Die sensorunterstützte Therapie auf dem Weg zum Closed-loop

Stand der Forschung

Torben Biester, Olga Kordonouri, Thomas Danne
Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus, Hannover

Der Einsatz von Glukosesensoren in der Diabetestherapie wird in Fachkreisen als etabliertes Mittel zur Ergänzung einer ICT oder CSII angesehen. Ziel ist es, den Patienten Informationen über ihren Blutzuckerverlauf über den Einzelmesswert hinaus zur Verfügung zu stellen. Dies betrifft sowohl bereits geschehene wie auch zu erwartende Blutzuckerverläufe. Weiterhin können Warnfunktionen rechtzeitig über zu hohe oder zu niedrige Werte informieren. Problematisch ist aktuell die nicht regelhafte Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung: ausführliche und gut begründete Gutachten sind für jeden einzelnen Patienten nötig. Der Traum einer künstlichen Bauchspeicheldrüse ist noch in weiter Ferne, doch Forschungen mit „Closed loop"-Systemen zeigen aktuell gute Fortschritte auf dem Weg dorthin.

Die Selbstmessung des Blutzuckers stellt eine Säule der Therapie in der Behandlung des Diabetes mellitus dar. Die vom Patienten mit einem Blutzuckermessgerät durchgeführte Messung ist hierbei eine punktuelle Momentaufnahme: der gemessene Wert in genau diesem Moment. Ein erfahrener Patient kann diesen Wert interpretieren, und weiß oftmals um die Ursache hoher oder niedriger Werte.

Der genaue Verlauf des Blutzuckerspiegels zwischen der letzten und der aktuellen Messung kann allerdings nur erahnt werden. Hier bietet ein kontinuierliches Glukosemesssystem eine deutliche Erweiterung des vorhandenen Wissens an. Stellt man sich einen Ball auf einem Foto vor, so ist aus dem Foto nicht ersichtlich, ob der Ball fällt oder gerade geworfen wird. Ebenso kann aus einem Blutzuckerwert alleine nicht auf die Werte zuvor geschlossen werden. In diesem Zusammenhang kann die Sensormessung wie ein Film gesehen werden, der wie die Bewegung des Balls die Kurve des Glukoseverlaufs zeigt.

Weiterhin gibt ein Sensor dem Anwender Informationen über den zu erwartenden Blutzuckerverlauf, sodass darauf frühzeitig reagiert werden kann, um extreme Stoffwechsellagen zu vermeiden [1].

Tab. 1 Übersicht der in Deutschland gebräuchlichen Echtzeitsysteme.

	Guardian® REAL-Time	Paradigm® REAL-Time/VEO-Insulinpumpe	DexCom G4®	FreeStyle® Navigator
Sensor Größe	23 Gauge (= 0,6 mm)	23 Gauge (= 0,6 mm)	25 Gauge (= 0,5 mm)	22 Gauge (= 0,7 mm)
Sensor Länge	8,75 mm	8,75 mm	12,7 mm	6 mm
Einführwinkel	90 Grad	90 Grad	45 Grad	90 Grad
Max. Messdauer	6 Tage	6 Tage	7 Tage	5 Tage
Zeit zwischen Legen und Anzeige	2 Stunden	2 Stunden	2 Stunden	1 Stunde
Kalibration	2, 8, dann alle 12 h	2, 8, dann alle 12 h	2x initial, dann alle 12 h	1, 2, 10, 24, 72 h
Neue Werte	alle 5 Minuten	alle 5 Minuten	alle 5 Minuten	jede Minute
Display Optionen	3, 6, 12, 24 h	3, 6, 12, 24 h	1, 3, 6, 12, 24 h	2, 4, 6, 12, 24 h
Daten Download	möglich	möglich	möglich	möglich

Technische Grundlagen

Der Glukosesensor selbst ist eine kleine Messelektrode, die mithilfe einer feinen Nadel ins Subkutangewebe eingebracht wird. Dort wird der Glukosegehalt in der interstitiellen Flüssigkeit gemessen (z. B. amperometrisches Verfahren mit Glukoseoxidase, Fa. Medtronic) [2]. Alle Systeme erfordern in regelmäßigen Abständen Kalibrationsmessungen, um zu großen Abweichungen zwischen Sensor- und Blutzuckerwert vorzubeugen.

Zu beachten ist hierbei, dass nicht der tatsächliche Blutzucker gemessen wird, sondern die Konzentration der Glukose in der interstitiellen Flüssigkeit. Die Glukosespiegel gleichen sich dort mit einer Verzögerung von ca. 2–10 Minuten an die Serumglukose an [3]. Daher sind vor dem Durchführen von z. B. Insulingaben kapilläre Messungen zwingend erforderlich.

Auf dem Sensor selbst ist ein Sender platziert, der die gemessenen Werte an ein Empfangsgerät weiter gibt, welches dem Anwender die gemessenen Werte numerisch oder grafisch aufbereitet darstellt. Ebenso sind die Empfangsgeräte in der Lage, Warnhinweise abzugeben. Für feinere Diagnostik sind alle in Deutschland verfügbaren Systeme am Computer auswertbar (Tab. 1).

Bild: shutterstock

Diagnostischer Einsatz

Zur Überprüfung der Stoffwechsellage der Patienten in ihrem Lebensalltag kann ein Sensorsystem eine wertvolle Hilfe sein. So kann der Patient durch die Anwendung verschiedenste Informationen über seinen Blutzuckerverlauf beziehen: z. B. Verlauf in der Nacht, wenn keine Selbstmessungen durchgeführt werden.

Weiterhin kann ein Patient zu Hause „live" die verschiedenen Blutzuckerverläufe nach Mahlzeiten mit unterschiedlichen Zusammensetzungen erleben, z. B. rascher Anstieg und auch wieder Abfall nach stark zuckerhaltigen Getränken oder auch langsamer Anstieg und lange Persistenz hoher Werte nach einer fett- und eiweißreichen Mahlzeit (Abb. 1).

Gegenüber dieser Echtzeitmessung, die dem Patienten schon im Alltag Eindrücke vermittelt und damit auch aktive Änderungen des eigenen Therapieverhaltens hervorrufen kann, steht die rein diagnostische Funktion eines kontinuierlichen Glukosemonitoring (CGM). Hierbei soll das Eingreifen der Patienten aufgrund der gemessenen Werte vermieden werden, z. B. um nicht erklärbare Schwankungen der Vergangenheit aufzuklären. Aufgrund der o. g. Erfahrungen könnten Verhaltensänderungen eine solche Aufklärung verhindern. Hier bietet sich der Einsatz eines reinen Rekordersystems an (Medtronic iPro 2©). Die gemessenen Werte werden nur aufgezeichnet, ohne dass ein Senden an ein Anzeigegerät erfolgt; eine Kalibration findet nachträglich bei der PC-gestützten Interpretation der Werte anhand des Blutzuckertagebuchs statt. So kann der Blutzuckerverlauf „unverfälscht" mit dem Patienten zusammen analysiert und eine therapeutische Konsequenz getroffen werden.

Therapeutischer Einsatz

Für den „Echtzeit"-Einsatz sind mehrere Funktionen der Sensoren wertvoll für den Patienten. Zum einen besteht die Möglichkeit, durch einen Blick auf den angezeigten Wert eine Annäherung an den Blutzuckerwert zu sehen, um mögliche Messzeitpunkte zu bestimmen. Zum anderen sind die vom Empfänger angezeigten Trendpfeile gute, praktische und einfache Hilfsmittel im Alltag. Je nach Hersteller können diese Pfeile einfach, doppelt, senkrecht oder im 45°-Winkel von der Waagerechten stehen; intuitiv ist aber bei allen erkennbar:

- ↑ Blutzucker steigend,
- → Blutzucker stabil,
- ↓ Blutzucker fallend (Abb. 2).

Die exakte Bedeutung (wieviel Steigung in welcher Zeit) variiert ebenfalls zwischen den Herstellern, aber gut geschulte Patienten können aus den Trendpfeilen ihre eigenen Handlungsweisen entwickeln. Ebenso können akustische oder

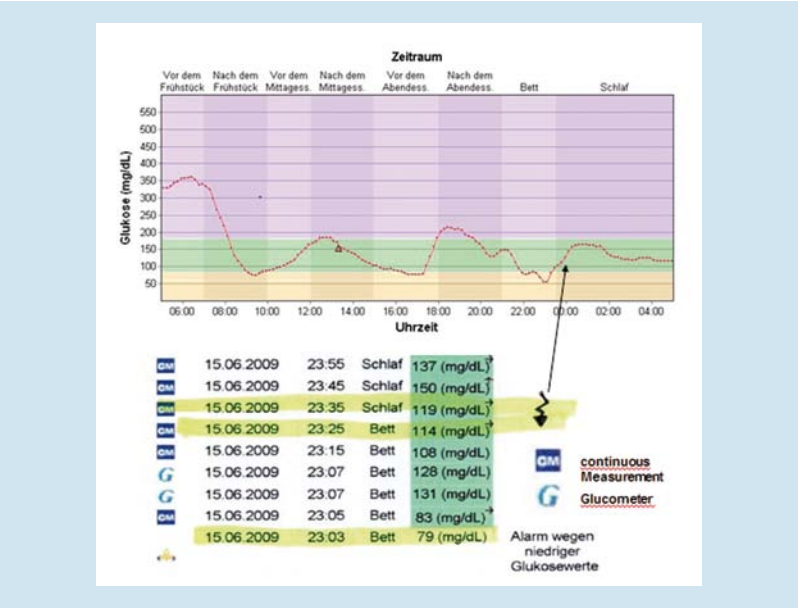

Abb. 1 17-jährige Patientin mit T1DM, gute Durchführung einer ICT; wiederholt epileptische Anfallsereignisse in Hypoglykämie-Phasen; unter Sensorkontrolle Nachweis eines Anfalles eindeutig bei Normoglykämie → Diagnosestellung Myoklonusepilepsie.

Abb. 2 2 Trendpfeile neben dem aktuellen Blutzuckerwert bedeuten einen Abfall von 40 mg/dl oder mehr in den letzten 20 Minuten (Medtronic).

Vibrationsalarme die Patienten auf zu hohe oder zu niedrige Werte hinweisen, dieses je nach Einstellung auch repetitiv. Eine Kombination aus Pumpe und Sensor kann auch vollautomatisch, z. B. im nächtlichen Schlaf, auf Unterzuckerungen reagieren: bei Unterschreiten eines eingestellten Grenzwertes wird die Insulinzufuhr für 2 Stunden unterbrochen, um ein weiteres Absinken und ggf. schwere Unterzuckerungen zu verhindern (Abb. 3) [4].

Für die Anwendung eines Sensorsystems ist vor Beginn, wie für alle anderen Geräte auch, eine ausführliche Schulung der Patienten notwendig. Der Umgang mit Kalibrationen (am besten in Phasen stabiler Blutzuckerwerte) muss ebenso bekannt sein wie die Bedeutung der Trendpfeile und die hieraus resultierenden Maßnahmen. Die Alarme sind bei Patienten, die im Umgang mit Sensoren nicht geübt sind, ein häufiger Grund für Unzufriedenheit. Die Einstellung der Alarmgrenzen, mögliche Erinnerung an Alarme ebenso wie vorausschauende Alarme müssen den Patienten gut erläutert werden und die Einstellung an die Alltagsumstände angepasst werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

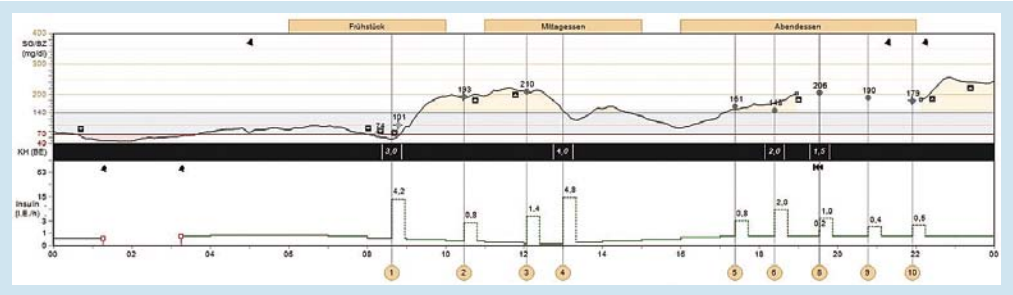

Abb. 3 „Low-Glucose-Suspend"-Modus: um ca. 1:35 Uhr hat sich bei niedrigen Werten die Insulinzufuhr für 2 Stunden abgeschaltet [4].

Computergestützte Auswertung

Alle Systeme können in der Praxis ausgelesen, und dann die Resultate gemeinsam mit den Patienten angeschaut werden. Ziel ist es hierbei, zunächst Regelmäßigkeiten von zu hohen oder zu niedrigen Werten zu erkennen und eine therapeutische Konsequenz zu ziehen. Wichtig ist zusätzlich auf die Informationen des Patienten in besonderen Situationen zu achten, da diese nicht zwangsläufig im Empfänger gespeichert sind (Blutzuckertagebuch). Diese können wichtige Hinweise für Blutzuckerverläufe an einzelnen Tagen geben (Art des Essens, verlegter Insulinpumpenkatheter aber auch Dauer und Art von Sport, Krankheit etc.). Aber auch zuhause können Anwender von Sensorsystemen mithilfe einer mitgelieferten Software diese auslesen, um selbst Konsequenzen zu ziehen. Hierbei können verschiedene Analysetools helfen, die Abhängigkeiten bereits statistisch erfassen und aufbereiten (z.B. Häufigkeit der Hyperglykämie nach einer Mahlzeit, Zusammenhang mit Insulingaben) (Abb. 4).

Indikationen für den Einsatz

Da der Einsatz von Glukosesensoren vom G-BA aktuell als „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode" eingestuft wird, ist eine regelhafte Erstattung durch die gesetzlichen Krankenversicherungen nicht gegeben. Es ist daher Aufgabe der Behandlungsteams, sicherzustellen, dass solch ein System mit guten und fundierten Gutachten bei den Krankenkassen beantragt wird, und die Patienten die adäquate Durchführung ihrer Therapie anhand einer schriftlichen Dokumentation belegen können.

Einige mögliche Indikationen für eine therapeutische Sensortherapie:

- rezidivierende schwere Hypoglykämien, ohne dass deren Ursache zuvor zu klären war (auch nicht durch diagnostischen Sensoreinsatz),
- Wahrnehmungsstörung der Unterzuckerung,
- Schwangerschaft bei einer Patientin mit T1DM, die bereits zuvor schwer einzustellen war,
- Co-Erkrankungen, wie z.B. eine Epilepsie, die durch Unterzuckerungen getriggert werden kann,
- neonataler Diabetes.

Hilfen zur Beantragung eines Sensorsystems sowie weitere Informationen finden sich auf der Homepage der „Arbeitsgemeinschaft diabetologische Technologie" der DDG, http://www.diabetes-technologie.de; im Downloadbereich findet sich auch eine standardisierte Antragshilfe.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Bei der Auseinandersetzung mit Sensorsystemen sind die Vorteile für Anwender und Verordner im klinischen Alltag evident:

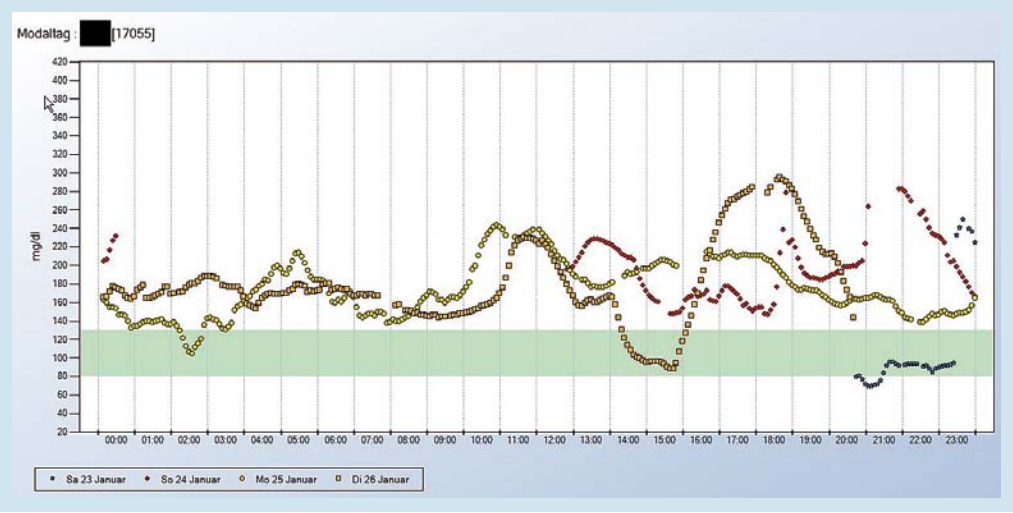

Abb. 4 Auswertungssoftware; Sensorkurven mehrerer Tage übereinander gelegt, um Abhängigkeiten zu erkennen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

- ständige Verfügbarkeit der Blutzuckerwerte,
- Alarme, Warnungen, Trendvorhersagen,
- ggf. Verhinderung von Unterzuckerungen,
- Möglichkeit der Auswertung.

Mögliche negative Aspekte sind im Alltag bei korrekter Anwendung eher zu vernachlässigen:

- Infektion, Schmerz, Narben an der Insertionsstelle,
- möglicher Alarm-„Overkill“.

Wissenschaftlich sind die Ergebnisse der Sensoranwendung differenziert zu betrachten. In Bezug auf „harte“ Endpunkte wie Mortalität gibt es aufgrund des noch jungen Alters dieser Technologie keine Daten.
In der (vor allem pädiatrischen) Forschung gibt es aber reichlich Ergebnisse, die eindeutig das Erreichen einer Stabilisierung der Stoffwechsellage zeigen. Dieses gilt sowohl für den HbA_{1c} als auch für Hypoglykämien [5–7]. Allerdings sind diese Effekte direkt abhängig von der Intensität der Nutzung: ein Sensor kann, auch wenn er verordnet ist, nur dann helfen, wenn er so oft wie möglich angewandt wird [8]. Ebenso ist klar zu sehen, dass die Kombination aus Pumpe und Sensor hilft, nächtliche Hypoglykämien zu verhindern ohne „Rebound“-Hyperglykämie, somit ohne den HbA_{1c} anzuheben [9].

Ausblick

Prädiktive Insulinabschaltung

Die automatische vorübergehende Unterbrechung der Insulinzufuhr bei niedrigen Sensorwerten („Suspend-Mode“ der Paradigm VEO©) ist etabliert [4]. Die Funktion der Unterbrechung bei zu erwartenden niedrigen Werten hat sich in der wissenschaftlichen und klinischen Erprobung ebenso als wirkungsvoll erwiesen; eine technische Umsetzung in den Markt bleibt abzuwarten [10].

Flash Glucose Monitoring©

2014 wird ein neuartiges kontinuierliches Glukosemesssystem eingeführt, das Flash Glucose Monitoring System der Fa. Abbott. Dieses System ist nicht länger nur auf den mit intensivierter Insulintherapie behandelten Patienten mit Typ-1-Diabetes ausgerichtet, sondern soll als Alternative zur traditionellen Blutglukosemessung mit Fingerpieks und Teststreifen auch für Patienten mit Typ-2-Diabetes attraktiv sein. Im Gegensatz zu den anderen CGM-Systemen wird das Gerät firmenseitig kalibriert und benötigt keine Eichung durch den Patienten. Der Glukosesensor wird mit einem der Kathetermodelle vergleichbaren Patch auf die Haut geklebt und übermittelt bis zu einer Dauer von 14 Tagen drahtlos kontinuierliche Glukosedaten an einen Touchscreen-Reader, der zum Ablesen der Werte über die Rondelle gehalten werden muss. Dieser Reader enthält einen Boluskalkulator sowie eine Software zur Generation eines sogenannten ambulanten Glukoseprofils. Beim Ablesen des Werts mit dem Reader wird nicht nur der aktuelle Real-time Sensorglukose-Wert, sondern auch ein Glukosetrend-Pfeil sowie eine Grafik der letzten 8 Stunden gezeigt. Ein weiterer Unterschied zu den herkömmlichen Geräten ist das Fehlen einer Alarmfunk-

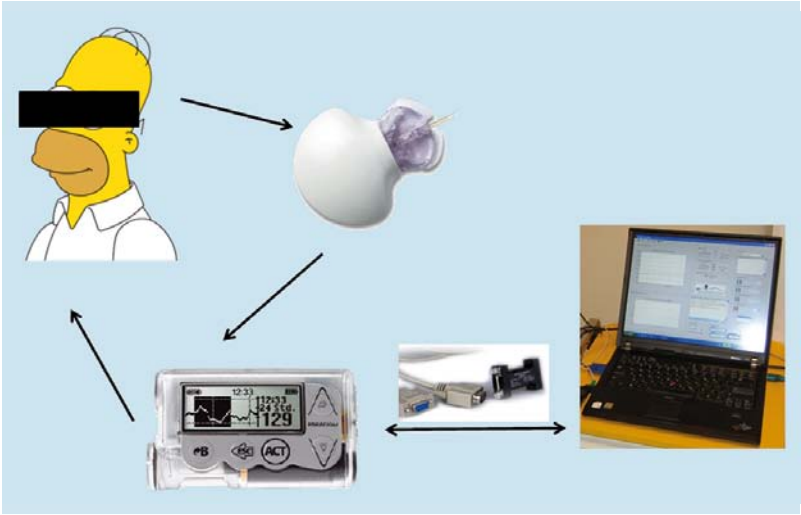

Abb. 5 Aufbau eines Closed-loop-Systems: Glukosesensor, Insulinpumpe, Computer mit Algorithmus.

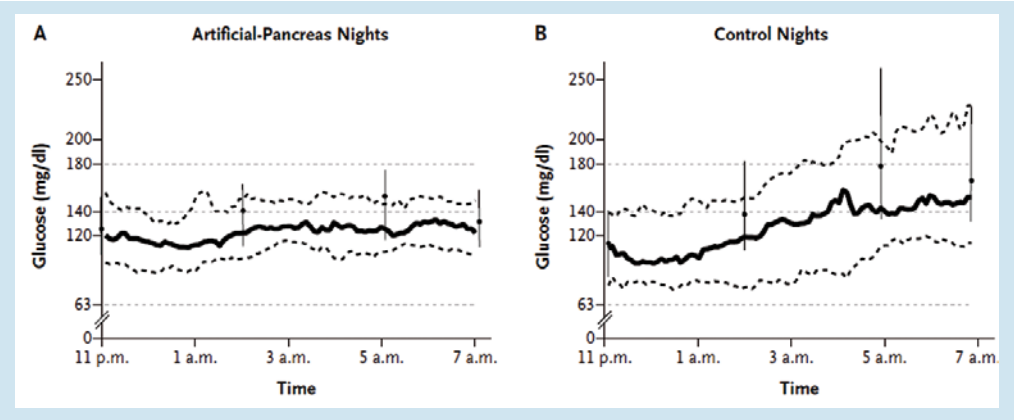

Abb. 6 Vergleich der Sensorglukose im „Diabetes-Camp“; unter Artificial Pancreas (Closed-loop) deutlich stabilere Einstellung [13].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Glucose sensor therapy on the way to closed loop
The use of glucose sensor in MDI or CSII diabetes therapy is accepted as an established tool by professionals. The aim is to provide information more than just SMBG to the patient. This concerns already happened as well as predicted values. Altert functions may warn the patient in time against high or low values. A problem is actually the reimbursement, that is not done by health insurance. For every patient a sensor has to be requested individually. The dream of an artificial pancreas is far, but results in science show promising results with „closed loop“ systems.

Key words
Continuous glucose monitoring – glucose sensor – CGM – SaP – closed loop – diabetes mellitus

tion, da der Nutzer des Lesegerät über den Sensor halten muss, um die Werte drahtlos einzuscannen [11].

Closed-loop

Die Durchführung einer optimalen Insulintherapie ist Wunsch von Behandlungsteams und Patienten; wünschenswert wäre eine künstliche Bauchspeicheldrüse, die alle Funktionen der Insulinsteuerung ersetzt. Aktuell finden sich weltweit viele Ansätze zur Entwicklung eines solches Systems. In das bereits vorhandene Zusammenspiel aus Pumpe und Sensor wird ein Algorithmus integriert, der die automatische Abgabe des Insulins anhand der Sensorwerte regulieren soll. Diese aktuell noch Computer-gestützten Systeme vervollständigen so das Zusammenspiel aus Zielbereich, Regulation (Insulin) und Feedback (Messwert) zu einem vollständigen Regelkreislauf:„Closed loop“ (Abb. 5).

Dass dieses System funktioniert, konnten viele Arbeitsgruppen belegen [12]. Der Vorteil einer nächtlichen Nutzung eines solchen Systems auch im außerklinischen Bereich konnte bereits gezeigt werden: Multizentrisch-multinational wurden mit Gruppen von Jugendlichen „Camps“ durchgeführt, mit vielen Aktivitäten und auch körperlicher Bewegung am Tage. Nachts erfolgte eine engmaschige Fernüberwachung der Blutzuckerwerte, wobei in jeweils einer Nacht das Closed-loop-System die Kontrolle über die Insulinpumpe übernahm. Eine signifikante Reduktion der Zeit und Anzahl der Ereignisse unter 70 mg/dl konnte erreicht werden, ebenso ein signifikant höherer Anteil der Zeit im Zielbereich (Abb. 6) [13]. Auch im häuslichen Umfeld wurde dieses System schon bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen getestet, mit ähnlichen Ergebnissen wie im Camp [14]. Hierbei handelt es sich allerdings noch um eine Zwischenanalyse, die Präsentation der endgültigen Daten wird erwartet.

Dem Einsatz im täglichen Leben stehen allerdings noch viele Hindernisse im Weg: die Verzögerung der Messwerte durch die Sensormessung sowie die Wirkverzögerung auch schnellwirksamer Analoginsuline würden hier z. B. nach einer Mahlzeit zu hohen Blutzuckerpeaks führen; die Entwicklung schnellerer Sensoren und Insuline könnte den praktischen Einsatz von Closed-Loop-Systemen beschleunigen. Grundvoraussetzung der korrekten Funktion eines solchen Systems bleibt weiterhin die Sicherstellung der Insulinzufuhr durch korrekte Katheterlage an geeigneten Positionen. Die Patienten müssen weiterhin gut im Umgang mit ihrem Diabetes geschult sein und sollten bei hohen oder niedrigen Werten geeignete Maßnahmen zur Therapie ergreifen.

Literatur

1 Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Sensorunterstützte Therapie (SuT) und sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP). 1. Aufl. UNI-MED, Bremen; 2011, ISBN 978-3-8374-1232-1
2 Mastrototaro JJ. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther 2000; 2 (suppl 1): S13–18
3 Wentholt IM, Hart AA, Hoekstra JB, DeVries JH. Relationship between interstitial and blood glucose in type 1 diabetes patients: delay and the push-pull phenomenon revisited. Diabetes Technol Ther 2007; 9: 169–175
4 Danne T, Kordonouri O, Holder M et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. Diabetes Technol Ther 2011; 13: 1129–1134
5 Bergenstal RM et al. Star3 Study Group Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 311–320
6 Riveline JP et al. EVADIAC Sensor Study Group. Assessment of patient-led orphysician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens. Diabetes Care 2012; 35: 965–967
7 Battelino T, Phillip M, Bratina N et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 795–800
8 Kordonouri O, Pankowska E et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhoodtype 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months oftreatment. Diabetologia 2010; 53: 2487–2495
9 Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK et al. ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-basedinsulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 2013; 369: 224–232
10 Danne T et al. The PILGRIM Study: In Silico Modeling of a Predictive Low Glucos eManagement System and Feasibility in Youth with Type 1 Diabetes During Exercise. Diabetes Technol Ther 2014 Jan 21 [Epub ahead of print]
11 http://abbottnextfrontier.com/flash-glucose-monitoring
12 Nimri R, Danne T et al. The „Glucositter“ overnight automated closed loop system for type 1 diabetes: A randomized crossover trial. Pediatric Diabetes 2013; 14: 159–167
13 Phillip M, Battelino T, Atlas E et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. N Engl J Med 2013; 368: 824–833
14 Nimri R et al. Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: a single blind, randomized crossover trial-interim analysis. Pediatr Diabetes 2014; 15: 91–99

Korrespondenz
Torben Biester
Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche
AUF DER BULT
Kinder-und Jugendkrankenhaus
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
E-Mail: biester@hka.de

Autorenerklärung
TB erklärt, dass für diesen Artikel kein Interessenskonflikt besteht.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.