Neue Technologien für Typ-1-Diabetiker

Kontinuierliche Blutzuckermessung und moderne Insulinpumpen

Bezüglich Insulintherapie stehen wir einem rasanten technischen Fortschritt gegenüber, und die moderne Technologie ermöglicht eine annähernd physiologische Insulintherapie. Dennoch sind unsere Patienten bei Weitem nicht perfekt eingestellt. Warum?

SARA BACHMANN UND URS ZUMSTEG

Seit Entdeckung des Insulins durch Banting und Best vor fast 100 Jahren hat die Diabetestherapie stetig Fortschritte gemacht. Mit der Entwicklung von sogenannten Designerinsulinen, den Insulinanaloga, stehen einerseits Insuline mit schneller, kurzer Wirkung und andererseits Basisinsuline mit gleichmässiger, lang anhaltender Wirkung zur Verfügung. Damit ist eine annähernd physiologische Insulintherapie möglich, denn der Patient hat bezüglich Ernährung komplette Flexibilität und kann zudem auf Hyperglykämien gezielt reagieren.

Noch etwas besser wird die Physiologie mittels Insulinpumpentherapie imitiert, weil hier die Basalrate für jede Stunde programmierbar ist. So kann beispielsweise einem Dawn-Phänomen entgegengewirkt oder auf körperliche Aktivität reagiert werden. Bereits 1974 wurde von Akureshi ein Prototyp entwickelt, auf dem Markt sind Insulinpumpen seit 1983. Wo stehen wir nun heute – bald 30 Jahre später?

Die Fortschritte der letzten Jahre betreffen erstens die Insulinpumpen, welche immer mehr können und den früheren Modellen um einiges überlegen sind, zweitens die Möglichkeit der kontinuierlichen Blutzuckermessung sowie Messgeräte, welche mit Insulinpumpen kommunizieren, und drittens das Datenmanagement. Das Ziel der neuesten Entwicklungen ist letztlich der geschlossene Regelkreis (closed loop), das heisst die automatische Steuerung der Insulinabgabe anhand der gemessenen Blutzuckerwerte. Und davon sind wir heute gar nicht mehr so weit entfernt.

Neue Insulinpumpen sind handlich und «schlau»

Insulinpumpen sind wie Mobiltelefone: Sie werden nicht nur kleiner und handlicher, jede neue Pumpe kann auch mehr als ihr Vorgänger. Die Pumpen sind in der Handhabung heutzutage äusserst benutzerfreundlich, und die Basalrate lässt sich in kleinsten Schritten programmieren. Dies ist besonders bei sehr niedrigem Insulinbedarf (< 10 E) relevant, um eine gleichmässige Insulinabgabe zu ermöglichen.

Ein grosser Vorteil im Vergleich zur Spritzentherapie ist, dass ein Mahlzeitenbolus je nach Zusammensetzung der Mahlzeit variiert werden kann. Werden Kohlenhydrate mit viel Fett kombiniert (z.B. Raclette, Pizza), steigt der Blutzucker sehr langsam an. Dann ist es nicht sinnvoll, wenn die Insulinwirkung des Bolus nach 15 Minuten einsetzt und nach 2 Stunden aufhört. Moderne Pumpen haben die Option eines «verzögerten Bolus», der über einige Stunden – die Dauer ist individuell wählbar – abgegeben wird, oder eines «Dual- oder Multi-wave-Bolus», das heisst, ein Teil wird schnell, der Rest verzögert abgegeben. Damit lässt sich der häufig beobachtete nächtliche Blutzuckeranstieg nach dem Konsum fetthaltiger Mahlzeiten verhindern.

Die heutigen Pumpen nehmen zudem dem Patienten das Rechnen ab und machen Vorschläge für Mahlzeiten- und Korrekturboli: Nach entsprechender Programmierung der tageszeitabhängigen Kohlenhydrat- und Korrekturfaktoren müssen nur aktueller Blutzucker und Menge der Kohlenhydrate eingegeben werden, und der Bolusrechner zeigt die empfohlene Insulindosis an. Dadurch werden Rechenfehler vermieden, und es wird konsequent korrigiert.

Merksätze

- Ziel der neuen Entwicklungen ist der geschlossene Regelkreis (closed loop), das heisst die automatische Steuerung der Insulingabe anhand der gemessenen Blutzuckerwerte.
- Die kontinuierliche Messung ist kein Ersatz für Blutzuckerkontrollen.
- Entgegen den Erwartungen brachten die neuen Technologien bis anhin kaum bessere HbA_{1c}-Werte oder weniger Hypoglykämien.
- Eine gute und vor allem kontinuierliche Patientenschulung ist unerlässlich.

Eine weitere nützliche Funktion ist die Möglichkeit, die Basalrate temporär abzusenken oder zu erhöhen. So kann die Insulindosis an körperliche Aktivität (Reduktion während und nach Sport) und den erhöhten Insulinbedarf bei Krankheit oder Menstruation angepasst werden. Wenn der Jugendliche also um 14 Uhr spontan entscheidet, Sport zu treiben, kann er dann die Basalrate zum Beispiel für vier Stunden auf 70 Prozent absenken, Dauer und Prozentsatz sind frei wählbar. Ist der Blutzucker dann zu hoch oder geht er wegen schlechten Wetters schon nach zwei Stunden nach Hause, kann die Basalrate auch vor Ablauf der vier Stunden wieder auf 100 Prozent gestellt oder auf beispielsweise 90 Prozent angepasst werden. Diese Möglichkeit hat ein Patient nicht, welcher morgens um 7 Uhr sein Basalinsulin gespritzt hat.
Alternativ kann für Ferien-, Menstruations- oder Sporttage auch ein separates Basalratenprofil einprogrammiert werden.
Zudem kann sich der Patient von der Pumpe mittels Alarm an Blutzuckermessungen oder Bolusabgabe erinnern lassen. Daneben hat die neueste Generation Insulinpumpen noch zahlreiche weitere Funktionen und Möglichkeiten, wie zum Beispiel Speicherfunktionen, Fernbedienung und die Kommunikation mit dem Messgerät oder kontinuierliche Messung.

Kontinuierliche Messung und automatische Pumpensteuerung

Die wohl interessanteste technische Errungenschaft betrifft die kontinuierliche Glukosemessung. 1999 brachte die Firma MiniMed das erste Gerät zur kontinuierlichen Glukosemessung, das CGMS (continous glucose monitoring system), auf den Markt. Dabei misst ein subkutan gelegter Sensor via Elektronenpotenziale den interstitiellen Glukosewert. Durch den unterschiedlichen Ort der Messung (Blut vs. Interstitium) ergibt sich eine Zeitverzögerung von zirka 15 Minuten im Vergleich zum Blutzucker. Dies ist vor allem bei raschem Blutzuckeranstieg oder -abfall relevant, in Phasen mit stabilem Blutzuckerspiegel sind die Werte praktisch identisch.
Um die gemessenen Spannungen in Glukosewerte umzurechnen, benötigt das Gerät zur Kalibrierung zirka vier Blutzuckerwerte pro Tag, welche vom Benutzer manuell eingegeben werden müssen. Der Glukosewert wird alle 10 Sekunden gemittelt und alle 5 Minuten als Durchschnittswert angezeigt. Beim ersten Modell waren Sensor und Gerät noch per Kabel verbunden, der Patient war also «verkabelt». Ausserdem waren die gemessenen Werte nicht sichtbar, sondern konnten erst retrospektiv nach einem Download beurteilt werden. Das neueste «Real-time»-Modell funktioniert kabellos, was den Komfort, aber auch die Qualität der Datenübertragung erhöht, und die Werte sind jederzeit aktuell abzulesen, das heisst, der Benutzer kann auf die Werte auch reagieren.
Im Vergleich zu den Einzel-Blutzuckerkontrollen des Patienten liefert eine solche kontinuierliche Aufzeichnung eine Vielzahl an Mehrinformationen für die Überprüfung und Anpassung der Insulintherapie: So können unerkannte Hyperglykämien, insbesondere postprandiale Spitzen, aufgedeckt und ebenso natürlich unerkannte Hypoglykämien dokumentiert werden. Zudem lässt sich so der nächtliche Blutzuckerverlauf optimal beurteilen. Werden entsprechende Alarme für Hyperglykämie und Hypoglykämie oder die Trends «steigend» und «sinkend» programmiert, kann der Patient darauf sofort reagieren. Damit halten Hyperglykämien nicht lange an, und Hypoglykämien können zum Beispiel bei Kleinkindern oder bei Patienten mit gestörter Hypoglykämiewahrnehmung reduziert werden.
Trägt ein Patient auch eine Insulinpumpe der gleichen Firma, werden die Glukosewerte direkt auf der Pumpe angezeigt, und bei Benützung eines Bolusrechners macht die Pumpe auf dieser Grundlage einen Bolusvorschlag. Noch weiter geht die VEO™-Pumpe von Medtronic, die eine automatische Hypoabschaltung (low glucose suspend) bietet: Wenn der Sensor einen Glukosewert unter der einprogrammierten Hypoglykämielimite anzeigt, wird ein Alarm abgegeben und die Insulinzufuhr automatisch für zwei Stunden unterbrochen. Zudem erscheint auf dem Pumpendisplay: «Ich habe Diabetes. Bitte rufen Sie den Rettungsdienst.» Wenn der Benutzer auf den Alarm reagiert, kann er natürlich die Basalratenabgabe jederzeit, also auch vor Ablauf der zwei Stunden, manuell wieder starten. Diese Funktion stellt den ersten Schritt in Richtung geschlossenen Regelkreis dar: Erstmals macht eine Pumpe aufgrund der vom Sensor registrierten Glukosewerte nicht zur einen Therapievorschlag, sondern reagiert «autonom» mit einer Änderung, hier einem Stopp der Insulinabgabe. Das ist ein revolutionärer Schritt, insbesondere da die Hypoglykämie die häufigste und gefürchtetste Nebenwirkung der Insulintherapie darstellt. Vor allem viele jugendliche Diabetiker stellen ihren Blutzucker aus Angst vor Hypoglykämien zu hoch ein und nehmen damit eine schlechte Langzeitkontrolle in Kauf. Alarme bei sinkendem Blutzucker und bei Hypoglykämie sowie die automatische Hypoabschaltung können hier dem Jugendlichen mehr Sicherheit geben und ermöglichen damit eine normnahere Blutzuckereinstellung. Andere Kandidaten, die von der automatischen Hypoabschaltung profitieren können, sind Patienten mit häufigen schweren Hypoglykämien, Kleinkinder und Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen.

Bessere HbA_{1c}-Werte durch moderne Technik?

Die Erwartungen an die neue Pumpen- und Messtechnologie waren sehr hoch. Durch die Fülle an zusätzlichen Informationen schien das Ziel eines normnahen HbA_{1c}-Werts unter Vermeidung von Hypoglykämien erreichbar. Doch wurden diese Erwartungen erfüllt?
Inzwischen gibt es einige randomisierte kontrollierte Studien, die dieser Frage nachgehen. Die Datenlage ist etwas kontrovers, aber generell eher enttäuschend. Es gibt nur wenige Studien, welche durch den Einsatz der kontinuierlichen Messung eine Verbesserung des HbA_{1c} fanden. Die Mehrzahl der Untersuchungen konnte keine signifikante HbA_{1c}-Reduktion zeigen. Dies ist auch das Fazit von zwei kleineren Metaanalysen (1, 2). Eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung fand sich eher bei Erwachsenen als in der pädiatrischen Altersgruppe. Damit sich ein Effekt zeigte, musste die kontinuierliche Messung täglich über mehrere Wochen angewendet werden. Einerseits

schienen diejenigen Patienten zu profitieren, welche klar instruiert wurden, wie sie auf die angezeigten Blutzuckerwerte reagieren sollten, andererseits fand man in einer anderen Studie die deutlichste Abnahme des HbA_{1c} bei Patienten mit zuvor schlechter Stoffwechselkontrolle, das heisst einem HbA_{1c} > 8,2 Prozent. Wichtige Faktoren, die über den Erfolg einer kontinuierlichen Messung entscheiden, scheinen die Motivation des Patienten und sein psychosoziales Umfeld zu sein: Eine Studie fand eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung nur in der Patientengruppe mit rationalen Copingstrategien, bei Patienten, welche die Daten restrospektiv analysierten und bei Einbezug des sozialen Umfelds (Familie, Freunde) (3).

Es gibt zwei Studien (4, 5) mit erstaunlich gutem Erfolg, das heisst einer HbA_{1c}-Reduktion von > 1 Prozent. Interessanterweise erfolgte dort zuerst ein Testlauf: Die Patienten trugen alle zuerst drei Tage lang einen Sensor mit verblindeten Daten. Nur diejenigen, welche den Sensor gut akzeptierten, wurden dann in die Studie aufgenommen.

Reduktion von Hypoglykämien bleibt unbefriedigend

Auch bezüglich der Reduktion von Hypoglykämien sind die Resultate ernüchternd: Keine einzige Studie konnte eine Reduktion schwerer Hypoglykämien zeigen! Mehrere Gründe scheinen für dieses erstaunliche Resultat verantwortlich zu sein: Vor allem von Jugendlichen werden die Hypoglykämiealarme offenbar nicht wahrgenommen, oder der Sensor wurde in kritischen Situationen, zum Bespiel bei intensiven sportlichen Aktivitäten, gar nicht getragen. Ein weiterer Grund liegt in der Technik der interstitiellen Glukosemessung: Vor allem im niedrigen Bereich wird die Messung ungenauer, und durch die unterschiedlichen Messorte entsteht eine zeitliche Verzögerung, das heisst, der Hypoalarm kommt eigentlich zu spät.

Nachteile und Grenzen der kontinuierlichen Glukosemessung

Es entspricht auch unserer Erfahrung, dass die Akzeptanz unterschiedlich ist, und sich gewisse Patienten durch den Sensor stark gestört fühlen.

Die kontinuierliche Messung ist kein Ersatz für Blutzuckerkontrollen, sondern liefert dazu ergänzende Informationen. Die Werte der kontinuierlichen Messung (CGMS) sind nicht immer identisch mit dem aktuellen Blutzucker: Durch die unterschiedlichen Messorte (Blut, Interstitium) steigt der Wert nach einer Mahlzeit im Interstitium später an als im Blut, und durch diese zeitliche Verzögerung kommt es zu Differenzen bei raschen Blutzuckeränderungen. Die Patienten werden demnach instruiert, nur auf blutig gemessene Werte beispielsweise mit einem Korrekturbolus zu reagieren. Deshalb und auch wegen der nötigen Kalibrierung entbindet eine CGMS den Patienten nicht von den klassischen Blutzuckerkontrollen. Die kontinuierliche Messung ersetzt auch nicht die Auseinandersetzung des Patienten mit seinem Diabetes. Für eine sinnvolle Auswertung der Daten brauchen wir Informationen über Aktivität, konsumierte Kohlenhydrate und Insulindosis. Wenn der Patient dazu keine Angaben machen kann, hilft eine kontinuierliche Messung bei unklaren Blutzuckerverläufen oft nicht viel weiter.

Kommunikation und Datenmanagement

Nicht nur das kontinuierliche Messystem, auch «gewöhnliche» Blutzuckermessgeräte können mit einer Insulinpumpe kommunizieren. Via Bluetooth werden die gemessenen Blutzuckerwerte direkt auf die Pumpe übertragen. Bei Benützung eines Bolusrechners macht die Pumpe dann einen Bolusvorschlag.

Mit entsprechender Software können heutzutage von fast allen Blutzuckermessgeräten die gemessenen Werte heruntergeladen und grafisch dargestellt werden. Dadurch lassen sich Trends im Blutzuckerprofil recht gut erkennen und Dosisanpassungen vornehmen. Neben der Beurteilung durch den Arzt helfen die Downloads natürlich hautpsächlich dem Patienten in der Auseinandersetzung mit seinen Blutzuckerprofilen und sind ein didaktisch hilfreiches Mittel in der Arzt-Patient-Kommunikation.

Auch sämtliche in der Pumpe gespeicherten Daten lassen sich downloaden, wie aktuelle Basalrate, andere Basalratenprofile, alle abgegebenen Boli, Tagesgesamtmengen, Einsatz temporärer Basalraten und Blutzuckerwerte. So kann zum Beispiel überprüft werden, wie viele Boli pro Tag abgegeben und ob Hyperglykämien konsequent korrigiert werden.

Es besteht auch die Möglichkeit, dass der Patient dem Arzt die Daten bereits am Tag vor der Konsultation schickt. So kann sich der Arzt schon im Vorfeld ein Bild machen und Probleme dann gezielt ansprechen.

Ausblick

Mit der Zusammenschaltung von kontinuierlicher Glukosemessung und Insulinabgabe per Pumpe sind wir von einer automatischen Insulintherapie, also dem geschlossenen Regelkreis, nicht mehr weit entfernt. Es wurden bereits Geräte entwickelt und getestet, welche diese Verbindung zwischen Glukosewert und Insulindosis übernehmen und die Insulinabgabe steuern. Die Resultate stimmen optimistisch: Recht gut einstellen lässt sich die Insulinabgabe in der Nacht, insgesamt sind die Blutzuckerexkursionen mit einem Closed-loop-System geringer als bei der manuell gesteuerten Insulintherapie. Hypoglykämien können ebenfalls reduziert werden, hier gibt es auch Systeme, welche Insulin- und Glukagonabgabe kombinieren. Was sich noch nicht optimal kontrollieren lässt, ist die Abdeckung von Mahlzeiten beziehungsweise postprandiale Blutzuckerspitzen. Hybridsysteme, bei welchen der Patient weiterhin manuell einen Mahlzeitenbolus abgibt, zeigen diesbezüglich bessere Erfolge. Die Forschung in dieser Richtung läuft auf Hochtouren, und wir dürfen gespannt sein, was in den nächsten Jahren auf uns zukommt.

Schlussfolgerungen

Bezüglich Insulintherapie stehen wir einem rasanten technischen Fortschritt gegenüber, und die moderne Technologie

ermöglicht eine annähernd physiologische Insulintherapie. Dennoch sind unsere Patienten bei Weitem nicht perfekt eingestellt. Warum?

Die Verfügbarkeit technischer Hilfsmittel bedeutet eben nicht, dass jeder Patient diese benützen will und kann. Wer kennt und vor allem nutzt schon alle Funktionen seines Mobiltelefons? Einerseits profitieren von den technischen Möglichkeiten vor allem diejenigen, welche dazu motiviert sind und sich darauf einlassen, andererseits ersetzt keine noch so schöne grafische Darstellung die Auseinandersetzung mit der Krankheit.

Einige Patienten sind von der Vielzahl an Funktionen ihrer Insulinpumpe sicher überfordert. Hier ist es unsere Aufgabe zu erkennen, wozu der Patient fähig und bereit ist. Zudem sind wir es, welche die Patienten motivieren müssen, mit den modernen Hilfsmitteln auch zu arbeiten. Dies erfordert aber eine gute und vor allem kontinuierliche Schulung. Auch nach einer initial ausführlichen Instruktion erleben wir es oft, dass der Patient vor dem Skilager doch nicht mehr weiss, wie er eine andere Basalrate einprogrammiert oder mit einer temporären Basalrate arbeitet. Damit wir als Diabetesteam unsere Patienten dabei anleiten können, müssen wir natürlich selbst diese Funktionen kennen und mit den neuesten Entwicklungen up to date sein. So haben die neuen Hilfsmittel das Anforderungsprofil an uns Ärzte und Diabetesberater verändert: Wir müssen nicht mehr nur über Insulinwirkprofile und die Korrektur von Hypoglykämien und Ketoazidosen Bescheid wissen, sondern immer wieder neue Geräte und ihre Anwendungen beherrschen – eine spannende und stetige Herausforderung! ■

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Sara Bachmann
Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
Römergasse 8, 4005 Basel
E-Mail: sara.bachmann@ukbb.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur:

1. Golicki DT, Golicka D et al.: Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systemativ review and meta-analysis. Diabetologia 2008; 51: 233–240.
2. Chetty VT, Almulla A et al.: The effect of continuous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c levels in Type 1 diabetic patients: a systematic review. Diabetes Res Clin Pract 2008; 81 (1): 79–87.
3. Ritholz MD, Atakov-Castillo A et al.: Psychosocial factors associated with use of continuous glucose monitoring. Diabetes Med 2010; 27 (9): 1060–1065.
4. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1464–1476.
5. Hermanides J, Nørgaard K et al. : Sensor augmented pump therapy substantially lowers HbA_{1c}. Diabetologia 2009: 52: S43.

Informationen über Closed-loop-Systeme:
Advanced Technologies and Treatments for Diabetes. Yearbook 2009. International Journal of Clinical Practice 2010. Volume 64, Suppl. 166.