

FORTBILDUNG

Wertvolle Anwendung für Patienten

Kontinuierliche Glukosemessung bei Typ 1-Diabetes

Vordringliches Ziel der Therapie des Typ 1-Diabetes bleibt eine möglichst gute, gleichzeitig aber auch stabile Stoffwechselkontrolle. Ein normnahes Glykohämoglobin, erreicht mit einer geringen Blutzucker-Variabilität, ist ein wichtiger Faktor, das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgeschäden des Typ-1-Diabetes zu verhindern bzw. zu verzögern.



Dr. med. Karl Scheidegger
St. Gallen

L'objectif primordial de la thérapie du diabète de type 1 reste le contrôle métabolique aussi bon que possible, mais également stable. Une valeur d'hémoglobine glyquée à proximité de la norme avec une variabilité basse de la glycémie est un facteur important pour la prévention ou le retard des dommages micro – et macrovasculaires du diabète de type 1.

Die kontinuierliche subcutane Insulininfusion (CSII) mittels Insulinpumpen hat in den letzten ca. 4 Jahrzehnten viel dazu beigetragen, die Behandlung des Typ 1-Diabetes zu verbessern, ohne dass dabei ein deutlich erhöhtes Risiko für Hypoglykämien in Kauf genommen werden musste. Die Technologie der Insulinpumpen ist heute ausgereift. Sie umfasst die Möglichkeiten, weitgehend bedarfsgerechte Basalraten zu wählen und diese temporär an veränderte Bedingungen (Aktivität, Stress, Krankheit etc.) anzupassen; unterschiedliche Bolusabgaben einzusetzen (z.B. verzögerte Abgabe); die Insulindosen mit Hilfe eines Bolusrechners festzulegen, etc.

Seit einigen Jahren ist es nun auch möglich, mit Hilfe eines kontinuierlichen Glucosemonitorings (CGM) die Dynamik des Gluco-

severlaufs sowohl basal (z.B. in der Nacht) wie auch als Antwort auf Ernährung und körperliche Aktivität zu erfassen. Wenn auch das artifizielle Pankreas, die weitgehend patientenunabhängige integrale Verbindung einer – computergesteuerten – Insulinpumpe mit einem Glucosesensor in absehbarer Zeit (noch) nicht marktreif sein wird, hat das kontinuierliche Glucosemonitoring bereits jetzt sowohl diagnostisch wie auch therapeutisch einen festen Stellenwert im modernen Diabetes-Management.

Ein paar Vorbemerkungen zur Physiologie und Technologie

Prinzipiell existieren zwei unterschiedliche Verfahren zur Glucosemessung: chemisch, durch Messung der Glucosekonzentration über die im Rahmen einer chemischen Reaktion entstandenen Produkte; und physikalisch. Dabei wird die Wechselwirkung von Glucose mit zugeführter Energie, z.B. über elektromagnetische Felder, für die Konzentrationsmessung genutzt.

Die physikalischen Verfahren sind nicht-invasiv. Die Haut muss nicht verletzt werden. Wegen der relativ geringen Glucosekonzentrationen stossen die physikalischen Methoden aber rasch an die Grenzen der Messgenauigkeit. Zudem führen zahlreiche Störfakto-

TAB. 1	Aktuell in der Schweiz verfügbare Nadelsensoren
von Medtronic:	
▶ iPro™2	1)
▶ Guardian® REAL-Time	
▶ MiniMed Paradigm® REAL-Time	2)
▶ MiniMed Paradigm® Veo™	2) 3)
1) verblindetes System	
2) in Kombination mit einer Insulinpumpe	
3) bei Hypoglykämiegefahr kann Insulinabgabe gestoppt werden	
Der FreeStyle Navigator™ der Firma Abbott steht kurz vor der Einführung	

ren zu einer ungenügenden Reproduzierbarkeit der Resultate. Die – von vielen Betroffenen sehnlich gewünschte „Zuckeruhr“ ist deshalb nicht in greifbarer Nähe. Elektrochemische Messungen der Glucose bedürfen eines Probenmaterials. Sie sind deshalb invasiv. Die aktuell in der Schweiz verfügbaren Systeme sind sogenannte minimal invasive Nadelsensoren. Sie messen die Glucosekonzentration im Interstitium des Unterhautfettgewebes. Der Begriff kontinuierliche Blutzuckermessung ist deshalb nicht ganz korrekt und sollte vermieden werden.

Regelmässige Kalibrierung obligatorisch

Eine weitgehende Übereinstimmung der Messwerte im Interstitium und im Blut besteht leider nur in Phasen von Glucosestabilität, z.B. in der Nacht. Bei sich verändernden Blutglucosewerten, z.B. postprandial, ist deshalb die im Interstitium gemessene Glucosekonzentration zwischen 5–25 Minuten verzögert. Dies hat selbstverständlich Konsequenzen für die Interpretation der Messresultate. Zudem muss beachtet werden, dass die (Mikro-)Verletzungen durch die Nadelelektrode mit zunehmender Liegedauer zu einer Drift der Resultate führen. Eine regelmässige, mehrmals tägliche Kalibrierung des Systems mit normalen Blutzuckermessungen, durchgeführt im Zustand der Glucosestabilität, ist deshalb bei allen aktuell verfügbaren Sensoren (Tab. 1) obligatorisch. Am Rande sei in diesem Zusammenhang erwähnt, dass die Messgenauigkeit aller den Patienten zur Verfügung stehenden „konventionellen“

TAB. 2	Indikationen zum diagnostischen („verblindeten“) kontinuierlichen Glucosemonitoring
▶ wiederholte, schwere, insbesondere nächtliche Hypoglykämien	
▶ Verdacht auf unbemerkte Hypoglykämien	
▶ Schlechte Stoffwechselkontrolle (hohes HbA1c, grosse Blutzuckerschwankungen) trotz guter Compliance	
▶ (Verdacht auf) Dawn-Phänomen	
▶ Diskrepanz zwischen Blutzuckerwerten und HbA1c (Verdacht auf schnelle/ langsame Glykosylierung)	
▶ Erhöhte körperliche Aktivität/Sport	
▶ Schwangerschaft (bei Typ-1-Diabetes)	
▶ (Verdacht auf) postprandiale Hyperglykämie	
▶ Jede Form unklarer Blutzuckerläufe	

Blutzucker-Messgeräte, die zur Kalibrierung der Glucosesensoren eingesetzt werden, nie diejenige von Laborgeräten erreicht. CGM-Resultate sind deshalb in erster Linie in Bezug auf ihre Dynamik zu interpretieren und nur bedingt auf die absoluten Glucosekonzentrationen.

Diagnostischer und therapeutischer Einsatz des CGM

Grundsätzlich unterscheiden wir zwischen einem diagnostischen und einem therapeutischen Einsatz der kontinuierlichen Glucosemessung. Beim diagnostischen CGM geht es um die Erfassung eines Ist-Zustandes. Die Interpretation der Resultate führt idealerweise zu künftigen Therapieänderungen. Um einen sofortigen Einfluss der Messungen auf die Behandlung möglichst auszuschliessen, ist das System vorzugsweise „verblindet“, das heisst die Glucosewerte können erst nach Abschluss der Aufzeichnungen eingesehen werden.

Die Indikationen zum diagnostischen Glucosemonitoring sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Im Vordergrund stehen selbstverständlich Fragen in Bezug auf (unerkannte) Hypoglykämien und postprandiale Blutzuckerexkursionen. Typischerweise werden die Glucoseverläufe während ein (entsprechend ca. 6 Tagen) bzw. zwei (entsprechend ca. 12 Tagen) „Sensorlängen“ aufgezeichnet. Ev. wird die Messung nach erfolgter Therapieänderung wiederholt.

Permanent erhöhte Werte und Glucosespitzen gut beeinflussbar

Wird das CGM eingesetzt zur Therapiesteuerung, müssen die aktuellen Glucosekonzentrationen selbstverständlich jederzeit einsehbar sein. Wichtigste Indikation ist wohl das wiederholte Auftreten schwerer Hypoglykämien, insbesondere bei verminderter bzw. fehlender Hypoglykämie-Wahrnehmung. Eine ungenügende Stoffwechselkontrolle mit HbA1c-Werten über ca. 8% trotz nachgewiesener guter Compliance der Betroffenen ist ebenfalls geeignet, von einem therapeutischen CGM-Einsatz zu profitieren. Permanent erhöhte Zuckerwerte und postprandiale Glucosespitzen lassen sich oft gut beeinflussen. Für diese beiden Indikationen werden die Kosten für das therapeutische Glucosemonitoring auch von den Krankenkassen getragen.

Im offenen System mit Einsehbarkeit der aktuellen Glucose lässt sich durch Pfeile auch ersehen, wie sich die Glucosekonzentration tendenziell verändert. Über entsprechende Algorithmen lassen sich diese Angaben koppeln mit einem Alarmsystem, welches auf eine drohende Hypoglykämie aufmerksam machen kann. Bei der Minimed Paradigm®Veo™ kann zudem die Insulinabgabe gestoppt werden, wenn eine individuell festzulegende Glucoseschwelle unterschritten wird.

Datenmanagement

Die aktuellen Glucosesensoren messen den Glucosegehalt des Interstitiums praktisch kontinuierlich. Auf dem Display wird der durchschnittliche Wert alle 5 Minuten angezeigt. Dies ergibt für einen einzigen Tag bereits maximal 288 Resultate. Bei einer Verweildauer des Sensors von 6 Tagen sind die Daten derart umfassend, dass sie nur mit Hilfe geeigneter Software sinnvoll analysiert werden können. Das Programm CareLink™ von Medtronic unterstützt die Auswertung mit Hilfe von Glucose-Verlaufskurven, synoptisch oder pro Tag; Angaben zur Dauer hyper- bzw. hypoglykämischer Phasen pro Tag; die Berechnung der AUC (area under the curve) in

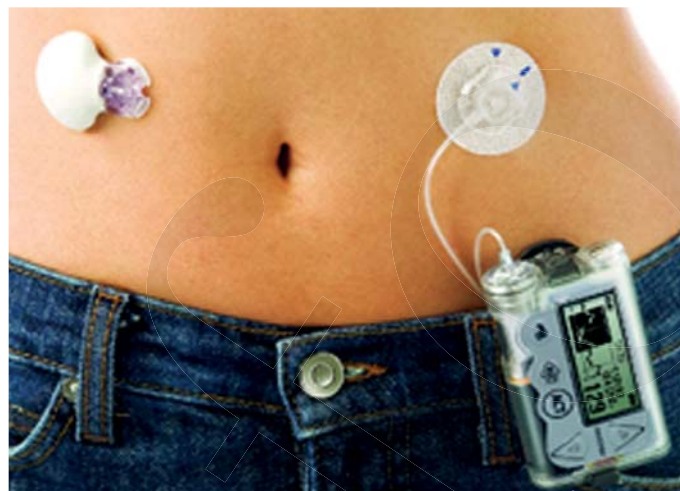
den festgelegten Glucosebereichen; Angaben der Insulindosen etc. Die Interpretation durch den Facharzt sollte systematisch erfolgen mit Berücksichtigung der Nachtphase, des präprandialen Verlaufs und der postprandialen Entwicklung der Glucosekonzentration.

Kombination von Glucosesensor und Insulinpumpe

Die Sensorunterstützte Pumpentherapie hat erhebliches Potential. Sie kann in ausgewählten Fällen bereits eingesetzt werden bei Beginn der Pumpentherapie, insbesondere zur Optimierung der Basalraten-Einstellung. Zudem hat das CGM sehr gute Schulungsaspekte. Es hilft zur Visualisierung des Glucoseverlaufs nach Mahlzeiten und bei Sport. Damit animiert es zur Nutzung spezieller Pumpenfunktionen wie der temporären Basalratensenkung (bei Sport) oder den verschiedenen Bolusoptionen (bei spezieller Ernährung). Schliesslich dient der Sensor zur Detektion von Hypoglykämien (diagnostisch) und deren Verhinderung (therapeutisch).

Selbstverständlich können die Daten des Glucosesensors auch übernommen werden zur Berechnung der Bolusdosen mit Hilfe eines Bolusrechners, einer Option, die alle modernen Insulinpumpen anbieten. Die Glucoseverläufe helfen zudem, die im Bolusrechner eingespeisten Parameter wie Insulinwirkzeit, Korrekturfaktor oder Kohlenhydratfaktor zu überprüfen.

Die integrale Kombination von Glucosesensor und Insulinpumpe im Sinne eines vollständigen Closed-Loop hat vor ihrer allfälligen Realisierung noch zahlreiche Hindernisse zu überwinden. Insbesondere sind alle heute verfügbaren Insuline zu langsam wirksam, um Veränderungen des Gleichgewichts (Essen, körperliche Aktivität, Stress) rechtzeitig ausgleichen zu können. Nur durch aktives Handeln des Diabetikers kann diese Verzögerung neutralisiert werden.



Take-Home Message

- ◆ Ein normnahe Glykohämoglobin und eine geringe Blutzuckervariabilität ist ein wichtiger Faktor zur Verhinderung bzw. Verzögerung von mikro- und makrovaskulären Folgeschäden des Typ 1 Diabetes
- ◆ Das kontinuierliche Blutzuckermonitoring hat heute sowohl diagnostisch als auch therapeutisch einen festen Stellenwert
- ◆ Die weitgehende Übereinstimmung der Messwerte im Interstitium und im Blut besteht nur in Phasen der Glucosestabilität. Bei sich verändernden Blutglucosewerten ist die gemessene Konzentration um 5–25 Min. verzögert, was Konsequenzen für die Interpretation der Messwerte hat
- ◆ Die Interpretation durch den Facharzt sollte systematisch unter Berücksichtigung der Nachtphase, sowie des präprandialen Verlaufs und der postprandialen Entwicklung erfolgen

Messages à retenir

- ◆ Une valeur d'hémoglobine glyquée à proximité de la norme avec une variabilité basse de la glycémie est un facteur important pour la prévention ou le retard des dommages micro-et macrovasculaires du diabète de type 1
- ◆ La surveillance du glucose en continu représente aujourd'hui une valeur fixe à la fois dans le diagnostic et dans la thérapie
- ◆ Le large accord des valeurs de glucose mesurées dans l'interstitium et dans le sang n'est que dans des périodes de stabilité. Lorsque les valeurs de glycémie changent, la concentration mesurée est retardée de 5–25 min, ce qui a des conséquences pour l'interprétation des valeurs mesurées
- ◆ L'interprétation par le spécialiste devrait être prise en compte de façon systématique dans la phase de nuit, à jeun et au cours du développement post-prandiale

Dr. med. Karl Scheidegger
 Endokrinologie/Diabetologie FMH
 Aerztehaus Vadianus
 Vadianstr. 31, 9000 St.Gallen
 kscheidegger@sunrise.ch

Literatur: beim Verfasser