



Zentraleuropäische Diabetesgesellschaft
Central European Diabetes Association

Föderation der Internationalen Donau-Symposia über Diabetes mellitus
Federation of International Danube-Symposia on Diabetes mellitus

Technologie bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Ersetzt das künstliche Pankreas das traditionelle Basis-Bolus-System?

R. Lehmann¹

Der erste Teil dieser Beschreibung wurde vom Autor in der Schweizerischen Ärztezeitung 2017 publiziert (SÄZ 2017; 98 (40): 1278–1279) und durch neuere Erkenntnisse ergänzt.

Die neusten Entwicklungen bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 im Bereich von Glukosesensoren und Insulinpumpen werden kurzfristig zu einer Verteuerung der Therapie führen. Im Gegenzug wird sich jedoch auch die Lebensqualität der Patienten deutlich erhöhen und die langfristig gute Einstellung des Blutzuckers und das Vermeiden von Folgekomplikationen wird zu wesentlichen Einsparungen im Gesundheitswesen führen.

Fortschritte der Diabetestherapie im Leben eines 82-jährigen Patienten

Wie sehr sich die Behandelbarkeit und Handhabbarkeit dieser Erkrankung verbessert hat, lässt sich gut an einem rüstigen 82-jährigen Patienten aufzeigen, der seit seinem 7. Lebensmonat einen Diabetes mellitus Typ 1 hat. Als er im Jahr 1937, 16 Jahre nach der Entdeckung des Insulins und 14 Jahre nach der Insulin-Markteinführung, geboren wurde, existierte nur kurzwirksames Insulin, welches 3- bis 4-mal pro Tag mit einer Glaskolbenspritze injiziert werden musste, deren

Stahlkanüle in Alkohol desinfiziert und bei Bedarf mit einer Metallfeile nachgeschliffen wurde. Zur Zuckerbestimmung wurde der Urin mit dem Benedict-Test auf einem Bunsenbrenner aufgekocht, erst 1941 brauchte es durch den Clinitest nur noch wenige Tropfen Urin, Wasser und eine Tablette. Auf die Blutzuckermessung musste dieser Patient über 30 Jahre lang warten. Der Hämoglukosetest gewann in den 1970er-Jahren langsam an Bedeutung. Die ersten digitalen Blutzuckermessgeräte kamen 1980 auf den Markt. Auch in der Insulinentwicklung hat dieser Patient vieles miterlebt: von der Einführung eines langwirksamen Basalinsulins 1946 (Insulatard) bis hin zu den gentechnologisch hergestellten Human- und dann Analoginsulinen.

Kontinuierliche Glukosemessung vermeidet Unterzuckerung

Nach einer schweren Unterzuckerung, an der er fast gestorben wäre, wünschte er sich ein System zur „kontinuierlichen Blutzuckermessung“, das ihn vor Unterzuckerungen warnt. Kontinuierliche Glukosemesssysteme (CGM-Systeme) sind seit 1999 und Insulinpumpen seit 1976 in der Diabetestherapie im Einsatz. Dieser Patient entschied sich für ein Real-Time-CGM-System (rtCGM-System), welches neben der Warnfunktion auch seine Kontaktpersonen via Smartphone alarmiert. Er erhielt eine individuell angepasste Anwendungsschulung durch

das Diabetesteam und lernte die Werte des Systems (absolute Glukosewerte und Trendinformationen) zu verstehen und geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Junge Frau mit einem neu entdeckten Diabetes mellitus Typ 1

Während eines Auslandsaufenthalts wurde bei einer 21-jährigen Patientin ein Diabetes diagnostiziert und mit einem langwirksamen Insulin vor dem Schlafen und einem kurzwirksamen Insulin vor den Mahlzeiten therapiert (Basis-Bolus-System). Die Behandlung könnte im Vergleich zu 1937 unterschiedlicher nicht sein. Das Erlernen der Basis-Elemente wie Injektionstechnik und v. a. das Erkennen und Schätzen von Kohlenhydraten blieb zwar gleich, aber die heutige Verwendung von ultra-kurzwirksamem Analoginsulin und ultra-langwirksamem Basisinsulin erlaubt ein viel besseres Insulin- und Glukoseprofil. Die Patientin erhielt gleich in der ersten Sprechstunde das neue System der Flash-Glukose-Messung (FGM; FreeStyle Libre), auch als intermittent-scanning CGM (iscCGM) bezeichnet. Dieses System wird mit einem kleinen Stich subkutan platziert und mit einem integrierten Kleber auf der Haut befestigt. Nach einer Stunde kann die Patientin den Zuckerverwert im Gewebe über eine Zeitdauer von 14 Tagen beliebig oft ablesen. So kann sie nach jeder Mahlzeit einfach erkennen, ob die Balance zwischen Insulin

¹) Universitätsspital Zürich

und Kohlenhydraten gestimmt hat oder ob etwas geändert werden muss. Sie ist auch befreit davon, sich 4- bis 6-mal pro Tag in den Finger stechen zu müssen, um den Blutzucker zu messen. Die meisten Patienten lesen mit diesem neuen System den Zuckerwert ca. 10- bis 16-mal pro Tag ab und die Graphik zeigt den Verlauf der letzten 8 Stunden an.

Nicht zuletzt auch, weil diese einfachen iscCGM-Systeme in der ersten Generation nicht vor einer Unterzuckerung warnen, was v. a. in der Nacht wichtig wäre, stellte sich bei dieser jungen Patientin früher oder später die Frage, ob nicht die Kombination eines Glukosesensors mit einer Insulinpumpe die Glukosestoffwechseleinstellung noch zusätzlich verbessern würde.

Bei einer solchen sensorunterstützten Insulinpumpe kommuniziert der Sensor direkt mit der Pumpe, wobei Letztere die Insulinzufuhr bereits vor dem Auftreten einer Unterzuckerung unterbrechen kann. Steigt der Glukosespiegel wieder an, wird die Insulinabgabe wiederaufgenommen.

Wird die iscCGM-Messung oder die rtCGM-Messung die Blutzuckerselbstmessung ersetzen und wann kommt das künstliche Pankreas?

Diese Fragestellung war das Thema eines Vortrags bei Symposien der Zentraleuropäischen Diabetesgesellschaft in Belgien im Dezember 2018 und der Europäischen Pankreas- und Inseltransplantations-Gesellschaft (EPITA/AIDPIT) im Januar 2019 in Igls.

Bei der kontinuierlichen Glukosemessung werden bis zu 1440 Messungen pro Tag durchgeführt, bei der Blutzuckerselbstmessung mit Blutzuckermessgeräten ca. 3 bis 6 pro Tag. Dies entspricht einem etwa 200- bis 500-fach höheren Informationsgehalt, was

dem Unterschied einer Fotografie mit einem entsprechenden Filmabschnitt entspricht. Deshalb erkennen die Patienten sofort den Glukoseverlauf und ziehen Rückschlüsse auf ihr Verhalten respektive auf die vorhergehende Mahlzeit. Zusätzlich wird die Sicherheit erhöht, weil der Patient vor einer sich entwickelnden Hypoglykämie gewarnt werden kann. Welches System soll nun für welchen Patienten verwendet werden? Die meisten Sensoren bestehen aus einem kleinen Metallfaden, welcher mit einer Nadel in die Haut subkutan eingeführt wird und über einen Transmitter die Glukosedaten an ein Lesegerät, ein Smartphone oder eine Insulinpumpe übermittelt. Es gibt auch bereits einen Sensor, welcher für 6 Monate unter die Haut implantiert wird und die Daten über einen Transmitter an ein Lesegerät/ Smartphone übermittelt. Was sind die Unterschiede dieser Sensoren?

Das einfachste System mit der kleinsten Batterie ist das FreeStyle Libre oder neu das FreeStyle Libre 2 des Herstellers Abbott. Daten müssen über ein Lesegerät/ Smartphone abgerufen werden und zeigen den aktuellen Glukosewert respektive den Glukoseverlauf der letzten 8 Stunden. Dieses System konnte in der ersten Generation die Patienten nicht vor einer bevorstehenden Hypoglykämie warnen, hat aber eine Tragedauer von 14 Tagen; das FreeStyle Libre 2 bietet die Option, bei zu hohen oder zu niedrigen Glukosewerten zu warnen. Das FreeStyle-Libre-System ist in beiden Generationen in der Fabrik vorkalibriert und kann nicht kalibriert werden. Es ist bisher das einzige iscCGM-System.

Die Sensoren zur kontinuierlichen Glukosemessung von den Herstellern Dexcom und Medtronic, welche auch subkutan gesetzt werden, sind Dexcom G4® bis G6®, Enlite™ und Guardian™ Sensor 3. Die Funktionsdauer beträgt 10 respektive 6 bzw. 7 Tage. Das Dexcom-System kann, aber muss nicht mit Blutzuckermessungen

kalibriert werden, was bei den Medtronic-Systemen notwendig ist.

Der Sensor des Eversense-XL-Systems vom Hersteller Senseonics muss durch einen kleinen kutanen Schnitt implantiert werden und kann über 6 Monate getragen werden. Der Transmitter muss aber täglich geladen, kalibriert und mit einem neuen Pflaster befestigt werden. Von allen vier erhältlichen Systemen benötigt es den größten Transmitter. Er hat bisher die kleinste Verbreitung unter allen Patienten mit Diabetes.

Gibt es Indikationen für bestimmte Sensortypen?

Wenn keine Warnung vor Hypoglykämien notwendig ist, ist der FreeStyle Libre der Sensor der Wahl. Dies gilt v. a. für Patienten mit Typ-2-Diabetes und Patienten mit einem Typ-1-Diabetes, welche noch eine Insulinsekretion aufweisen (kurze Diabetesdauer oder Status nach Inseltransplantation). Wenn eine Hypoglykämiewarnung notwendig ist (bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und einer langen Krankheitsdauer), kommen die Systeme von Dexcom, Medtronic oder das implantierbare Eversense-System in Frage. Wenn aber eine Hypoglykämiewarnung und ein automatischer Stopp der Insulinzufuhr gewünscht werden, was bei wiederholten schweren Hypoglykämien oder einer Unfähigkeit, Hypoglykämien zu erkennen, der Fall sein kann, kommt eigentlich nur eine sensorunterstützte Insulinpumpentherapie in Frage (MiniMed 640G oder neu MiniMed 670G von Medtronic). Aus genannten Gründen ist es klar, dass für jedes dieser Systeme eine Indikation besteht. Ein evidenzbasiertes Therapieschema für schwere Hypoglykämien wurde 2015 publiziert, wobei die letzte Stufe des Vorgehens, wenn auch eine sensorunterstützte Insulinpumpentherapie nicht zum Ziel führt, die Insel- oder Pankreastransplantation ist (Choudhary 2015).

Was hat sich in der neusten Zeit bei der Beurteilung der Glukosewerte verändert?

Bisher war der beste Parameter, um die Blutzuckereinstellung zu kontrollieren,

HbA _{1c} (%)	mittlerer Blutzucker (mmol/l)	mittlerer Blutzucker (mg/dl)	Zeit im Zielbereich (%) (3,9–10,0 mmol/l, 70–180 mg/dl)
6	7,0	126	75
7	8,6	155	60
8	10,2	184	50
9	11,8	212	40

Tab. 1: Zusammenhang zwischen HbA_{1c}, mittlerem Blutzucker und Zeit im Zielbereich.

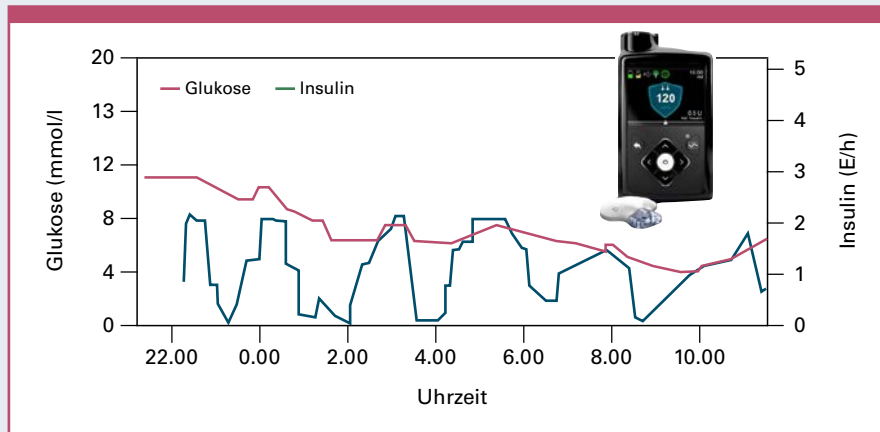


Abb. 1: Bei der MiniMed 670G passt sich im Auto-Modus die Basalrate automatisch an die Glukosewerte an.

die Messung des HbA_{1c} . Da das HbA_{1c} aber nur den mittleren Blutzuckerwert über ca. 3 Monate widerspiegelt, kann ein gutes HbA_{1c} mit großen Blutzuckerschwankungen und vielen Hypoglykämien oder durch einen regelmäßigen Blutzuckerlauf mit relativ geringen Schwankungen erreicht werden. Um dieses Defizit auszugleichen, wurde vor einigen Jahren der Begriff „Glukosewerte innerhalb des Zielbereichs“ festgelegt. Dieser Zielbereich wird heutzutage international auf 3,9 bis 10,0 mmol/l (70 bis 180 mg/dl) definiert. Personen ohne Diabetes haben 97,5 % ihrer Glukosewerte innerhalb dieses Bereichs und nur 2,5 % unterhalb von 3,9 mmol/l (70 mg/dl). Daneben wird festgehalten, wie viel Prozent der Werte ober- und unterhalb dieses Zielbereichs liegen. Tabelle 1 gibt ungefähr die Beziehung von HbA_{1c} , mittleren Glukosewerten und Werten im Zielbereich an.

Um ein HbA_{1c} -Ziel von 7,0 % zu erreichen, braucht es im Allgemeinen 8 bis 10 Blutzuckermessungen pro Tag, ein HbA_{1c} -Ziel von 8 % lässt sich mit 4 bis 5 Blutzuckermessungen pro Tag erreichen. Deshalb gilt eigentlich für die meisten Patienten mit einem länger bestehenden Typ-1-Diabetes, dass eine kontinuierliche Glukosemessung (rtCGM oder iscCGM) die Messmethode der Wahl ist.

Der Weg zum künstlichen Pankreas

Was ist ein künstliches Pankreas? Es ist die Kombination von Glukosesen-

sor mit einer Insulinpumpe und einem Computer, welcher über eine intelligente Software die Insulinausschüttung steuert (Kowalski 2015). Die neueste Version dieser sensorunterstützten Insulinpumpe ist die MiniMed 670G, welche in vielen Ländern Europas seit Ende 2018 auf dem Markt ist. Sie verhindert nicht nur weitgehend Unterzuckerungen, sondern korrigiert auch hohe Glukosewerte automatisch. Dieses sensorunterstützte Insulinpumpensystem funktioniert damit wie eine halbautomatische künstliche Bauchspeicheldrüse, halbautomatisch deshalb, weil immer noch die korrekte Kohlenhydratmenge einer bestimmten Mahlzeit korrekt geschätzt werden muss. Nach Eingabe der Kohlenhydratmenge wird die benötigte Insulinmenge aufgrund eines Computeralgorithmus, welcher sich der jeweiligen Insulinsensitivität anpasst, berechnet.

Dieses neue System hat im Auto-Modus keine voreingestellte Basalrate mehr, sondern es wird aufgrund der Sensorglukosewerte die Basalabgabe alle 5 Minuten durch einen Mikrobolus gesteuert (Abbildung 1). Der Glukosezielbereich liegt bei 6,7 mmol/l (120 mg/dl). Bei geplanter sportlicher Aktivität kann dieser vorübergehend auf 8,3 mmol/l (150 mg/dl) erhöht werden, um eine zusätzliche Sicherheit vor Hypoglykämien zu erreichen. Diese Zielwerterhöhung sollte aber 1 bis 2 Stunden vor der geplanten körperlichen Aktivität aktiviert werden. Real-World-Daten von einigen Hundert Patienten (Erwachsene und Adoleszente) in den USA zeigen, dass die Zeit im Zielbereich (3,9–10,0 mmol/l, 70–180 mg/dl)

in 73 % der Fälle erzielt wurde und nur 0,4 % der Werte im hypoglykämischen Bereich von $< 2,8$ mmol/l (< 50 mg/dl) und 24 % der Werte über 10,0 mmol/l (180 mg/dl) lagen.

In diesen Studien sieht man auch, dass die Basalrate über Nacht sehr stark variiert und dass 20 % der Zeit die Pumpe kein Insulin sezerniert und 32 % der Zeit die maximale Basalrate verwendet wird.

Eines der technologischen Ziele in der Diabetestherapie – die Entwicklung einer künstlichen Bauchspeicheldrüse, die Insulinabgabe und Glukosekontrolle automatisch und selbstständig steuern kann – scheint in Anbetracht dieser Fortschritte nicht mehr allzu weit entfernt zu sein. Es bleibt festzuhalten, dass viele Faktoren die Glukosevariabilität erklären und dass es schwierig ist, die definierten Ziele ohne automatisches System zu erreichen. Es bleibt außerdem festzuhalten, dass kein anderes heute verfügbares System bei einem HbA_{1c} von 7,0 % den Zielbereich von 3,9 bis 10,0 mmol/l in 70 bis 75 % der Fälle erreichen und die Zeit in einer Hypoglykämie unterhalb von 2 % halten kann. Dazu kommt, dass dieses halbautomatische System im Allgemeinen weniger Arbeit für die Patienten bedeutet.

Ersparnisse trotz initial höherer Kosten zu erwarten

Der Gebrauch von digitalen Hilfsmitteln verbessert nicht nur die Lebensqualität dieser chronisch kranken Menschen und vereinfacht ihre Glukoseeinstellung, er verteuert auch die aktuelle Therapie. Darum werden CGM-Systeme nur unter der Voraussetzung vergütet, dass die Glukosekontrolle durch Verwendung einer kontinuierlichen Glukosemessung eine Verbesserung zeigt. Da diese Systeme relativ neu sind, gibt es noch keine großen prospektiven Studien zu ihrer Wirtschaftlichkeit. Dennoch weiß man, dass das Vermeiden von Unterzuckerungen und von hohen Glukosewerten zu einer wesentlichen Reduktion von Hospitalisationen und Komplikationen führt. Die Ersparnisse dürften die initial höheren Kosten kompensieren, ganz abgesehen davon, dass die Lebensqualität der Betroffenen und ihre Produktivität

im Berufsleben deutlich gesteigert werden dürften.

Zusammenfassung

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit Typ-1-Diabetes haben sich seit der Entdeckung des Insulins im Jahr 1921, aber auch in der jüngsten Vergangenheit deutlich verbessert. Neue Systeme der Glukosemessung und Insulinabgabe erlauben ein kaum belastendes, ständiges Monitoring des Zuckerwerts und eine optimal abgestimmte Insulingabe. Das neuste System einer halbautomatischen sensorunterstützten Pumpentherapie bereitet den Weg zum künstlichen Pankreas mit einer überdurchschnittlich guten Glukoseeinstellung und Glukosewerten, welche zu drei Viertel der Zeit im Zielbereich liegen. Dies wirkt sich nicht nur auf Alltag und Lebensqualität der Patienten positiv aus, sondern beeinträchtigende und kostspielige Folgeerkrankungen, Notfälle und Komplikationen werden dadurch verhindert und die Kosten der Therapie verringert. Mit anderen Worten: Es ist Zeit, die Therapie des Typ-1-Diabetes trotz initial höherer Kosten zu überdenken.

Literatur

1. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantghem MC, Maffi P, Kay TW, Keymeulen B, Inagaki N, Saudek F, Lehmann R, Hering BJ: Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* 2015; 38: 1016-1029
2. Kowalski A: Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes Care* 2015; 38: 1036-1043



*Prof. Dr. Roger Lehmann
Leiter der Diabetologie und des
Inseltransplantationsprogrammes
am Universitätsspital Zürich
8091 Zürich, Schweiz*