

SEMINAR

Pumpen – Sensoren – künstliches Pankreas

Moderne Technologien in der Diabetologie

B. Gehr

Ohne moderne Technik ist die Diabetestherapie heute nicht mehr denkbar. So sind z. B. digitale Blutzuckermessgeräte und moderne Insulinpumpen bereits fest etabliert. Welche epochalen Veränderung wir im Bereich des Glukosemonitorings erleben und wann wir mit Closed-Loop-Systeme rechnen können, erfahren Sie im nachfolgenden Beitrag.

— Seit den 1980er-Jahren werden in Deutschland Patienten mit s.c. Insulinpumpentherapien behandelt (CSII). Seit Mitte der 1990er-Jahre nahm die Zahl der Insulinpumpen-Anwender rasch zu. Heute führen ca. 60.000 Patienten mit Typ-1-Diabetes eine Insulinpumpentherapie durch, das sind ca. 20% der Typ-1-Diabetiker. Im pädiatrischen Bereich ist die Insulinpumpentherapie noch wesentlich häufiger im Einsatz: Kinder unter fünf Jahren werden heute zu über 80% mit einer Insulinpumpe therapiert, im jugendlichen oder jungen Erwachsenen-Alter ca. 40%.

Insulinpumpe mit oder ohne Schlauch?

Die modernen Insulinpumpen sind so klein wie Mobiltelefone. Sie können problemlos auch von Kindern getragen werden, bieten eine große Funktionsvielfalt und sind einfach zu bedienen. Die „klassischen“ Insulinpumpen sind über einen 60–100 cm langen Insulinkatheter mit einer Kanüle verbunden, die der Patient subkutan legt und ca. alle zwei Tage wechselt.

Alternativ ist in Deutschland seit 2010 eine schlauchlose „Patch-Pumpe“ (Omnipod®) verfügbar, die direkt auf die Haut geklebt wird und in die eine Teflonkanüle bereits integriert ist. Diese

Patch-Pumpe wird per Funk über ein spezielles Steuergerät bedient. Der „Pod“ genannte, auf der Haut klebende Teil des Systems kann nicht wiederverwendet werden und ist nach Verbrauch des 200 I.E. Insulin fassenden Reservoirs zu entsorgen. Die Erfahrungen der letzten Jahre zeigen, dass das Fehlen eines Schlauches insbesondere für jüngere Patienten und Pumpenneulinge attraktiv ist. Weniger geeignet sind die Patch-Pumpen z. B. für Patienten mit außerordentlich geringem Insulinbedarf.

Banales, aber entscheidendes Problem: Der Katheteranschluss

Im Bereich der klassischen Schlauch-Pumpen ist ein ganz klarer Trend zu geschlossenen herstellereigenen Systemen zu erkennen. In den Anfangsjahren der Insulinpumpentherapie bestand die Pumpen-Katheter-Schnittstelle aus einem standardisierten Luer-Lock-Anschluss. Mittlerweile sind fast alle Pumpenhersteller auf hauseigene Spezialanschlüsse umgestiegen, sodass die Katheterauswahl für die Patienten immer mehr schwindet.

Gleichzeitig führt der hohe Kostendruck der Hersteller bei der Katheterproduktion immer wieder zu Qualitätsproblemen mit zeitweiligen Liefereng-



Dr. med. Bernhard Gehr
Funktionsoberarzt, m&i
Fachklinik Bad Heilbrunn,
Projektleiter des CGM-
Schulungsprogramms
SPECTRUM der AGDT und
AGPD der DDG



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschr. Med., herausgegeben von der Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Arthur Grünerbel (1. Vorsitzender), München

Redaktion: PD Dr. M. Hummel, Rosenheim (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf, München (wissenschaftliche Leitung)

pässen und Produkt-Rückrufen. Eine Rückkehr zu einem standardisierten Katheteranschluss wäre aus Sicht der Patienten und Diabetes-Profis absolut wünschenswert. Aktuell sind jedoch keine diesbezüglichen Bestrebungen zu er-



Abb. 1 Einige der aktuell in Deutschland verfügbaren CGM-Empfänger: Medtronic Minimed 640 G® (links oben), Abbott Freestyle Navigator 2.0® (rechts) und Dexcom G5 mobile® (unten).

kennen, weder von Herstellerseite noch vonseiten der Aufsichtsbehörden oder Kostenträger.

Trend zu integrierten Systemen

Ein weiterer Trend bei den Insulinpumpen ist die Integration von Systemen zur Blutzucker(BZ)-Messung und von CGM(kontinuierliche Glukosemessung)-Systemen. Bolusrechner, die aus Blutglukosewert und eingegebener BE-Menge einen Insulindosisvorschlag errechnen, gehören bereits zum Standard. Bolusrechner erleichtern den Alltag erheblich, da z. B. tageszeitliche Schwankungen der Insulinempfindlichkeit berücksichtigt oder „krumme“ BE-Faktoren einprogrammiert werden können.

Keinesfalls ersetzt ein Bolusrechner jedoch das Mitdenken, denn komplexe Faktoren wie körperliche Aktivität, Mahlzeiten mit ungewöhnlicher Zusammensetzung (z. B. sehr eiweiß- oder fettreich) oder Infektsituationen werden von den aktuellen Bolusrechnern noch nicht abgebildet. Sie erfordern weiterhin ein aktives Eingreifen der Patienten.

Noch nicht auf dem Markt, aber von Patienten häufig gewünscht, ist die Verknüpfung mit einem Smartphone oder iPhone®. Das Mobiltelefon könnte als Steuerzentrale der Diabetestherapie dienen, die Therapiedaten zusammenführen und die Vielzahl der technischen Apparate reduzieren. Die meisten Hersteller dürften an derartigen integrierten Systemen arbeiten, wobei vorwiegend

regulatorische und nicht technische Hürden zu überwinden sind.

Neues zum Glukosemonitoring

Die spannendsten Entwicklungen sind zweifelsohne beim Glukosemonitoring zu beobachten. Seit den 1980er-Jahren ist die BZ-Selbstmessung fest etabliert. Die Patienten messen je nach Therapieform und Lebensumständen ca. sechs bis achtmal täglich ihre Blutglukose, teils noch häufiger, und passen ihre Insulindosen entsprechend an.

Verschärfte ISO-Norm für BZ-Messsysteme seit Mai 2016 bindend

Für valide Therapieentscheidungen werden zuverlässige BZ-Messwerte benötigt. Die ISO-Norm für BZ-Messsysteme wurde daher im Jahr 2013 verschärft. Im April 2016 endete die Übergangsfrist, sodass nun einige ältere Systeme vom Markt verschwinden sollten, die die verschärften Anforderungen nicht erfüllen.

Die neue Messlatte ist eine maximale Abweichung von +/- 15% im Bereich über 100 mg/dl und +/- 15 mg/dl unter 100 mg/dl. Nach unabhängigen Untersuchungen werden diese Zielwerte von zahlreichen heute üblichen BZ-Messsystemen verfehlt (fast ausschließlich sog. „B-Klasse“), sodass hier tatsächlich mit einer spürbaren Verbesserung der Therapiegrundlagen zu rechnen ist. Auch legt die neue ISO-Norm mehr Wert auf Bedienerfreundlichkeit und „Robustheit“ der Messergebnisse, z. B. bei unerfahrenen

Anwendern oder abweichenden Hämokritwerten.

Von der Blutglukose- zur Gewebeglukosemessung?

Im Bereich des Glukosemonitorings liegen einige Paradigmenwechsel bereits hinter uns. Zunächst war den Patienten nur eine Bestimmung des Harnzuckers möglich. In den 1980er-Jahren setzte sich die kapilläre BZ-Selbstmessung durch. Nun sieht es danach aus, dass wir uns im nächsten großen Umbruch befinden.

Zwar sind in Deutschland bereits seit 1999 CGM-Systeme zum kontinuierlichen Glukosemonitoring verfügbar, doch aus verschiedenen Gründen führte diese Technologie in den Anfangsjahren ein Schattendasein. Die zu Beginn nur geringe Messgenauigkeit, v. a. im Hypoglykämie-Bereich, sowie hohe Hürden bei der Kostenübernahme verhinderten eine weitere Verbreitung der Systeme.

Funktionsweise der aktuellen CGM-Systeme

CGM-Systeme messen nicht die Blutglukose, sondern die Glukose im interstitiellen Raum. Dieser hängt der Blutglukose physiologischerweise ca. fünf bis zehn Minuten hinterher (sog. Lagtime), ist aber sonst in den meisten Situationen absolut vergleichbar.

Die aktuellen CGM-Systeme (**Abb. 1**) bestehen aus einem haarfeinen Sensorfaden von ca. 10 mm Länge, der im Subkutangewebe von Abdomen, Gesäß oder

Tab. 1 In Deutschland verfügbare Realtime-CGM-Systeme (Stand 11/2016)

Hersteller	Produktname	Typ	Tragedauer der Sensoren	Besonderheiten
Abbott	Freestyle Navigator 2.0	Stand alone	5 Tage	Einziges CGM-System mit Aktualisierung der CGM-Werte alle 60 Sek. (die übrigen Geräte alle 5 Min.)
Animas	Vibe	In Insulinpumpe integriert	6 Tage	Insulinpumpe fungiert als Empfangsgerät für Dexcom G4 Platinum Sender
Dexcom	G4 Platinum	Stand alone	7 Tage	Einfachste Bedienung des Systems
Dexcom	G5 mobile	Stand alone	7 Tage	iPhone kann mit spezieller App als Empfänger verwendet werden
Medtronic	640 G mit Medtronic Enlite Sensoren	In Insulinpumpe integriert	6 Tage	Prädiktive Hypoglykämie-Abschaltung möglich
Abbott	Freestyle Libre (FGM, kein CGM!)	Stand alone	14 Tage	<ul style="list-style-type: none"> Keine Alarmfunktionen Android Smartphone kann mit spezieller App zum Scannen verwendet werden

Oberarm gelegt wird und den der Patient je nach System alle fünf bis sieben Tage mit einem einfach zu bedienenden Applikator wechselt.

Auf den Sensor wird ein Sender/Transmitter (**Abb. 2**) aufgesteckt, der die Messdaten kontinuierlich an ein Empfangsgerät sendet. Dies kann ein separates Empfangsgerät, eine spezielle Insulinpumpe oder neuerdings bei einem System auch ein iPhone® sein (**Tab. 1**). Der CGM-Empfänger zeigt je nach System alle ein bis fünf Minuten einen aktuellen Glukosewert, einen Trendpfeil und ein Liniendiagramm der letzten Stunden an. Auch gibt er Alarme beim Verlassen der individuell eingestellten Zielwerte.

Die CGM-Systeme müssen je nach Hersteller ca. 2 x täglich kalibriert werden, wofür der Patient einen aktuellen Blutglukosewert eingibt. Die Messgenauigkeit der Systeme hat in den letzten Jahren ein Niveau erreicht, das zur Therapiesteuerung geeignet ist. Ein System ist nun sogar als Ersatz der BZ-Messung unter bestimmten Bedingungen zugelassen (Mittlere relative Abweichung MARD unter 10%, System Dexcom G5 mobile®).

Einfachere Kostenübernahme für CGM wird Nutzerzahlen vervielfachen

Ganz aktuell nimmt die CGM-Verbreitung in Deutschland Fahrt auf, denn die Kostenübernahme wird in Zukunft einfacher sein. Zuletzt galt die Realtime-CGM als Neues Therapie- und Behandlungsverfahren (NUB), sodass Kostenübernahmen vonseiten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) sehr unwahrscheinlich waren. Viele Patienten übernahmen die Kosten selbst (Sensorkosten ca. 10 € pro Tag, Hardwarekosten ca. 1.500 €) oder klagten die Kosten bei der Krankenkasse bis vor die obersten Sozialgerichte ein.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlichte im Sommer 2015 ein positives Gutachten mit der Quintessenz, dass mit CGM-Unterstützung bessere HbA_{1c}-Werte bei gleichzeitig geringerer Hypoglykämierate erzielt werden können. Am 16. Juni 2016 beschloss der Ge-

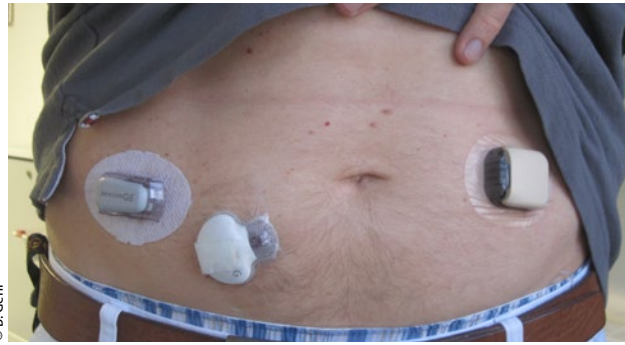


Abb. 2 Die aktuell in Deutschland verfügbaren CGM-Sender (von links nach rechts: Dexcom, Medtronic, Abbott).

meinsame Bundesausschuss (G-BA) sein Methodenbewertungsverfahren mit der Entscheidung, die Realtime-CGM in die vertragsärztliche Versorgung aufzunehmen und zur „Kassenleistung“ zu machen – ein völlig überraschender Paukenschlag.

Der G-BA fasst die Indikationen sehr weit und empfiehlt die CGM, falls im Rahmen einer Intensivierten Insulintherapie (ICT) oder Insulinpumpentherapie die vereinbarten Therapieziele anders nicht erreicht werden können. Das Bundesgesundheitsministerium hat diese Entscheidung bestätigt (22. August 2016) und im Bundesanzeiger veröffentlicht, sodass die genannten Empfehlungen nun rechts-gültig sind. Wie die einzelnen Krankenkassen die neuen Vorgaben umsetzen, ist derzeit noch sehr inhomogen: teils ist ein Rezept mit kurzem Anschreiben ausreichend, teils wird nach wie vor der Medizinische Dienst der Krankenkassen (MDK) eingeschaltet. Auf jeden Fall ist bereits jetzt offensichtlich, dass CGM in naher Zukunft einem großen Kreis von Patienten mit Typ-1-Diabetes offen steht und dass die Gewebeglukosemessung damit endgültig „salonfähig“ und auch vonseiten der Kostenträger akzeptiert ist.

Spezifische CGM-Schulung notwendig

Dennoch kann man nicht erwarten, dass sich die Glukosewerte eines Patienten zwangsläufig verbessern, wenn man ihm ein CGM-System aushändigt. CGM-Neulinge benötigen eine spezifische Schulung, um das Potenzial der Technologie auszuschöpfen und um sich nicht durch Fehlentscheidungen zu gefährden.

Zentrale Schulungsinhalte sind die Interpretation der aktuellen CGM-Daten unter Berücksichtigung der Lagtime,

das korrekte Kalibrieren der Systeme und die individuelle Anpassung der Alarmgrenzen. Richtigerweise macht der G-BA die Teilnahme an einer CGM-Schulung zur Bedingung für die Kostenübernahme. Seit Anfang 2016 ist ein solches Schulungsprogramm verfügbar (SPECTRUM, Kirchheim Verlag).

Flash Glucose Monitoring (FGM): der BZ-Messung überlegen?

Eine neue Geräteklasse zum Glukosemonitoring ist seit Oktober 2014 in Deutschland verfügbar: das vom Hersteller Abbott so getaufte „Flash Glucose Monitoring“ (Abbott Freestyle Libre®). Hierbei handelt es sich um einen CGM-Sensor, dessen Daten jedoch nicht kontinuierlich an ein Empfangsgerät gesendet werden, sondern die vom Nutzer aktiv durch „Scannen“ ausgelesen werden müssen. Nach dem „Scannen“, das nur einen Sekundenbruchteil dauert und das mit einem speziellen Empfangsgerät oder mit einem Android-Smartphone erfolgen kann, erhält der Anwender dieselbe Information wie beim Blick auf ein CGM-System: aktueller Gewebezuckerwert, Trendpfeil, Liniendiagramm der letzten Stunden. Der Sensor ist für eine Tragedauer von 14 Tagen zugelassen. Zudem muss (und kann) das genannte System nicht mit Blutglukosewerten kalibriert werden; die Sensoren sind werkseitig kalibriert.

Vor- und Nachteile des FGM

Das FGM-System besticht durch eine sehr einfache Anwendung, die Messgenauigkeit ist bei den meisten Patienten sehr gut (ohne Kalibrierung!) und die Preisgestaltung muss für die Hersteller konventioneller BZ-Teststreifen bedroh-

Diabetestechnik bei anderen Diabetesformen (Typ 2, Typ 3)

Die genannten Insulinpumpen und CGM-/FGM-Systeme kommen nicht nur beim autoimmunen Diabetes mellitus Typ 1, sondern auch bei den seltenen pankreopriven Formen (Typ 3 nach WHO, z. B. nach Pankreatektomie) zum Einsatz. Für die große Zahl der Patienten mit Typ-2-Diabetes ist i. d. R. ein modernes BZ-Messgerät in Kombination mit einer individuell passenden Insulintherapie und weiterer Medikation ausreichend. Insbesondere bei instabiler Stoffwechsellage werden jedoch auch hier zunehmend FGM-Systeme angewendet. Selbst CGM-Systeme sind in Zukunft bei speziellen Typ-2-Diabetes-Fällen zu diskutieren; der G-BA hat die CGM-Indikationen in seinem Beschluss unabhängig vom Diabetestyp formuliert.

lich wirken. Ab einer BZ-Messfrequenz von ca. sieben Messungen am Tag ist das FGM-System ca. preisgleich mit BZ-Messungen, bei noch häufigeren Messungen entsprechend günstiger (ca. 60 € pro Sensor, 60 € für das Empfangsgerät).

Von Nachteil sind häufige Hautprobleme in Zusammenhang mit dem Sensorpflaster und ein kleiner Anteil von Patienten, der mit dem genannten System keine ausreichend genauen Messwerte erhält und das System daher wieder ablegt.

Die Situation der Kostenübernahme für FGM ist derzeit noch unübersichtlich. Einige GKV übernehmen die Kosten bereits ohne Einzelfallprüfung, andere Kassen schließen eine Kostenübernahme rigoros aus (und provozieren damit bei nicht wenigen Patienten einen Krankenkassenwechsel). Die zuvor berichtete positive GBA-Entscheidung zur Realtime-CGM trifft für das genannte FGM-System nicht zu, da dieses nicht über Alarmmeldungen verfügt. Es ist damit zu rechnen, dass der Hersteller die Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis beantragt.

Die neue Welt des Glukosemonitorings

Aufgrund der geschilderten neuen Technologien und der zunehmenden Verfügbarkeit der Systeme zur Gewebezucker-messung (CGM, FGM) ist mit einer deutlichen Verschiebung der Marktanteile in

den nächsten Jahren zu rechnen. Die Verbreitung von CGM-Systemen wird enorm zunehmen. So ist z. B. in den USA für viele Patienten der Zugang zu CGM-Systemen schon seit Jahren einfacher, so dass dort bereits ca. 30% der Typ-1-Diabetiker über ein CGM-System verfügen.

Eine weitere „Bedrohung“ für die BZ-Messung stellt das FGM-System dar. Dieses kann zwar aufgrund der fehlenden Alarmfunktionen die teuren CGM-Systeme ersetzen. Es liefert jedoch derart viele Zusatzinformationen im Vergleich zur BZ-Messung und ist für die Patienten auch aus anderen Gründen attraktiv (schmerzloses Scannen, Konnektivität mit Smartphones), dass seine Verbreitung ebenfalls massiv zunehmen wird. Bei der Typ-1-Diabetes wird die BZ-Messung in einigen Jahren nur noch bei völlig unkomplizierten Patienten, bei Vorliegen von Kontraindikationen der Gewebezucker-messung oder zum Kalibrieren der CGM-Systeme zum Einsatz kommen.

Künstliches Pankreas in greifbarer Nähe?

Mit den kürzlich erzielten Fortschritten im Bereich der CGM-Systeme und den seit Langem etablierten Insulinpumpensystemen liegt nun der Wunsch nahe, diese Technologien zu einem „künstli-

chen Pankreas“ zu verknüpfen. Weltweit arbeiten zahllose wissenschaftliche Arbeitsgruppen (und auch Patienten auf „Do-it-yourself-Basis“) mit zunehmenden Erfolgen an den nötigen Algorithmen.

Dabei haben sich zwei konkurrierende Entwicklungsansätze herauskristallisiert, die vermutlich parallel zur Marktreife gebracht werden: Systeme, die ausschließlich Insulin verabreichen („insulin only“), und bihormonale Systeme, die auch den Gegenspieler Glukagon verabreichen („bionisches Pankreas“). Verschiedene technische Probleme sind zwar noch nicht überwunden, z. B. das zu träge Wirkprofil der schnellen Analoginsuline oder die geringe Stabilität von Glukagonlösungen. Dennoch erzielen die Arbeitsgruppen zunehmende Fortschritte.

Die Systeme werden schrittweise in den Markt eingeführt. Die Firma Medtronic hat bereits zwei Generationen von Insulinpumpen mit automatischer (Veo®) oder aktuell mit prädiktiver Hypoglykämieabschaltung (640G®) auf dem Markt. Bei Letzterer wird im Falle einer bevorstehenden Unterzuckerung die Basalrate pausiert und nach Anstieg der Glukosewerte automatisch wieder zugeschaltet. Ein Teil der Unterzuckerungen kann so vermieden werden.

Als nächster Schritt wird eine Insulinpumpe mit automatischer Nachtregulation erwartet, die in der Lage ist, auch bei ansteigenden Glukosewerten mehr Insulin abzugeben. Mehrere Hersteller stehen mit derartigen Systemen kurz vor der Markteinführung. ■

→ Literatur beim Verfasser

→ **Title and Keywords:** Pumps, sensors and the dream of the artificial pancreas – a clinical update to modern technologies in diabetes
Insulin pump therapy / CGM / FGM / continuous glucose monitoring / blood glucose self monitoring / BGSM

→ Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Bernhard Gehr
Zentrum für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, m&i Fachklinik Bad Heilbrunn, Wörnerweg 30,
D-83670 Bad Heilbrunn, E-Mail: bernhard.gehr@fachklinik-bad-heilbrunn.de

■ Der Autor dankt Dr. med. Andreas Liebl für die Durchsicht des Manuskripts.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Beim Typ-1-Diabetes findet moderne Technologie zunehmend Verbreitung, z. B. moderne Insulinpumpen oder Geräte zum Monitoring des Gewebezuckers.
2. Die BZ-Messung wird in den kommenden Jahren bei Typ-1-Diabetikern zum Großteil durch die Gewebezucker-messung abgelöst. Damit sind wesentlich mehr Informationen komfortabler zu erhalten (Glukosetrend, Diagramm, ggf. Alar-me).
3. Die zunehmende Diversifizierung der Therapie des Typ-1-Diabetes und die kontinuierlichen Innovationen im Bereich der Diabetestechnologie erfordern eine weitere Spezialisierung und ständige Weiterbildung der Therapeuten.

Hier steht eine Anzeige.

