verbunden ist, erscheint naheliegend, schon allein durch die vollständige Beurteilung der glykämischen Variabilität – ein kontrovers diskutierter Faktor bei der Beurteilung des Entstehens von diabetischen Gefäßschäden. Darüber hinaus ist zu beachten, dass CGM die Glukosekonzentration im Unterhautfettgewebe misst. Während in der Glukosestabilität Blutglukose und interstitielle Glukose übereinstimmen, gibt es beim Anstieg bzw. Abfall der Glukose, z. B. bei/nach einer Mahlzeit physiologisch bedingte Differenzen. Unterschiede treten immer auch dann auf, wenn endogene Glukose aus der Leber, der Niere oder der Muskulatur eine Rolle spielt – über das Maß der Nüchternglukose als Folge der Glukoneogenese hinaus. Das ist z. B. beim/nach dem Sport oder im Zusammenhang mit Hypoglykämien der Fall. Umgekehrt lassen sich aus diesen Unterschieden Aussagen zu endogenen Glukoseflüssen im Organismus ableiten. So bietet CGM auch neuartige Bewertungsmöglichkeiten der Stoffwechselregulation wie Glukosevariabilität oder „Time in Range“, die gegenüber dem bewährten Goldstandard „HbA_{1c}“ völlig neue Einschätzungen ermöglichen. Die Bedeutung dieser neuen Messgrößen aus der interstitiellen Glukose für Akut- und Langzeitkomplikationen, aber auch die Lebensqualität des Patienten wird bereits heute von einigen Kollegen höher eingestuft als die des durch die durchschnittliche Blutglukose bedingten HbA_{1c}-Werts. Das hat zur Folge, dass zwei internationale Konsensus-Statements zur Beurteilung der Glukosestoffwechseleinstellung anhand von CGM-Daten, wie der „Time in Range“ oder des Variationskoeffizienten, publiziert wurden.*

Das bedeutet aber auch, zu überdenken, wie diese einzelnen, sich aus den CGM-Messungen ergebenden Faktoren zusammenhängen. Die „Time in Range“

* Danne T, Nimri R, Battelino T et al.: International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40: 1631–1640

Battelino T, Danne T, Bergensthal RM et al.: Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time-in-range. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593–1603

ist zweifelsohne gut geeignet, die täglichen Glukoseverläufe mit den Patienten zu diskutieren und ggf. Defizite im Therapiemanagement aufzudecken und abzustellen. Hilfsmittel, wie das „ambulante Glukoseprofil“ (AGP), unterstützen dabei. Es erscheint aber auch essenziell, neue Modelle zu entwickeln, welche die CGM-Parameter in den Zusammenhang mit dem Risiko für die Entwicklung diabetischer Folgeerkrankungen bringen. Diese sind schließlich in Langzeitstudien zu evaluieren, ähnlich wie das vor Jahrzehnten mit dem HbA_{1c}-Wert durch die Studien DCCT und UKPDS der Fall war.

In diesem Buch beschreiben wir die theoretischen Grundlagen des kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGM) nur kurz, weil der Schwerpunkt auf der Herangehensweise bei der Auswertung und Interpretation der Daten auf der Basis der „Care-Link™“-Software des Medtronic-Systems liegt. Die dabei abgeleiteten Erkenntnisse lassen sich größtenteils auch in anderen Softwarelösungen finden, sodass die CareLink™-CGM-Profile nur als Beispiele anzusehen sind (unternehmensneutrale Darstellungen würden bedeuten, die komplexen CGM-Profile nachzuzeichnen – ein nicht vertretbarer Aufwand). Es folgt die Darstellung zahlreicher CGM-Muster und deren Analyse. Unverzichtbar sind Fallbeispiele, die anhand der vorher dargestellten Methodik interpretiert werden. Zum Schluss wird kurz auf die weitere Entwicklung von CGM eingegangen: die automatische Abschaltung der Insulinabgabe bei Gefahr einer Hypoglykämie bis hin zu CGM als ein Bestandteil eines AID-Systems (automatic insulin delivery), z. B. der MiniMed™ 670G.

Das durch CGM-Profile gezeichnete Bild der Glukoseregulation ist faszinierend und durchaus nicht schwierig zu beurteilen. Es bietet Erkenntnisse und Details über die Therapie, ja sogar auch über den gesamten Lebensrhythmus und das Verhalten der Patienten, was teilweise überraschend ist und deshalb eine große Sensibilität bei der Beratung der Patienten verlangt. Zweifellos hat mit dem CGM nicht nur eine diagnostische Methode ihren Einzug in die Diabetestherapie gehalten – CGM ist der Übergang von der erfahrungsbasierten zur datenbasierten Diabetologie mit dem Ausblick auf eine „künstliche Bauchspeicheldrüse“ als geschlossenes System aus Insulinpumpe und CGM.

Zusätzlich bedeutungsvoll wird die Beschäftigung mit CGM-Profilen, weil das Real-Time-CGM seit 2016 im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen anerkannt ist*. Die zunehmende Verbreitung der Methode muss durch die Diabe-

*Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus vom 16. Juni 2016. Bundesanzeiger, herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, vom 6. September 2016

testteams professionell begleitet werden, damit deren Potenzial eine bessere Diabeseinstellung gewährleistet. Die Autoren dieses Buches waren an diesem über fast 10 Jahre währenden Zulassungsprozess entscheidend beteiligt, neben Lutz Heinemann, Ralf Ziegler, Sylvia Rossi, Rudolf Messer und auch Vertretern von Patientenvereinigungen, um stellvertretend nur einige zu nennen. Damit ist ein breiterer Einsatz von CGM bei Patienten mit entsprechender Indikation möglich, was eine schnelle und effektive Auswertung und Interpretation von CGM-Daten durch das medizinische Personal erfordert. Nach der schnellen Verbreitung der ersten Auflage dieses Buchs soll diese um einige neue Aspekte erweiterte zweite Auflage dazu einen Beitrag leisten.

September 2019

Dr. Andreas Thomas, Wissenschaftlicher Leiter Medtronic,
Geschäftsbereich Diabetes, Meerbusch

Dr. med. Ralf Kolassa, Diabetologische Schwerpunktpraxis in Bergheim, Erft

Dr. med. Simone von Sengbusch, Oberärztin Kinderklinik der Universitätsklinik
Lübeck

Prof. Dr. med. Thomas Danne, Chefarzt Kinder- und Jugendkrankenhaus
AUF DER BULT, Hannover

