

Nutzung der erweiterten Funktionen von modernen Insulinpumpen

CGM unterstützt die Nutzung moderner Insulinpumpen.

R. Kolassa¹, H. Mühlen², M. Maraun³, L. Rose⁴, A. Hellenkamp⁴, G. Eberlein⁵, B. Donaubauer⁶, K. Busch⁷, R.-U. Häußler⁸, R. Jung⁹, R. Göbl¹⁰, I. Jansen¹⁰, S. Semmler¹¹, W. Kohn¹², B. Schulze-Schleppinghoff¹³, A. Sack¹³, S. Bonnermann¹⁴, A. Thomas¹⁵

Diabetes Stoffw Herz 2010; 19: 405–412



R. Kolassa

Einleitung

Insulinpumpentechnologie und Indikationen für die Insulinpumpentherapie

Die Insulinpumpen wurden in den letzten Jahren nicht nur technisch vervollkommnet, sondern auch in Bezug auf ihre Funktionen weiterentwickelt. Standen bei den Pumpenmodellen Mitte der 90er Jahre nur die multiprogrammierbare Basalrate und die Abgabe eines schnellen Bolus (d.h. sofortige Abgabe der abgerufenen Insulinmenge) zur Verfügung, so kamen nachfolgend verschiedene hilfreiche Funktionen, als erweiterte Funktionen bezeichnet, hinzu, wie

- verschiedene Basalratenprofile, welche die Anpassung der Basalrate z.B. bei Schichtarbeit, Fernreisen mit Zeitverschiebung und auch in der Schwangerschaft erleichtern (seit 1999),
- Bolusoptionen zur Anpassung des Insulins an die Glukoseresorption von Mahlzeiten mit unterschiedlichem glykämischen Index (verlängerter Bolus, Kombinationsbolus, seit 1996),
- Boluskalkulator, berechnet die Insulindosis auf Basis des aktuellen Blutzuckerwerts, des Blutzuckerzielwerts, der tageszeitabhängigen Insulinempfindlichkeit und der noch wirksamen

Zusammenfassung

Moderne Insulinpumpen verfügen über erweiterte Funktionen, wie das Bolusmanagement und einen Boluskalkulator. Damit lassen sich das Insulin auch an Mahlzeiten mit unterschiedlicher Zusammensetzung anpassen und außerhalb des Normbereichs liegende Blutzuckerwerte wirksam korrigieren. Diese erweiterten Funktionen verwenden nur wenige Patienten, weshalb diese durch eine spezielle Schulung dazu aktiviert werden müssen. Unterstützung bieten kann dabei auch das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM).

In die multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie wurden 68 Typ-1-Diabetiker mit CSII eingeschlossen. Untersucht wurden der Effekt der Schulung und die Unterstützung durch CGM bezüglich der Nutzungshäufigkeit des Boluskalkulators bei der Insulinpumpe Paradigm®Realtime. In

der Einlaufphase ging es um die Optimierung der Pumpentherapie. In der zweiten Phase stand die Nutzung des BolusExpert™ im Mittelpunkt. Dieser schloss sich eine dritte Phase mit der ununterbrochenen Nutzung von CGM an. In beiden Interventionsphasen kam es zu einer Senkung des HbA_{1c} (von 7,78 ± 1,31 % auf 7,55 ± 1,03 % in Phase 2 zu 7,38 ± 1,01 % in Phase 3) und es war eine geringere glykämische Variabilität zu verzeichnen (SD Phase 1: 49,9 ± 12,0 mg/dl, Phase 2: 44,7 ± 14,1 mg/dl, Phase 3: 38,3 ± 9,1 mg/dl). Durch Schulung und CGM wurde das Verständnis für die Nutzung der erweiterten Pumpenfunktionen erhöht und das CGM erwies sich als effektiv für die optimale Steuerung der Insulinpumpentherapie.

Schlüsselwörter

Insulinpumpentherapie, Bolusmanagement, sensorunterstützte Pumpentherapie, kontinuierliches Glukosemonitoring

Use of Extended Functions of Modern Insulin Pumps

Summary

Modern insulin pumps have extended functions, such as the bolus manager and bolus calculator. These enable bolus insulin to be adapted to different kinds of meals and the prompt correction of blood glucose values. These important functions, however, are only utilized by a small number of patients, as they require special instruction. Support can also be provided by continuous glucose monitoring (CGM). In this multi-centre, prospective observational study, 68 type 1 diabetics with CSII, unfamiliar with the use of extended pump functions, were enrolled. We examined the effects education and subsequent CGM support had on the usage frequency of the bolus calculator, 'BolusWizard', using the Paradigm®REAL-Time insulin pump. In the running phase of the investigation, the focus of interest was on the optimization of the

existing pump therapy (CSII) with PRT. In the second phase of over eight weeks, the use of the BolusWizard™ was investigated. This was followed by a third phase of over 12 weeks with the continuous use of CGM. In the two phases of intervention, a reduction of the HbA_{1c} value (7.78 ± 1.31 % to 7.55 ± 1.03 % in phase 2 and to 7.38 ± 1.01 % in phase 3) and a lower glycaemic variability (standard deviation phase 1: 49.9 ± 12.0 mg/dl, phase 2: 44.7 ± 14.1 mg/dl, phase 3: 38.3 ± 9.1 mg/dl) were achieved. According to a survey among the participants, treatment satisfaction increased significantly. Instruction increased the level of understanding of extended functions, and CGM was effective in the optimal control of insulin pump therapy.

Key words

insulin pump therapy, bolus management, sensor augmented pump therapy, continuous glucose monitoring

- 1) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Bergheim, Erfurt
- 2) Diabetologischer Schwerpunkt im MCR, Duisburg
- 3) Kreiskrankenhaus Schopfheim
- 4) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Münster
- 5) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Bayreuth
- 6) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Oschatz
- 7) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Dortmund
- 8) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Berlin
- 9) Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt/Main
- 10) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Rosenheim
- 11) Poliklinik Friedenau, Berlin
- 12) Poliklinik Charlottenburg, Berlin
- 13) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Essen
- 14) Städtische Kliniken Dortmund (Nord)
- 15) Medtronic GmbH, Meerbusch

Menge an Insulin (z.B. Bolusexpert™ bei Insulinpumpen des Typs Paradigm (seit 2003) oder ezBG bei Pumpen des Typs Animas).

Dementsprechend haben sich auch die Indikationen für die Insulinpumpentherapie (CSII) entwickelt und deutlich verbreitert. Die durch die kontinuierliche Zufuhr von schnellwirksamem Insulin

Eine Ursache für die zu seltene Nutzung der erweiterten Pumpenfunktionen ist in der dafür notwendigen Schulung zu sehen.

an den individuellen Insulinbedarf anpassbare Basalrate führte zu Pumpenindikationen wie der besseren Beherrschung des Dawn-Phänomens (1), der Senkung des HbA_{1c}-Werts (2), der Verminderung der Rate an schweren Hypoglykämien (3) und der Verringerung der Progredienz diabetischer Folgeerkrankungen (4, 5). Weiterhin betrifft das Aspekte der Lebensqualität, wobei es hier besonders darum geht, für die betroffenen Patienten die volle Leistungsfähigkeit und Flexibilität im beruflichen oder Ausbildungsalltag zu sichern (6). Durch die Einführung des Bolusmanagements ergab sich eine Erweiterung der Indikation in Richtung der besseren Beherrschung der postprandialen Glykämie. Bei Anwendung dieser Pumpenfunktion sind geringere Glukoseanstiege nach einer Mahlzeit zu erwarten. Das stellt einen wichtigen prognostischen Faktor dar, weil Zusammenhänge zwischen unphysiologischen postprandialen Glukoseexkursionen und erhöhtem oxidativen Stress sowie vaskulären Erkrankungen beschrieben worden sind (7–15).

Allerdings werden auch bei Verwendung moderner Insulinpumpen überwiegend nur deren Basisfunktionen (Basalrate und kurzer Bolus) genutzt. Verschiedene Bolusoptionen wenden die Patienten eher selten an. Gleiches betrifft die Boluskalkulation, obwohl die Nutzung dieser Option nicht nur die Berechnung eines Bolus vereinfacht, sondern durch Berücksichtigung des noch im Körper verfügbaren Insulins zusätzlich die Gefahr einer Hypoglykämie verringert (16). So zeigte eine Untersuchung mit

gut geschulten Insulinpumpenträgern, dass nur 34 % verschiedene Bolusoptionen und 55 % das Bolusmanagement in ihrer Therapie verwendeten (17).

Eine Ursache für die zu seltene Nutzung der erweiterten Pumpenfunktionen ist in der dafür notwendigen speziellen Schulung zu sehen. Dabei geht es weniger um die Bedienung der Insulinpumpe, sondern vielmehr um die routinemäßige Anwendung der Funktionen. Bei der Ersteinstellung auf die CSII bedarf es zunächst des Verständnisses für die Basisfunktionen (Einstellung der Basalrate, Bolusabgabe, Befüllen der Pumpe mit Insulin, Anwendung der Infusionssets). Folglich konzentriert sich die Basisschulung auf diese Funktionen. Die Patienten empfinden den Umgang mit der CSII meist einfach: Die Basalrate wird automatisch abgegeben und die Bolusgabe erfolgt in bekannter Weise, nur dass sie nun auf Knopfdruck geschieht. Sie haben nur geringe Schwierigkeiten, die Therapie zu adaptieren, denn bereits bekannte Überlegungen und Handlungen aus der ICT vereinfachen sich sogar.

Die sachgerechte Nutzung des Bolusmanagements erfordert dagegen Überlegungen zum Anteil von Kohlenhydraten in der Nahrung, zum glykämischen Index, zur tageszeitabhängigen Insulinempfindlichkeit und zur Insulinkinetik. Gedanken zur Anpassung eines Insulinbolus an die Kohlenhydratesorpti-

on sind dabei völlig neu, weil nur die CSII die Möglichkeit eines verlängerten Bolus oder eines Kombinationsbolus bietet. Ein weiteres Problem ist, dass die Patienten den zusätzlichen Nutzen von geringeren postprandialen Glukoseauslenkungen nicht erkennen können, wenn sie üblicherweise nur präprandiale Blutzuckermessungen durchführen. Ähnlich verhält es sich mit der Nutzung des Boluskalkulators. Das setzt ebenfalls Kenntnisse über die Insulinwirkung voraus. Die Schwelle zur routinemäßigen Anwendung der erweiterten Pumpenfunktionen ist folglich insgesamt hoch. Im Sinne der Nutzung erweiterter Pumpenfunktionen ist eine zusätzliche Schulung vorzunehmen. Hier kann das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM) unterstützend wirken, welches bei dem System Paradigm Realtime als zusätzliche Option bereitsteht. Durch die Visualisierung des Glukoseverlaufs bekommen die Patienten einen umfassenden Einblick in die Glukoseregulation. Folglich bietet CGM einen wichtigen zusätzlichen Schulungseffekt.

Das Ziel der hier vorliegenden Beobachtungsstudie bestand in der Beantwortung der Frage nach der Auswirkung der technischen Möglichkeiten des Systems Paradigm®Realtime, speziell

- des Bolusexpert™ und
- des kontinuierlichen Glukosemonitors (CGM)

Charakteristik der eingeschlossenen Patienten	
Anzahl / Geschlecht	68 / 61,7% weiblich, 39,3% männlich
Alter	38,4 ± 11,3 Jahre
Diabetesdauer	20,9 ± 9,5 Jahre
Dauer der Anwendung der CSII	5,93 ± 4,29 Jahre
Anteil Patienten mit:	
geringer CSII-Erfahrung (< 6 Monate) *	19,6%
mittelmäßiger CSII-Erfahrung	39,2%
großer CSII-Erfahrung	41,2%
Ausgangs-HbA _{1c} (Woche 1)	7,78 ± 1,31%
Body-Mass-Index (BMI)	25,78 ± 3,89 kg/m ²
Anteil Patienten mit:	
Retinopathie	18,5%
Neuropathie	15,3%
Nephropathie	6,1%
Hypertonie	10,8%
Dyslipidämie	9,2%
KHK, pAVK, vorbestehender Myokardinfarkt	0,0%

Tab. 1: Charakteristik der eingeschlossenen Patienten (*Angaben zur Erfahrung nach eigener Beurteilung durch die Patienten im Fragebogen). Untersuchung von 65 Patienten (2 Patienten lehnten das dauerhafte Tragen des Glukosesensors ab, 1 Patient suchte das Studienzentrum nicht mehr auf).

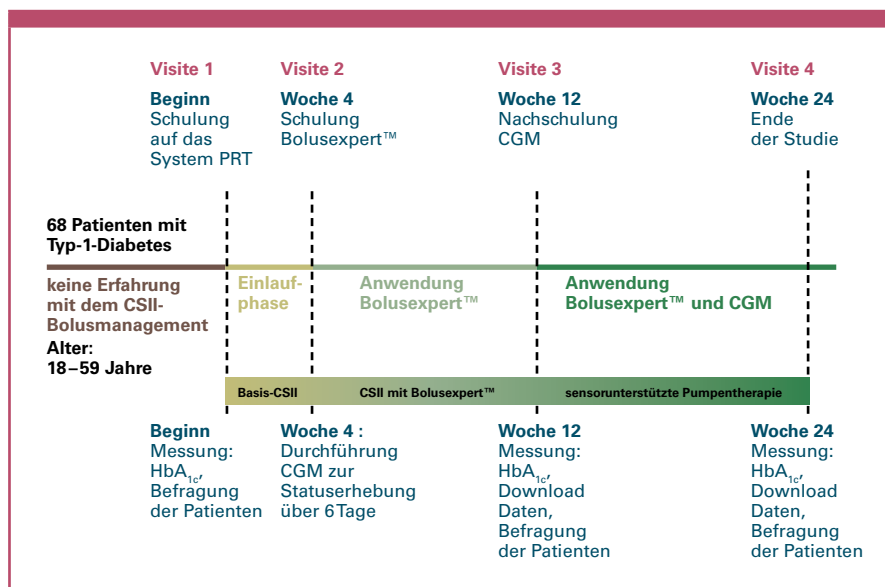


Abb. 1: Design der multizentrischen Beobachtungsstudie (PRT: Paradigm®Realtime).

auf die glykämische Einstellung von Patienten mit CSII unter vorbestehender ausschließlicher Anwendung der Basisfunktionen der CSII (Basalrate, Bolus).

Methoden und Patienten

Die Untersuchung wurde durchgeführt als prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie in 13 Schwerpunktpraxen bzw. Ambulanzen. Ablauf und Details der Untersuchung wurden durch die „Freiburger Ethikkommission International“ begutachtet und das Ethikvotum unter dem Studiencode PRT_Version 1.25.02.2008, Deki Code: 08/1497 am 14.04.2008 erteilt.

Die Dauer der Beobachtungsstudie betrug 24 Wochen. Eingeschlossen wurden 68 erwachsene Patienten mit Typ-1-Diabetes, die eine Diabetesdauer > 12 Monate aufwiesen. Sie besaßen ausreichende Kenntnisse über die CSII und einen sicheren Umgang damit. Das betraf die sichere Einschätzung der Kohlenhydratmenge, Kenntnisse über die tageszeitabhängige Insulinempfindlichkeit und die Beherrschung von Korrekturregeln. Die Patienten besaßen nach eigenen Angaben keine Erfahrung im Umgang mit den erweiterten Pumpenfunktionen und auch nicht mit dem CGM. Von den 68 Patienten beendeten 65 die Untersuchung, Ursache für den Studienabbruch war in zwei Fällen die Ablehnung des dauerhaften Tragens des Glukosesen-

sors. Ein Patient suchte das Studienzentrum nicht mehr auf. Details der Patienten befinden sich in Tabelle 1.

Ein Überblick über die Beobachtungsstudie findet sich in Abbildung 1. Zunächst fand eine Run-in-Phase über vier Wochen statt, in welcher die übliche CSII durchgeführt wurde. Diese Phase diente als Kontrollphase der prospektiven Untersuchung, in welcher die Teilnehmer die bisherige CSII optimierten, aber ohne Anwendung der erweiterten Pumpenfunktionen. Die erste Visite diente der Schulung bzw. Nachschulung auf die Insulinpumpe Paradigm®722. Verwendet wurden Teile des sich zu diesem Zeitpunkt in Entwicklung befindlichen Schulungsprogramms Conclusio (18). Neben der Messung des HbA_{1c} fand die Befragung der Patienten nach einem speziell entwickelten Fragebogen statt (siebenstufige Skala). Die dabei gewonnenen Informationen beinhalteten Erfahrungen und Zufriedenheit mit der bisherigen CSII und die Beurteilung der Schulung und der dabei verwendeten Schulungsmaterialien. Am Ende dieser Phase wurde zur Beurteilung der Glukoseregulation mittels CGM ein Glukoseprofil über sechs Tage aufgezeichnet. In der Schulung zum CGM wurde zunächst nur auf die technische Seite, die Handhabung des Glukosesensors und der CGM-Funktion der Insulinpumpe eingegangen. Das schloss als wesentlichen Inhalt die Kalibrierung des Glukosesensors mit täglich mindestens

zwei gemessenen Blutzuckerwerten im Zustand der Glukosestabilität (zum Beispiel präprandial) ein. Die Patienten wurden aufgefordert, ihre Therapie unabhängig von den CGM-Daten in bekannter Weise weiterzuführen und die Sensorglukosewerte nicht unmittelbar in ihr Diabetesmanagement einzubeziehen. In der Schulung wurde deshalb nicht auf die Nutzung der CGM-Daten zur Anpassung der Therapie eingegangen. Die zweite, achtwöchige Phase begann mit Visite 2 und beinhaltete die Nutzung des Bolusexpert™. Es erfolgte eine spezielle Schulung auf diese Option mit dem Programm Conclusio (18). Am Ende dieser Phase wurden wiederum mittels CGM ein Glukoseprofil über sechs Tage aufgezeichnet und der HbA_{1c}-Wert gemessen. Zusätzlich erfolgte die Befragung der Patienten über die Anwendung und Erfahrungen mit dem Boluskalkulator (Sinnhaftigkeit der Anwendung, Diabetesmanagement mit dem Bolusexpert™) sowie die Erfüllung der Erwartungen an die Insulinpumpe und den Komfort bei der Anwendung. In der dritten Phase über 12 Wochen optimierten die Patienten schließlich ihr Diabetesmanagement unter der zusätzlichen Anwendung von CGM, womit sie praktisch die sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP) durchführten. Eingeleitet wurde diese Phase mit der umfassenden zweiten Schulung auf CGM in Visite 3 nach Conclusio (18). Der

Die 68 CSII-Patienten besaßen nach eigenen Angaben keine Erfahrung im Umgang mit den erweiterten Pumpenfunktionen.

Schulungsinhalt bezog sich besonders auf die Einbeziehung der CGM-Daten in das Diabetesmanagement (Unterschiede zwischen den Glukosesensordaten im Interstitium und Blutzuckerwerten, Bedeutung der Trendinformation, Alarmschwellen für hohe und niedrige Glukosewerte). Der Glukosesensor war in dieser Phase über den gesamten Zeitraum anzuwenden. Abschließend erfolgte eine umfassende Befragung der Patienten mit dem speziellen Fragebogen (siebenstufige Skala) zum CSII- und CGM-Manage-

ment (der Inhalt des Fragebogens ist aus Tabelle 3 ersichtlich).

Die Daten der Insulinpumpenanwendung (abgegebene Basalrate und Boli, angewendete Bolusoptionen, Tagesinsulinmenge, Anwendung des Bolus-

Durch die häufigere Anwendung des Boluskalkulators verbesserten sich fast alle glykämischen Parameter signifikant.

kalkulators Bolusexpert™), die gemessenen Blutzuckerwerte und die CGM-Profile werden über einen Zeitraum bis zu 12 Wochen im System Paradigm®Realtime gespeichert. Von diesem aus wurden sie über eine Schnittstelle in das Programm Carelink™ geladen. Dieses liegt internetbasiert vor, auch als die den Patienten zugängliche Version Carelink™Personal (<https://carelink.minimed.com>). Andererseits steht für die professionelle Auswertung zusätzlich die auf einem Computer zu installierende Form Carelink™Professional zur Verfügung. Alle Daten lassen sich im professionellen Programm synchronisieren. Der erste Datendownload erfolgte in Visite 3 nach Phase 2, der zweite in Visite 4 nach Phase 3, so dass alle gespeicherten Werte gesichert wurden (über den Zeitraum von 12 Wochen hinaus erfolgt in der Paradigm®Realtime ein sukzessives

Überschreiben der gespeicherten Daten). Analysiert und verglichen wurden

- die HbA_{1c}-Werte über die Beobachtungsdauer (Basis, Woche 12, Woche 24),
- die CGM-Glukoseprofile in den drei Phasen bezüglich
 - Mittelwert und Standardabweichung der Glukose,
 - hyperglykämischer Exkursionen (Area under the Curve (AUC), Zeiten im hyperglykämischen Bereich > 140 mg/dl bzw. > 7,8 mmol/l),
 - hypoglykämischer Exkursionen (Area under the Curve (AUC), Zeiten im hypoglykämischen Bereich < 70 mg/dl bzw. 3,9 mmol/l),
- Häufigkeit der Anwendung des Boluskalkulators Bolusexpert™ in den einzelnen Phasen der Untersuchung. Bewertet wurden weiterhin die Patientenfragebögen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS.

Ergebnisse und Diskussion

Anwendung des Boluskalkulators Bolusexpert™

Die Schulung der Patienten auf die Anwendung des Bolusexpert™ führte verständlicherweise zu dessen Anwendung (Abbildung 2). In Phase 2 (Anwendung Boluskalkulator ohne CGM-Unterstützung) erfolgte diese durchschnittlich

3,80 x/Tag ($p < 0,001$). Zusätzlich wurde eine manuelle Bolusgabe ohne Bolusexpert™ von durchschnittlich 2,62 x/Tag vorgenommen (in Phase 1 ohne Bolusexpert™ betrug die Bolusfrequenz 6,44 x/Tag). Die in Phase 3 durch CGM bedingte Visualisierung des Glukoseverlaufs erhöhte die Nutzungshäufigkeit des Boluskalkulators auf 4,34 x/Tag ($p < 0,05$). Nichtsignifikant verringerte sich die Anzahl der Bolusgaben ohne Bolusexpert™ auf durchschnittlich 2,53 x/Tag. Aus den Carelink™-Daten geht hervor, dass die erhöhte Anzahl der Bolusexpert™-Anwendungen/Tag insbesondere auf die Korrektur erhöhter Glukosewerte zurückzuführen war. Das ist auch aus Abbildung 2 zu schlussfolgern, denn die manuellen Boli ohne Bolusexpert™ sind insbesondere der Abdeckung von Mahlzeiten zuzuordnen.

Glykämische Kontrolle

Diese häufigere Anwendung des Boluskalkulators hatte positive Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle. Bis auf die verbrachten Zeiten im Bereich tiefer Glukosewerte (< 70 mg/dl bzw. 3,9 mmol/l) verbesserten sich alle glykämischen Parameter signifikant, wenn der Bolusexpert™ angewendet wurde. Bei zusätzlicher Anwendung von CGM mit Anzeige aktueller Glukosewerte kam es zu einer weiteren signifikanten Verbesserung (Tabelle 2).

Wesentlich ist weiterhin der Anteil an Patienten, bei welchen Verbesserungen oder Verschlechterungen in Bezug auf die einzelnen Glukosestoffwechselfparameter auftraten. Im Vergleich zu den Ausgangswerten wiesen 71,4 % der Patienten am Ende der Untersuchung einen niedrigeren HbA_{1c}-Wert auf, bei 17,1 % war dieser vergleichbar ($\pm 0,1$ %) mit dem Ausgangswert und bei 11,4 % gab es eine Verschlechterung. Vergleichbare Ergebnisse gab es bezüglich des Mittelwerts der Glukosekonzentration (besser: 74,6 %, gleich: 19,3 %, schlechter: 6,1 %) und der Standardabweichung (besser: 72,9 %, gleich: 16,8 %, schlechter 10,3 %). Bezüglich der AUC im Bereich > 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l verbesserten sich 86,2 % der Patienten, bei 6,2 % gab es keinen Unterschied zum Ausgangsniveau und bei 7,7 % trat eine Verschlechterung ein.

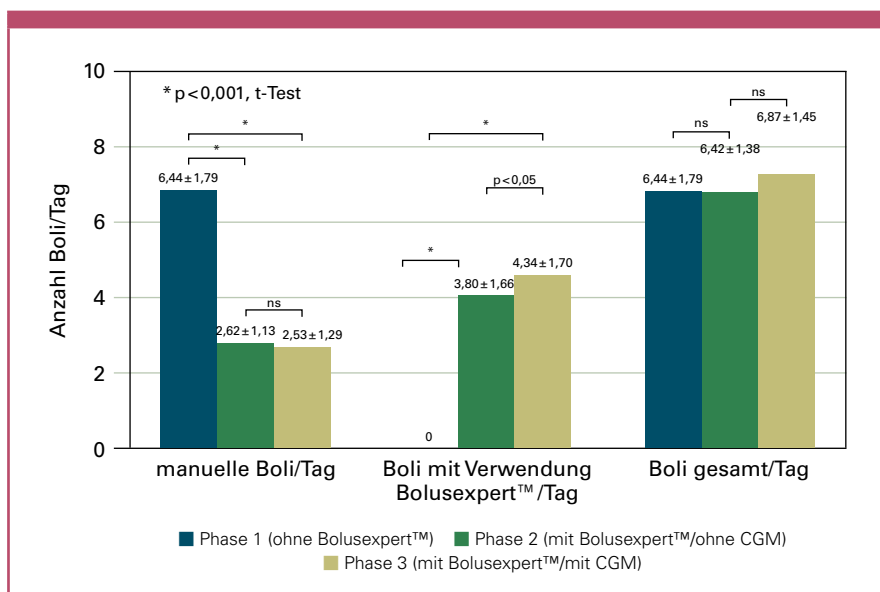


Abb. 2: Bolusgaben in den einzelnen Phasen der prospektiven Untersuchung.

Parameter	Basis CSII ohne BolExp	Woche 12 CSII mit BolExp	Änderung zur Basis/p	Wochen 13–24 CSII mit BolExp	Änderung zur Basis/p	Änderung zu Woche 12/p
HbA _{1c} (%)	7,78 ± 1,31	7,55 ± 1,03	Δ = -0,23 p = 0,006	7,38 ± 1,01	Δ = -0,40 p < 0,001	Δ = -0,17 p = 0,011
Mittelwert Glukose (mg/dl)	151,5 ± 28,9	145,5 ± 24,4	Δ = -6,0 p = 0,022	134,2 ± 21,6	Δ = -17,3 p < 0,001	Δ = -11,3 p < 0,001
Standardabweichung (mg/dl)	49,9 ± 12,0	44,7 ± 14,1	Δ = -5,2 p = 0,004	38,3 ± 9,1	Δ = -11,6 p < 0,001	Δ = -6,4 p < 0,001
AUC _{hoch} > 140 mg/dl (mg/dl x h)	28,2 ± 20,7	24,2 ± 16,3	Δ = -4,0 p = 0,022	17,1 ± 13,3	Δ = -11,1 p < 0,001	Δ = -7,1 p < 0,001
t _{hoch} > 140 mg/dl (min/Tag)	734,8 ± 300,3	662,6 ± 284,5	Δ = -72,2 p = 0,006	530,2 ± 243,8	Δ = -204,6 p < 0,001	Δ = -132,4 p < 0,001
AUC _{niedrig} < 70 mg/dl (mg/dl x h)	0,37 ± 0,48	0,41 ± 0,60	Δ = +0,04 ns	0,31 ± 0,34	Δ = -0,06 ns	Δ = -7,1 ns
t _{niedrig} < 70 mg/dl (min/Tag)	49,2 ± 65,2	44,9 ± 41,9	Δ = -72,2 ns	38,2 ± 37,9	Δ = -204,6 ns	Δ = -132,4 ns

Tab. 2: Veränderung von Parametern der glykämischen Kontrolle in den verschiedenen Phasen der Untersuchung: ohne Bolusexpert™ (BolExp), mit Bolusexpert™ und mit Bolusexpert™ und CGM (p-Wert nach t-Test, Angaben zu Glukosewerten nur in mg/dl).

Diese Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen der Befragung der Patienten zur Therapiezufriedenheit: 75 % empfanden durch die Verwendung der erweiterten Funktionen der Insulinpumpe und durch CGM eine Verbesserung ihrer Diabeseinstellung im Vergleich zur vorherigen CSII. Allerdings waren nur 1,9 % der Patienten der Meinung, dass sich ihre Therapie verschlechtert hatte (23,1 % empfanden keine Differenz), was Unterschiede zwischen der Wahrnehmung und den real gemessenen Stoffwechselfparametern belegt. Die Erwartungen bezüglich des Diabetesmanagements unter den erweiterten Pumpenfunktionen und unter CGM erfüllten sich für 83 % der Patienten.

Verdeutlicht werden sollen die Verbesserungen am Beispiel einer 40 Jahre alten Patientin mit Typ-1-Diabetes (Diabetesdauer 22 Jahre) in Abbildung 4. Die aus den Untersuchungsphasen 1 und 3 stammenden Glukosetagesprofile repräsentieren die für die Patientin in den jeweiligen Phasen typischen Verläufe. In der ersten Phase der Untersuchung (Ausgangs-HbA_{1c}-Wert 8,5 %), ohne Nutzung des Boluskalkulators, betrug die mittlere Glukosekonzentration 188 ± 53 mg/dl bzw. 10,4 ± 2,9 mmol/l. Die Fläche unter der Kurve im Glukosebereich > 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l betrug 51,7 mg/dl x Tag bzw. 2,87 mmol/l x Tag und die darin verbrachte Zeit 17 h 30 min. Im niedrigen Bereich < 70 mg/dl bzw. 3,9 mmol/l traten keine Werte auf. Unter Nutzung der erweiterten Insulinpumpenfunktionen

und von CGM verringerte sich der Glukosewert an einem für diese Untersuchungsphase repräsentativen Tag auf 139 ± 20 mg/dl bzw. 7,7 ± 1,1 mmol/l und AUC > 140 mg/dl bzw. > 7,8 mmol/l: 19,1 mg/dl x Tag bzw. 1,06 mmol/l x Tag, Zeit im Bereich > 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l: 11 h 50 min, AUC < 70 mg/dl bzw. 3,9 mmol/l: 0,0 mg/dl x Tag bzw. 0,00 mmol/l x Tag. Der diese Phase repräsentierende HbA_{1c}-Wert nach 24 Wochen verringerte sich auf 8,1 %.

Einige Patienten erzielten bei der Nutzung aller therapeutischen Optionen nahezu Glukosespiegel, die dem von stoffwechselgesunden Menschen entsprechen. Abbildung 5 zeigt dazu das Glukoseprofil über einen repräsentativen Zeitraum von sieben Tagen in der Studienphase 3 von einem 32 Jahre alten, männlichen Patienten mit Typ-1-Diabetes (Diabetesdauer 27 Jahre). Die Sensorglukosewerte betragen in

diesem Zeitraum 103 ± 24 mg/dl bzw. 5,7 ± 1,3 mmol/l, der nach 24 Wochen gemessene HbA_{1c}-Wert 5,9 %. Es zeigten sich nur ganz geringfügig Werte im hyperglykämischen (Ø AUC > 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l: 0,8 mg/dl x Tag bzw. 0,04 mmol/l x Tag) und hypoglykämischen (Ø AUC < 70 mg/dl bzw. 3,9 mmol/l: 0,5 mg/dl x Tag bzw. 0,03 mmol/l x Tag) Bereich.

75 % empfanden durch die Verwendung der erweiterten Pumpenfunktionen eine Verbesserung ihrer Diabeseinstellung.

Patientenbefragung

Die Bewertung durch die Patientenfragebögen erfolgte nach einer siebenstu-

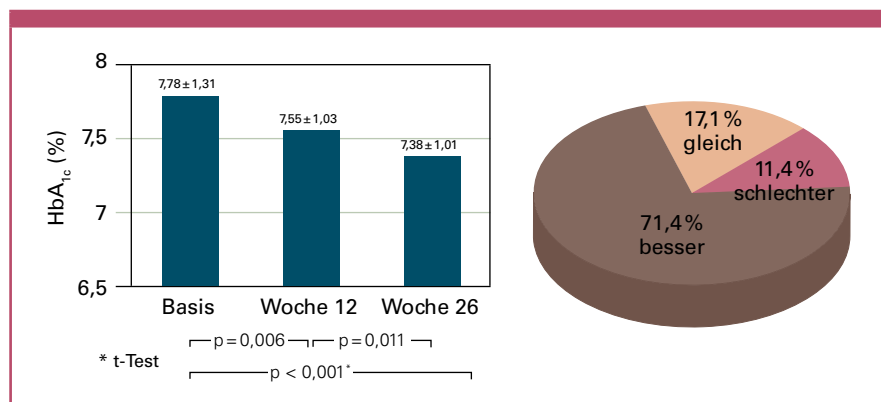


Abb. 3: Entwicklung des HbA_{1c}-Werts während der Beobachtungsdauer und Anteil an Patienten mit Verbesserungen oder Verschlechterungen bezüglich des HbA_{1c}-Werts.

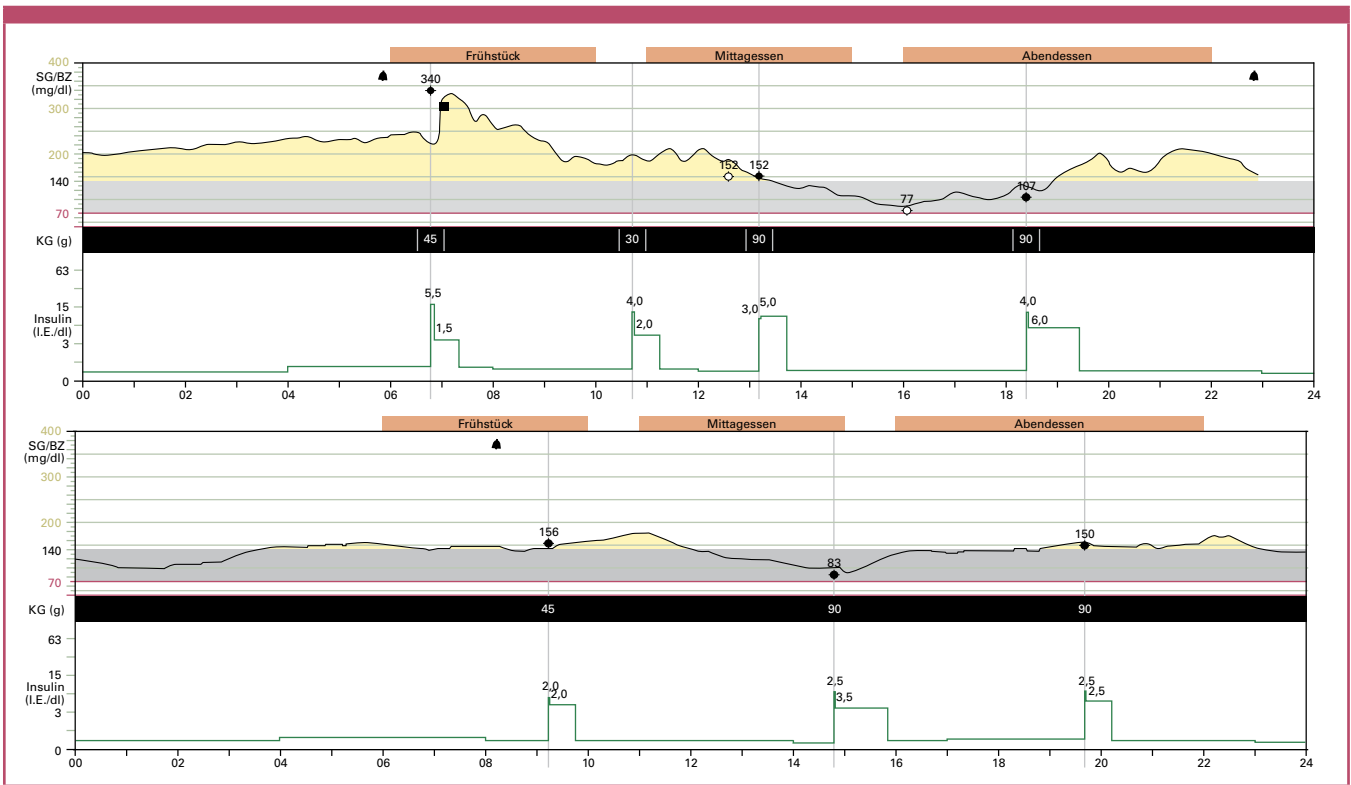


Abb. 4: Vergleich der Glukoseprofile aus zwei Phasen der Untersuchung. Oben: Die Patientin nutzt nicht die erweiterten Pumpenfunktionen (Phase 1). Der mittlere Glukosewert über den Tag beträgt 188 ± 53 mg/dl bzw. $10,4 \pm 2,9$ mmol/l. Unten: Die Patientin nutzt den Bolusexpert™ und CGM zur Therapieanpassung (Phase 3). Der mittlere Glukosewert über den Tag beträgt 139 ± 20 mg/dl bzw. $7,7 \pm 1,1$ mmol/l. Diese Glukoseprofile waren typisch für die jeweilige Untersuchungsphase (schwarze Linie: Glukoseverlauf, grüne Linie: Insulinabgabe; SG: Sensorglukose, BZ: Blutzucker).

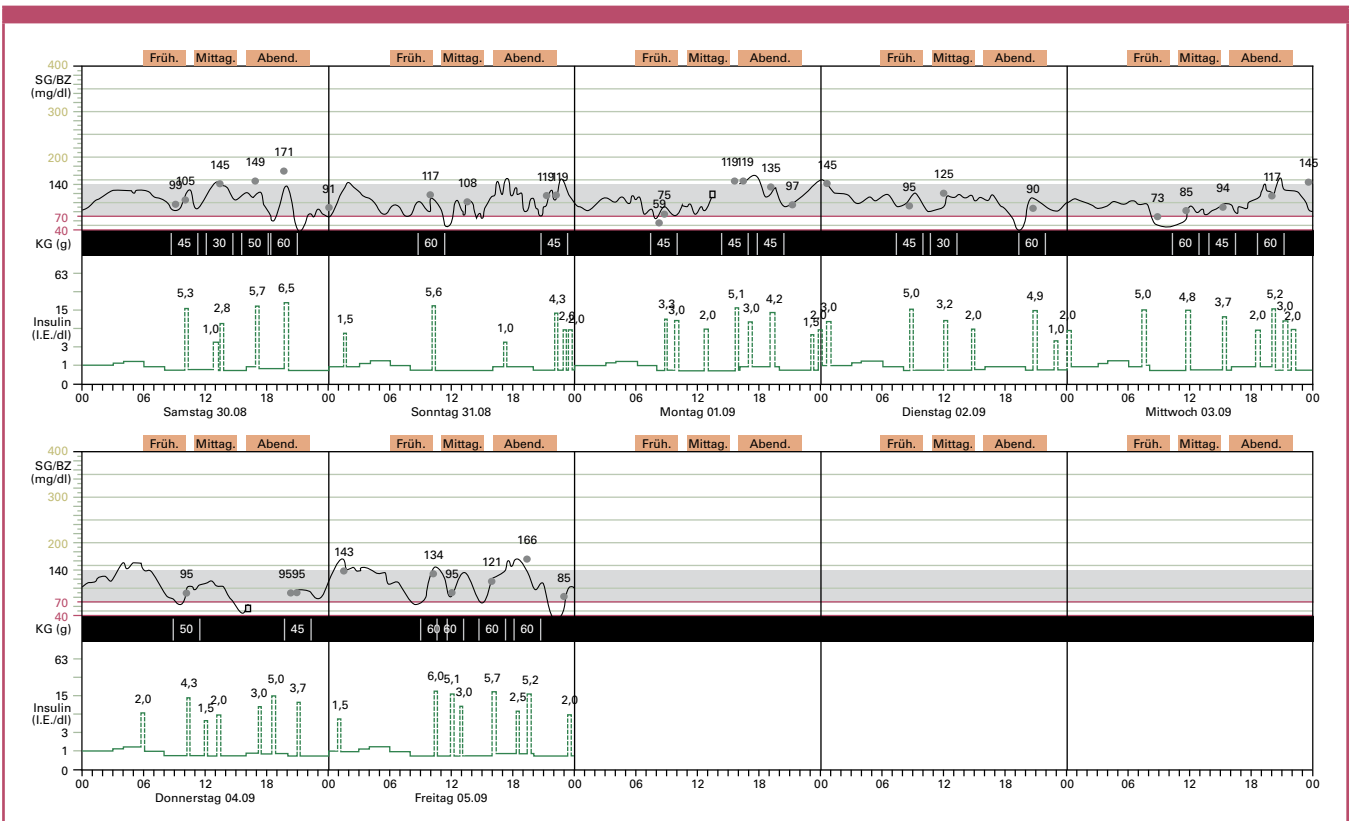


Abb. 5: Nahezu normoglykämische Glukoseverläufe über sieben Tage unter der sensorunterstützten Pumpentherapie (männlicher Patient mit Typ-1-Diabetes, Alter 32 Jahre, Diabetesdauer 27 Jahre, HbA_{1c} 5,9%). Die durchschnittliche Anzahl der Boli betrug 3,9/Tag, die durchschnittliche Anwendung des Bolusexpert™ 3,0/Tag. Die CGM-Profile ergaben in diesem Zeitraum einen Glukosespiegel von 106 ± 25 mg/dl bzw. $5,9 \pm 1,4$ mmol/l (schwarze Linie: Glukoseverlauf, grüne Linie: Insulinabgabe).

figen Linkert-Skala (1: keine Zustimmung, 7: volle Zustimmung). In Bezug auf das Diabetesmanagement mit Hilfe der erweiterten Pumpenfunktionen ergab sich ein hoher Zustimmungswert von $5,55 \pm 0,40$. Erwartungsgemäß war dieser etwas geringer bei dem Fragenkomplex zum Komfort bei der Anwendung des Glukosesensors ($5,27 \pm 0,33$), bedingt dadurch, dass eine zusätzliche Insertion erfolgen muss. Das betraf auch die Beurteilung der Alarme durch die CGM-Komponente ($5,00 \pm 1,08$), wobei sich die verminderte Zustimmung besonders auf die Frage „die Alarme sind nachts nicht störend“ bezog. In Tabelle 3 sind die Fragen mit der entsprechenden Bewertung zusammengestellt. In der Befragung nach der Nutzung von CGM, unabhängig von der Bezahlung der Glukosesensoren, plädierten 37 % der Teilnehmer für eine dauerhafte Anwendung, 52 % für die Anwendung über die Hälfte der Zeit und 7 % für das gelegentliche Tragen des Glukosesensors. Nur 4 % der Patienten lehnten die Nutzung ganz ab.

Zusammenfassung

Bei der Untersuchung einer motivierten Patientengruppe unter Alltagsbedingungen verbesserte sich der HbA_{1c} -Wert unter der Nutzung der erweiterten Pumpenfunktionen. Eine weitere Verbesserung trat ein bei Verwendung von CGM, weil durch die Visualisierung des Glukoseverlaufs einerseits die Notwendigkeit für den Abruf eines Korrekturbolus offensichtlich wurde, andererseits auch ein besseres Verständnis der Patienten für die Nutzung des Boluskalkulators eintrat. Darüber hinaus war CGM für die Steuerung der Insulinpumpentherapie effektiv. Insgesamt verbesserte sich der HbA_{1c} -Wert im Vergleich zur Ausgangssituation bei mehr als 70 % der Patienten. Weiterhin kam es zur

- Senkung der AUC > 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l,
- Verringerung der verbrachten Zeit im Bereich > 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l,
- Verringerung der Glukosevariabilität (beurteilt anhand der Standardabweichung),
- tendenziellen Abnahme der Zeit im Bereich < 70 mg/dl bzw. 3,9 mmol/l.

In der dritten Phase der Untersuchung, also unter der sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP) mit Nutzung des Bolusmanagements, erreichten einige Patienten sogar Normoglykämie (Glukosebereich von 70 bis 140 mg/dl bzw. 3,9 bis 7,8 mmol/l). Das zeigt die hohe Relevanz dieser technischen Optionen, falls diese die Patienten zu einer Verbesserung der Diabeseinstellung motivieren. In diesem Sinne werden motivierte Pati-

enten umfassend unterstützt. Dass sich ein geringer Teil der Patienten (11,4 %) unter den erweiterten Pumpenfunktionen auch verschlechterte, zeigt, dass diese Optionen nicht automatisch zur Stoffwechselerverbesserung führen und dass die Auswahl geeigneter Patienten für die SuP essentiell ist.

Auch die Patienten selbst beurteilten die erweiterten Pumpenfunktionen überwiegend als positiv und stellten fest, dass

Frage	Zustimmungswert
<i>Beurteilung des Diabetesmanagements:</i>	
Mit Hilfe des PRT-Systems konnte ich Glukoseauslenkungen nach oben und unten besser verhindern.	5,76 ± 1,48
Ich fühlte mich mit dem PRT-System nachts sicherer.	5,77 ± 1,42 *
Ich konnte meinen Blutzuckerspiegel mit Hilfe des PRT-Systems besser einstellen.	5,76 ± 1,50
Die Funktion Bolusexpert™ hat sich für die Einstellung des Blutzuckerspiegels als hilfreich erwiesen.	6,04 ± 1,41
Durch die CGM-Komponente habe ich die Funktion des Bolusexpert™ besser verstanden und konsequenter angewendet.	5,43 ± 1,54
Ich habe verstanden, dass durch die Anwendung von CGM und Bolusexpert™ die Glukoseauslenkungen geringer sind.	5,96 ± 1,36
Die Anwendung von CGM von Anfang an hätte zu einem besseren Verständnis und zur konsequenteren Anwendung des Bolusexpert™ geführt.	5,02 ± 1,44
Mit Hilfe der CGM-Komponente des PRT-Systems konnte ich Hyperglykämien nach den Mahlzeiten besser managen.	5,09 ± 1,52
Dank der erhaltenen Informationen kam es seltener zum Auftreten von Hypoglykämien.	5,15 ± 1,84
<i>Beurteilung des Komforts der CGM-Komponente des PRT-Systems:</i>	
Das Schlafen mit Minilink-Transmitter und Sensor war kein Problem.	5,29 ± 1,66
Ich hatte keine Probleme mit der Befestigung des Minilink-Transmitters.	5,24 ± 1,81
Ich hatte keine Probleme beim Legen und Starten neuer Sensoren.	4,70 ± 1,80
Benutzte Sensoren ließen sich leicht wieder entfernen.	6,20 ± 1,42
Das Einführen eines Sensors war mit dem Einführen eines Infusionssets zu vergleichen.	4,92 ± 1,79
<i>Beurteilung der Alarme durch die CGM-Komponente des Systems:</i>	
Ich fand es gut, bei ansteigendem oder abfallendem Glukosespiegel alarmiert zu werden.	5,35 ± 1,82
Die aufgetretenen Alarme verliehen mir eine bislang unbekannt Einsicht in das Verhalten meines Glukosespiegels.	5,30 ± 1,64
Beim Auftreten von Alarmen überprüfte ich meinen Blutzuckerspiegel mit Hilfe eines Blutzuckermessgeräts.	5,63 ± 1,56
Die nachts aufgetretenen Alarme waren nicht störend.	2,85 ± 1,95
Es traten viele Fehlalarme auf.	4,49 ± 1,80
Das Paradigm®Realtime-System hat Schwankungen des Glukosespiegels nach oben und unten korrekt identifiziert.	5,20 ± 1,68
Ich wusste, wie ich auf die verschiedenen Alarme zu reagieren hatte.	6,20 ± 1,04 *

Tab. 3: Grad der Zustimmung der 65 befragten Patienten im Rahmen der Beobachtungsstudie (1: keine Zustimmung, 7: volle Zustimmung; bis auf die beiden mit * gekennzeichneten Fragen variierten die Antworten im gesamten Bereich von 1 bis 7, bei den mit * gekennzeichneten von 2 bis 7) (PRT: Paradigm®Realtime).

sie davon profitierten. Die CGM-Komponente wurde dabei als sehr hilfreich empfunden, auch wenn für den Komfort des Glukosesensors weitere Verbesserungen in Bezug auf das Legen und Tragen

CGM unterstützt die Nutzung der erweiterten Funktionen moderner Insulinpumpen durch die sich ergebende Visualisierung.

gewünscht werden. Die erlebten Vorteile betrafen sowohl die Nutzung des Bolusmanagements als auch das Sicherheitsgefühl bei der Anwendung der Therapie. Generell unterstützt CGM die Nutzung der erweiterten Funktionen moderner Insulinpumpen durch die sich ergebende Visualisierung des Glukoseverlaufs. Bei permanenter Anwendung im Sinne der SuP bestätigten sich die positiven Resultate kontrollierter, randomisierter Studien (z. B. REAL-Trend-Studie (19)).

Literatur

1. Koivisto VA, Yki-Jarvinen H, Helve E, Karonen SL, Pelkonen R: Pathogenesis and prevention of the dawn phenomenon in diabetic patients treated with CSII. *Diabetes* 1986; 35: 78-82
2. Pickup JC, Kidd J, Burmiston D, Yemane N: Effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion in hypoglycaemia-prone type 1 diabetes. *Practical Diabetes International* 2005; 22 (1): 10-14
3. Bode BW, Steed RD, Davidson PC: Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 324-327

4. Aragona M, Giannarelli R, Coppelli A, Palumbo F, Del Prato S, Marchetti P: Improvement of retinopathy in type 1 diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabetes Metabol* 2003; 29: 4S235
5. Lüddecke HJ, Hofmann W, Guder WG, Renner R: Urinary albumin concentration in 52 CSII treated type 1 diabetic patients during a follow-up of 4 years. *Diabetes und Stoffwechsel* 2002; 11 (Suppl 1): 115
6. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M: Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 746-751
7. DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621
8. DECODE Study Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-696
9. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583
10. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117
11. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: B21-B29
12. Piconi L, Quagliaro L, DaRos R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabo C, Ceriello A: Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose)

polymerase. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1453-1459

13. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A: Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E924-E930
14. Ceriello A, Kumar S, Piconi L, Esposito K, Giugliano D: Simultaneous control of hyperglycemia and oxidative stress normalizes endothelial function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 649-654
15. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Kaufman FR: Early onset of subclinical atherosclerosis in young patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004; 145: 452-457
16. Gross TM, Kaye D, King A, Rother C, Juth S: A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 365-369
17. Jankovec Z: Frequency of available insulin pump functions use by patients with diabetes mellitus. 1st ATTD Meeting, Prague 2008, Proceedings 112
18. Edition Medtronic: ConClusio Schulungsprogramm zum kontinuierlichen Glukosemonitoring und zur sensorunterstützten Insulinpumpentherapie. 2010
19. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Hanaire H, Jeandier N, Nicolino M: Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2245-2250

Korrespondenzadresse

Dr. Ralf Kolassa
Priamosstraße 20
50127 Bergheim, Erft
E-Mail: di_rko@freenet.de

Manuskript eingegangen: 8. April 2010
Manuskript angenommen: 15. Juli 2010

Interessenkonflikte

Ralf Kolassa, Hansjörg Mühlen, Michael Maraun, Ludger Rose, Gerhard Eberlein, Bernd Donaubauer, Klaus Busch, Ralf-Uwe Häußler, Ralf Jung, Roland Göbl, Sabine Semmler, Wolfgang Kohn, Benno Schulze-Schleppinghof und Stephan Bonnermann sind Diabetologen DDG in einem Krankenhaus oder einer diabetologischen Schwerpunktpraxis, ohne kommerzielles Interesse an CSII, CGM bzw. SuP.

Ralf Kolassa tritt als Referent für das Unternehmen Medtronic zur sensorunterstützten Pumpentherapie auf.
Annegret Hellenkamp, Iris Jansen und Anette Sack sind Diabetesberaterinnen DDG in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis, ohne kommerzielles Interesse an CSII, CGM bzw. SuP.
Andreas Thomas ist Wissenschaftlicher Leiter des Unternehmens Medtronic GmbH, Hersteller der Insulinpumpen Paradigm und von CGM-Systemen.
Die Untersuchung wurde gesponsert vom Unternehmen Medtronic GmbH, Geschäftsbereich Diabetes.

FÜR DIE PRAXIS

Die hier vorliegende Beobachtungsstudie mit 68 Typ-1-Diabetikern mit Insulinpumpentherapie sollte beantworten, wie sich die technischen Möglichkeiten des Systems Paradigm®Realtime, speziell des Bolusexpert™ und des kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGM), auf die glykämische Einstellung auswirken.

Ergebnisse:

- Die häufigere Anwendung des Boluskalkulators hatte positive Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle.
- Bei zusätzlicher Anwendung von CGM mit Anzeige aktueller Glukosewerte kam es zu einer weiteren signifikanten Verbesserung.
- Im Vergleich zu den Ausgangswerten wiesen 71,4 % der Patienten am Ende der Untersuchung einen niedrigeren HbA_{1c}-Wert auf.
- 75 % empfanden durch die Verwendung der erweiterten Funktionen der Insulinpumpe und durch CGM eine Verbesserung ihrer Diabeteseinstellung im Vergleich zur vorherigen CSII.