

## Zukünftige diagnostische Möglichkeiten

## Kontinuierliche Glukosemessungen und deren Indikationen im Alltag

VON L. HEINEMANN

Es ist schon lange ein Wunschtraum vieler Ärzte (und ihrer Patienten), den Blutzucker kontinuierlich und schmerzfrei zu messen, um die Diabetes-therapie besser an die jeweiligen Bedürfnisse anzupassen. Mittlerweile stehen die ersten Glukosemonitoring-Systeme zur Verfügung. Was sie schon heute leisten können, und wohin die Entwicklung gehen sollte, lesen Sie im nachfolgenden Beitrag.

FACHKOMMISSION  
DIABETES IN BAYERN E.V.**MMW-Fortbildungsinitiative:  
Diabetologie für den Hausarzt**Regelmäßiger Sonderteil der  
MMW-Fortschritte der Medizin**Herausgeber:**

Fachkommission Diabetes in Bayern –  
Landesverband der Deutschen Diabetes-  
Gesellschaft,  
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)  
Cosimastr. 2  
D-81927 München

**Redaktion:**

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination);  
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche  
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.  
M. Haslbeck; alle München.

**Prof. Dr. rer. nat.  
Lutz Heinemann**

Profil Institut für  
Stoffwechselfor-  
schung, Neuss



— Heute stehen verschiedene Systeme zum kontinuierlichen Monitorieren der Glukosekonzentration im menschlichen Körper (CGM) zur Verfügung. Sie alle messen die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit (ISF) im Fettgewebe. Um Zugang zur ISF zu erhalten, wird eine Elektrode durch die Haut gestochen oder ein Mikrodialysekatheter gelegt.

Änderungen der Glukosekonzentration im Blut werden aber nicht unmittelbar von solchen in der ISF begleitet, sondern treten mit gewissen zeitlichen Verzögerungen auf. Diese sind aber nur dann klinisch von Belang, wenn rasche Änderungen in der Glykämie auftreten (z. B. nach Mahlzeiten oder Sport). Seit vielen Jahren besteht die Hoffnung, dass die technische Weiterentwicklung den bei Diabetikern nicht mehr funktionierenden Regelkreis im Sinne einer automatisierten Betazelle ersetzen wird.

**Relevanz für die Praxis**

Bisher versucht der Arzt, sich aus den im Patiententagebuch notierten Blutzucker-(BZ-)Werten ein Bild zu machen vom Verlauf der Stoffwechsel-

kontrolle in den letzten Wochen und Monaten. Folgende Aspekte sind dabei von Interesse, z. B.:

- Passt der „mittlere“ Blutzuckerwert mit dem HbA<sub>1c</sub>-Wert zusammen?
- Treten häufig Hypoglykämien auf, und falls ja, wann treten sie auf?
- Startet der Patient mit einem akzeptablen Nüchtern-BZ in den Tag?
- Wie sehr steigt die Blutglukosekonzentration nach den Mahlzeiten an?
- Gibt es „typische“ Muster bei den Blutzuckerwerten?

Nur das kontinuierliche Glukosemonitoring liefert konkrete Belege zu diesen klinisch relevanten Fragen. Daher ist es ein verständlicher Wunschtraum aller Ärzte (und der von ihnen behandelten Patienten), Änderungen in der Glykämie kontinuierlich und schmerzfrei monitorieren zu können, das aktuelle Messergebnis direkt angezeigt zu bekommen und vor akuten Stoffwechsellentgleisungen rechtzeitig gewarnt zu werden (Abb. 1, S. 48). Es besteht die Hoffnung, damit die Therapie besser an die realen Bedürfnisse anzupassen und

**Anforderungsprofil****Das ideale CGM-System**

Die Glukose soll spezifisch, präzise, kontinuierlich, über längere Zeiträume zuverlässig (= keine Störungen durch andere Substanzen) und stabil gemessen werden (d. h. das Signal soll möglichst keine Drift aufweisen).

den Erfolg von Veränderungen unmittelbar evaluieren zu können.

**Welche Einsatzmöglichkeiten bieten die CGM?**

■ **Kurzfristig retrospektiv:** Die Daten stehen erst nach Abschluss der Messung zur Verfügung, die maximal einige Tage dauert. Die in einen Computer transferierten Daten werden durch die Ergebnisse von mehrfachen kapillären Blutzuckermessungen pro Tag kalibriert. Besonderheiten und spezielle Muster im Glukoseverlauf können so erkannt werden.

■ **Kurzfristig prospektiv** (d. h. für einige Tage): Hierbei zeigt das CGM nur den Trend des Glukosekonzentrationsverlaufs an. Es löst bei Unter- oder Überschreiten vordefinierter Werte einen Alarm aus (z. B. Hypoglykämiealarm). Aktuell gemessene Messwerte werden auch unmittelbar angezeigt.

■ **Mittelfristig** (d. h. für einige Tage bis Wochen): Damit können nach Therapieumstellungen deren Erfolge bewertet werden.

■ **Langfristig:** Diese Möglichkeit wäre die Erfüllung des Wunschtraums: Die CGM sind so stabil, sicher, trag- und nutzbar, dass sie im Alltag ohne zeitliche Begrenzungen verwendet werden können und die aktuelle Glukosekonzentration zuverlässig anzeigen.

■ **Sondersituationen:** Einsatz z. B. bei Patienten auf der Intensivstation, um eine möglichst gute Stoffwechselkontrolle zu etablieren, oder bei schwän-

geren Typ-1-Diabetikerinnen, um nächtliche Hypoglykämien im Zusammenhang mit der angestrebten Normoglykämie zu vermeiden.

**Weitere Nutzungsmöglichkeiten**

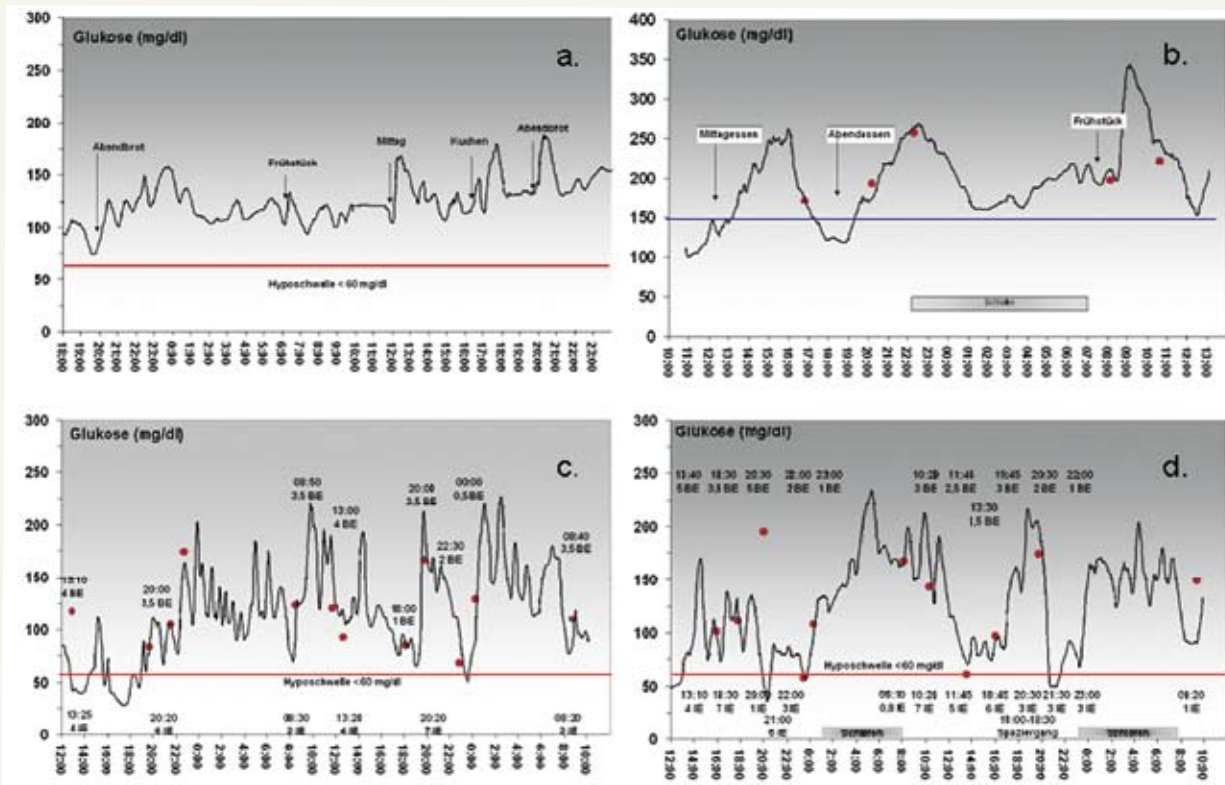
Die Insulintherapie kann bei einem Patienten mit einem individuellen Behandlungsschema ambulant begonnen und nachfolgend optimiert werden, ohne ihn hospitalisieren zu müssen.

- Bei Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie können spezifische Einstellungsprobleme erkannt werden.
- Hypoglykämie-Wahrnehmungstörungen erkennen und durch Vermeidung derselben die Wahrnehmungsfähigkeit reaktivieren.
- Es wird möglich, den Patienten (und ihren Angehörigen) ein besseres Verständnis zu liefern für das Ausmaß der Glukoseänderung bei Mahlzeiten oder durch körperliche Arbeit und Sport.

- Optimierung der Stoffwechselkontrolle vor und während einer Schwangerschaft innerhalb enger Grenzen.
- Therapiekontrolle beim Gestationsdiabetes.
- Bessere metabolische Kontrolle in klinischen Krisensituationen, z. B. bei Operationen, auf der Intensivstation oder bei der Dialyse.
- Es können neue Erkenntnisse über die Dynamik von Glukoseschwankungen im Blut und im Gewebe bei

Abbildung 1

**Kontinuierliche Registrierung der Glukoseverläufe bei vier verschiedenen Patienten bis zu 48 h**



**a.** Glukoseprofil eines Nichtdiabetikers (Alter: 45 Jahre, BMI: 29 kg/m<sup>2</sup>). Die postprandialen Anstiege deuten auf eine eingeschränkte Glukosetoleranz hin. Durch eine Blutglukosemessung im Labor zwei Stunden nach Legen des hierbei verwendeten Mikrodialysesystems wurde die Messung kalibriert. Dabei war während der bis zu 48-stündigen Tragedauer keine Nachkalibration notwendig.

**b.** Glukoseprofil bei einer Patientin mit Typ-2-Diabetes (68 Jahre, 28 kg/m<sup>2</sup>, Diabetesdauer: zehn Jahre). Die ausgeprägten Glukoseexkursionen nach den Mahlzeiten zeigen die Ineffizienz der oralen Therapie mit ausschließlicher Gabe von Metformin. Die roten Punkte repräsentieren die Ergebnisse von kapillären Blutglukosemessungen, die als Referenzmessungen dienten.

**c.** Glukoseprofil bei einer Typ-1-Diabetikerin (74 Jahre, BMI: 22 kg/m<sup>2</sup>, 52 Jahre), die erfolgreich eine Insulinpumpentherapie durchführt. Das spiegelt sich auch in der geringen Ausbildung von Folgeerkrankungen trotz langer Diabetesdauer wider. Der Glukoseverlauf ist geprägt von vielen Interventionen und ausgeprägten Schwankungen, die z. T. messtechnisch bedingt sind.

**d.** Glukoseprofil bei einer Typ-1-Diabetikerin (25 Jahre, 30 kg/m<sup>2</sup>, Diabetesdauer: vier Jahre). Der Glukoseverlauf zeigt deutliche Schwankungen bei häufigen Interventionen seitens der Patientin, die eine ausgeprägte Neigung zum „Naschen“ hat. Das Auftreten von leichten Hypoglykämien wird aus Angst vor einer Ketoazidose akzeptiert. Ein selbst gemessener Blutzuckerwert wurde offensichtlich falsch zu hoch gemessen, die Intervention der Patientin führte zu einer Hypoglykämie.

prädiabetischen Stoffwechsellagen gewonnen werden.

- Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten bei hypoglykämischen Zuständen, die nicht mit Diabetes verknüpft sind, z. B. bei Insulinomverdacht oder bei gastrointestinalen Erkrankungen, die mit einer Malabsorption von Kohlenhydraten einhergehen.

### Glukose-Monitoring-Systeme

In Deutschland/Europa sind zurzeit drei CGM-Systeme auf dem Markt (s. Kasten). Diese sind nur als sogenannte „Adjunktive“-Systeme zugelassen, d. h. die angezeigten Messwerte dürfen von den Patienten nicht für die Anpassung der Insulindosierung genutzt werden. Vermutlich werden sich die Patienten aber im Alltag nicht um diese Einschränkung kümmern. Wenn sie den vom CGM-System angezeigten Werten vertrauen, werden sie diese zur Grundlage für die Anpassung ihrer Insulintherapie machen.

### Nachteile der verfügbaren CGM

- Die Applikation der Sensoren ist eine mehr oder weniger invasive Prozedur.
- Die Nutzungsdauer ist begrenzt auf einige Tage.
- Es können Nebenwirkungen auftreten.
- Die Messqualität ist teilweise (insbesondere im hypoglykämischen Bereich) nicht befriedigend.
- Es besteht die Notwendigkeit von mehr oder weniger häufigen Nachkalibrationen.

Hier müssen auch die Kosten angesprochen werden. Zurzeit liegen diese bei mehreren Euro pro Tag. Geht man von den Preisen aus, die ohne Rabatte o. Ä. von den Herstellern angegeben werden, dann können diese sogar bis zu zehn Euro pro Tag betragen.

Mittelfristig werden die Kosten aber vermutlich in den Bereich absinken, der für die konventionelle kapilläre Blutglukosemessung aufgewendet werden muss. Längerfristig besteht die Hoffnung, dass die Kosten noch weiter

sinken. Eine Kostenübernahme durch die Kostenträger erfolgt bisher wohl nur in begründeten Einzelfällen. Leider fehlen noch die Ergebnisse von überzeugenden Studien, die einen klinisch relevanten Vorteil/Nutzen trotz der beachtlichen Kosten eindeutig belegen.

Wie beschrieben sind die CGM-Systeme nicht zur Dosisanpassung der Insulintherapie zugelassen, d. h. die Patienten sollen ihre Insulindosen nicht aufgrund der angezeigten Glukosewerte variieren. Im Einzelfall können beträchtliche Abweichungen zwischen kapillären Blutglukose- und den vom CGM-System angezeigten Werten auftreten. Die Patienten werden die Messergebnisse nutzen, um ihren Alltag möglichst sicher zu gestalten, nicht unbedingt um ihre Stoffwechselkontrolle zu optimieren.

### Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. rer. nat. Lutz Heinemann,  
 Profil Institut für Stoffwechselforschung,  
 Hellersbergstr. 9, D-41460 Neuss, E-Mail:  
 lutz.heinemann@profil-research.de

## Kontinuierliches Glukosemonitoring

### Welche Systeme sind auf dem Markt?

#### CGMS/Guardian REAL-Time

Das „Continuous Glukose Monitoring System (CGMS)“ war das Erste auf dem Markt und wird bisher am häufigsten verwendet. Eine zuverlässige Messung ist über drei Tage möglich, sofern mehrfach täglich mithilfe einer konventionellen Blutglukosemessung nachkalibriert wird. Die Messwerte werden im Gerät gespeichert und müssen auf einen Computer überspielt werden. Der Arzt kann dann die Daten mit dem Patienten besprechen (= retrospektive Datenanalyse).

Beim Guardian REAL-Time werden die Messwerte drahtlos über einen Transmitter an das System übertragen. Dies ermöglicht eine größere Flexibilität beim Tragen. Auch werden die Messwerte nach entsprechender Kalibrierung online angezeigt und bei Unter- oder Überschreiten von vorgegebenen Grenzwerten wird ein Alarm ausgelöst. Auf dem Display werden alle fünf Minuten ein neuer (Mittel-)Wert und eine Trendinformation angezeigt. Die von dem Sensor gemessenen Daten können von dem Transmitter auch direkt an

eine Insulinpumpe der gleichen Firma übermittelt werden. Die Daten werden auf dem Display der Pumpe dargestellt und können für Änderungen in der Insulintherapie genutzt werden ([www.medtronic-diabetes.de](http://www.medtronic-diabetes.de)).

#### Navigator – TheraSense

Der elektrochemische Sensor wird hier mithilfe einer Einstechhilfe (Inserter) am Arm platziert. Die Elektrode dringt 5 mm tief in die Haut ein. Neben der Glukoseoxidase für die spezifische Glukosemessung wird Osmium als Mediator für den Elektrodentransport bei der enzymatischen Reaktion verwendet. Der Patient kann die Nadelelektrode selbst in das subkutane Fettgewebe am Arm oder Bauch legen. Die Elektrode ist Teil eines kleinen Gerätes, das die Messergebnisse mittels Radiowellen an ein weiteres Gerät übermittelt. Dieses ist am Gürtel tragbar und hat ein Display, das die Messergebnisse als Zahl zusammen mit einer Trendinformation anzeigt.



Abb. 2 CGMS und Guardian REAL-Time.



Abb. 3 GlucoDay

Das in diesem CGM eingebaute Blutglukosemessgerät wird automatisch für die Kalibration genutzt. Die maximale Tragedauer beträgt fünf Tage. Es wird alle 60 Sekunden ein neuer Messwert angezeigt ([www.abbott-diabetes-care.de](http://www.abbott-diabetes-care.de)).

#### GlucoDay

Dieses Gerät basiert auf der Mikrodialyse-Technik. Der dünne Katheter wird relativ flach unter die Haut in das subkutane Fettgewebe geschoben. Es ermöglicht eine zuverlässige Glukoseregistrierung bis zu 48 h. Das Legen des Mikrodialysekatheters (üblicherweise im Periumbilikalbereich) ist schmerzfrei, erfordert aber eine gewisse Übung. Die aktuellen Messwerte können auf dem Display des Gerätes angezeigt und/oder am Ende der Beobachtungsperiode auf einen PC heruntergeladen werden ([www.menarini.com](http://www.menarini.com)).