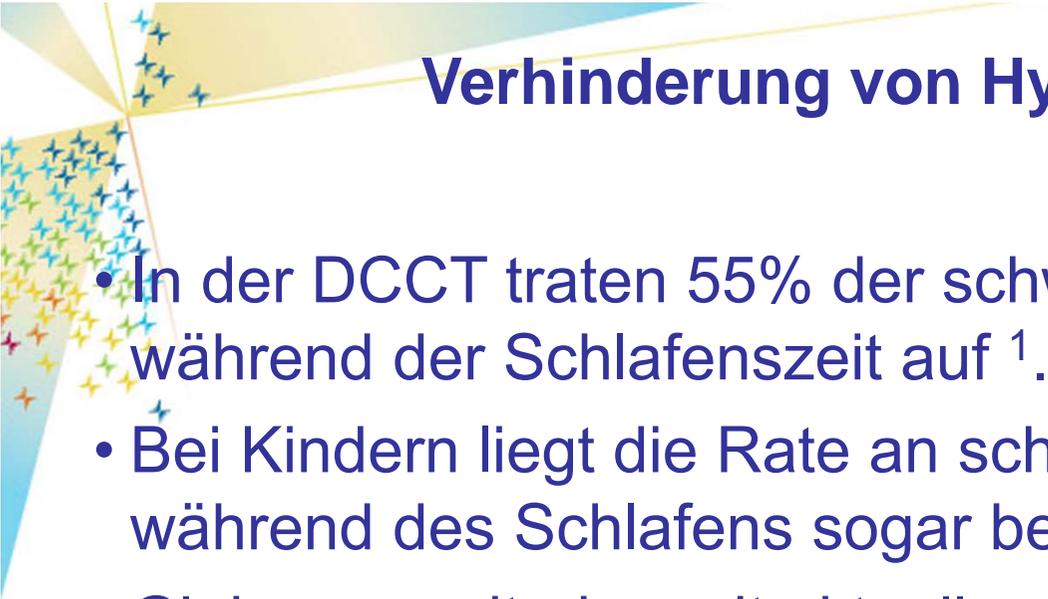




# **Verhinderung von Hypoglykämien durch automatische Insulinpumpenabschaltung: Prinzip und Erfahrungen**

**DDG-Herbsttagung Berlin, 12. November 2011**  
Symposium: Diabetes & Technologie 2011



## Verhinderung von Hypoglykämien

- In der DCCT traten 55% der schweren Hypoglykämien während der Schlafenszeit auf <sup>1</sup>.
- Bei Kindern liegt die Rate an schweren Hypoglykämien während des Schlafens sogar bei 75% <sup>2</sup>.
- Glukosemonitoring mit aktuellen Glukosewerten kann durch Alarme Hypoglykämien in der Nacht verhindern, allerdings erfolgt häufig keine Reaktion auf die Alarme (bei 71% in <sup>3</sup>)

<sup>1</sup> DCCT Group: Diabetes Care 18; 1995: 1415

<sup>2</sup> Davis: Diabetes Care 20; 1997: 22

<sup>3</sup> Buckingham: DTT 7; 2005:440

## Sind Hypoglykämien gefährlich bei Patienten mit Diabetes?

### Beispiel:

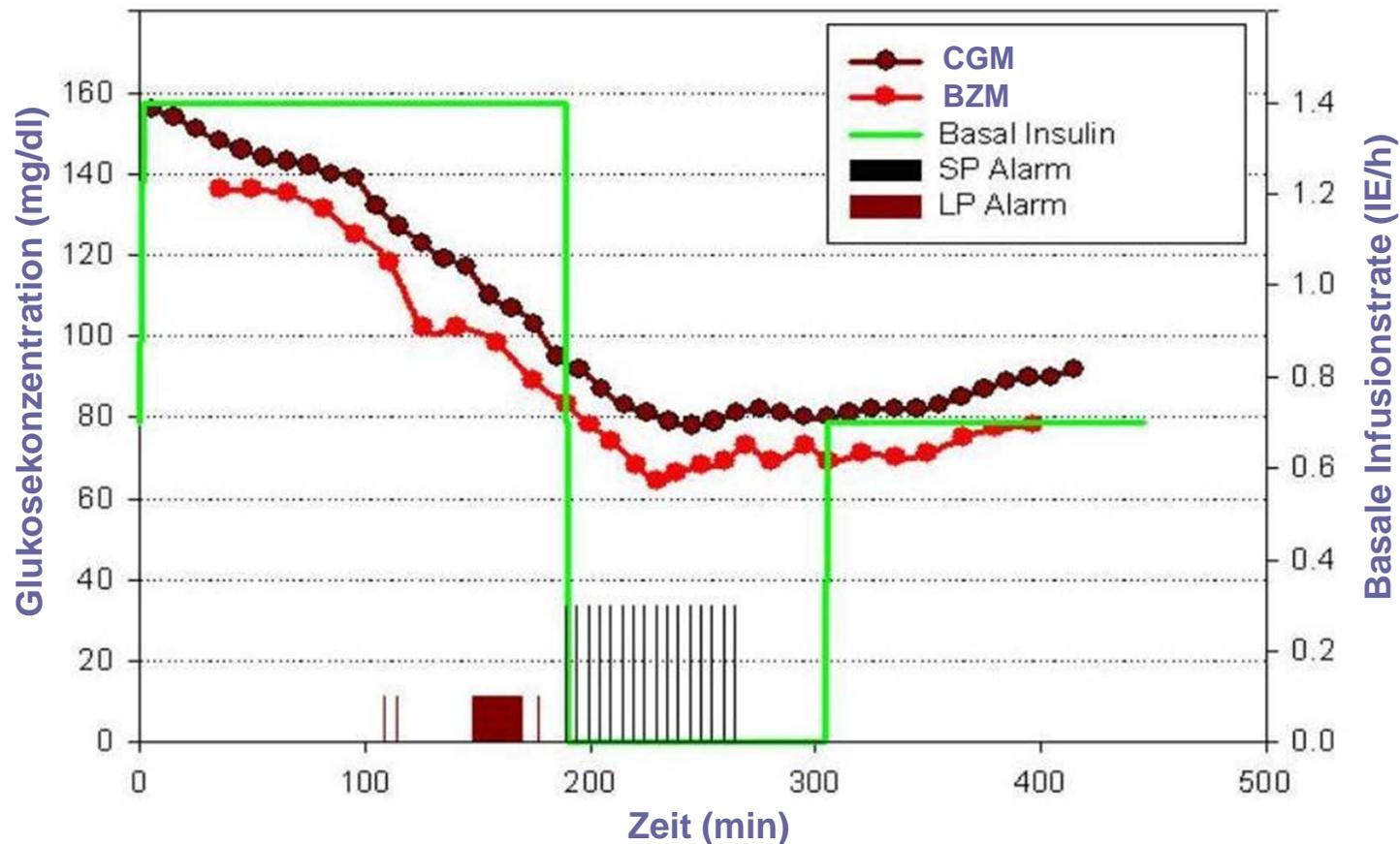
Aufzeichnung mit CGMS und Langzeit-EKG bei Patienten mit Typ-1-Diabetes:

- Uhrzeit: 4.30h
- Glukose: 2,3 mmol/l (= 42 mg/dl)
- Schwere Arrhythmien (Ektoper atrialer Rhythmus)



# Verhinderung von Hypoglykämien durch Unterbrechung der Insulininfusion nach CGM-Alarmierung

- Beispiel für die Vermeidung einer Hypoglykämie durch Unterbrechung der Insulinzufuhr der Pumpe



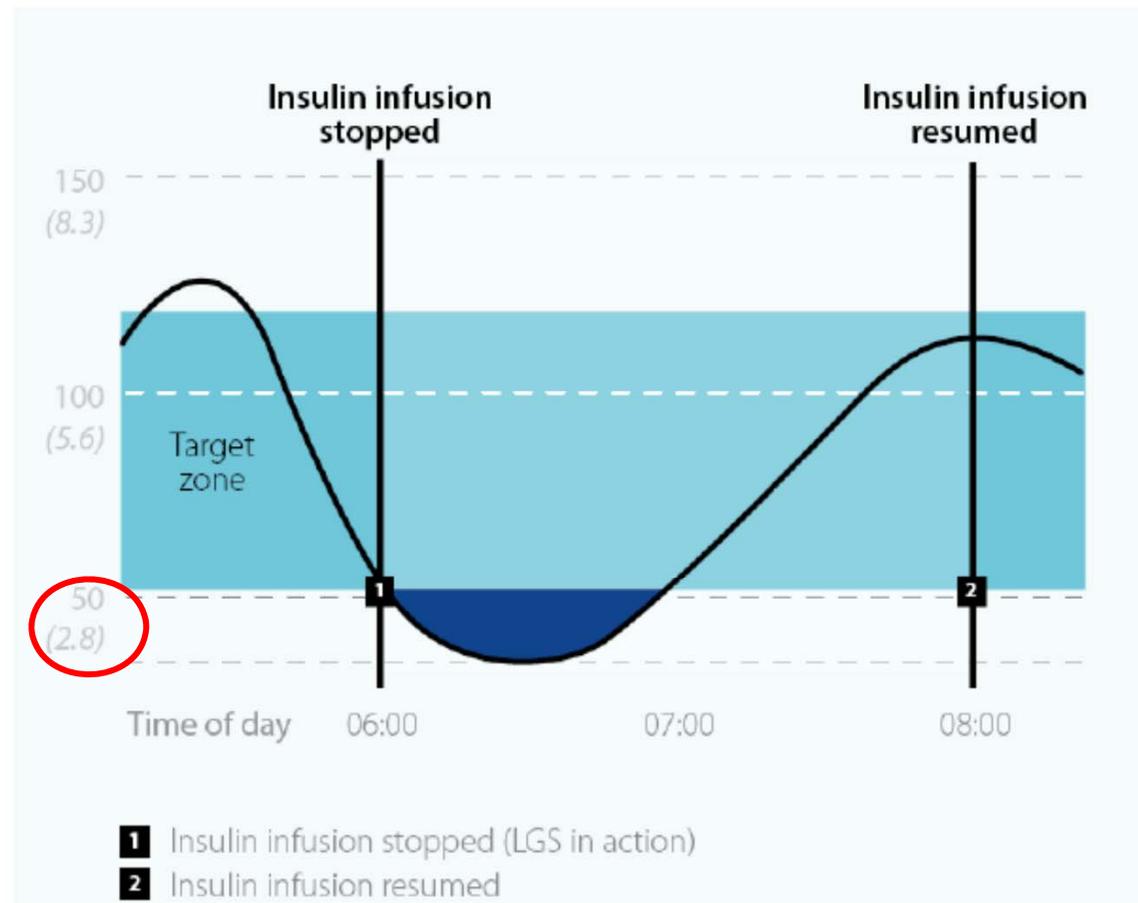
## Sensorunterstützte Pumpentherapie mit der Möglichkeit der „Hypoglykämie - Abschaltung“ (LGS)



# Sensorunterstützte Pumpentherapie mit der Möglichkeit der „Hypoglykämie - Abschaltung“ (LGS)

## Low Glucose Suspend – In Use

Fictional illustration of Low Glucose Suspend function in use



Glukosewert erreicht eingestellte Grenze für Hypo-Abschaltung

**Alarm**  
**„UNTERBRECHEN NIEDRIG“**  
**Sirenenton + Unterbrechung Insulinabgabe**

KEINE Reaktion auf Alarm  
(innerhalb von 2 Minuten)

Basalrate weiterhin gestoppt + Anzeige im Display: "Ich habe Diabetes. Bitte rufen Sie den Rettungsdienst"

Basalrate für 2 Stunden gestoppt

Basalrate startet wieder

Ist Glukose nach 4 Stunden weiterhin unter Grenzwert: erneuter Stopp der Basalrate für 2 Std

00:00



00:02



02:00



06:00



Bestätigen des Alarms (ESC, ACT) und BZ-Messung

Auswahl:  
- Unterbrechung Basalrate fortführen  
- Basal-Abgabe wieder starten

Bei Auswahl Unterbrechen: Basalrate für 2 Stunden gestoppt

Basalrate startet wieder

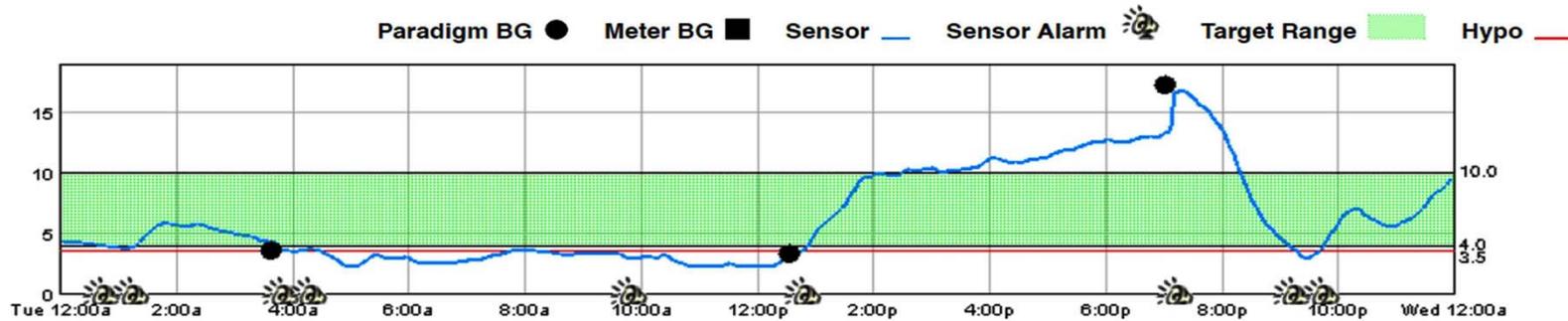
Ist Glukose nach 4 Stunden weiterhin unter Grenzwert: erneuter Stopp der Basalrate für 2 Std.

Anwender kann Unterbrechung der Basalabgabe jederzeit abbrechen.

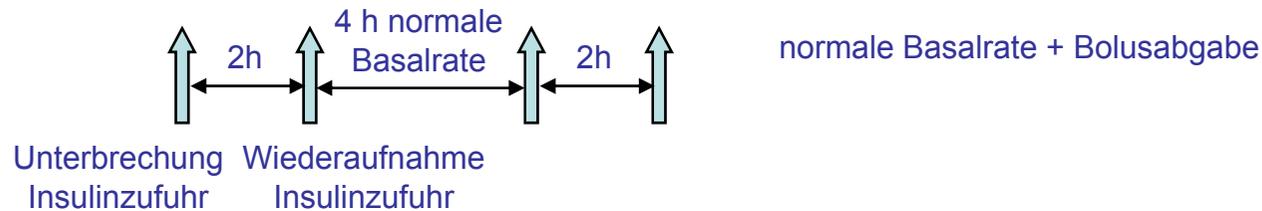
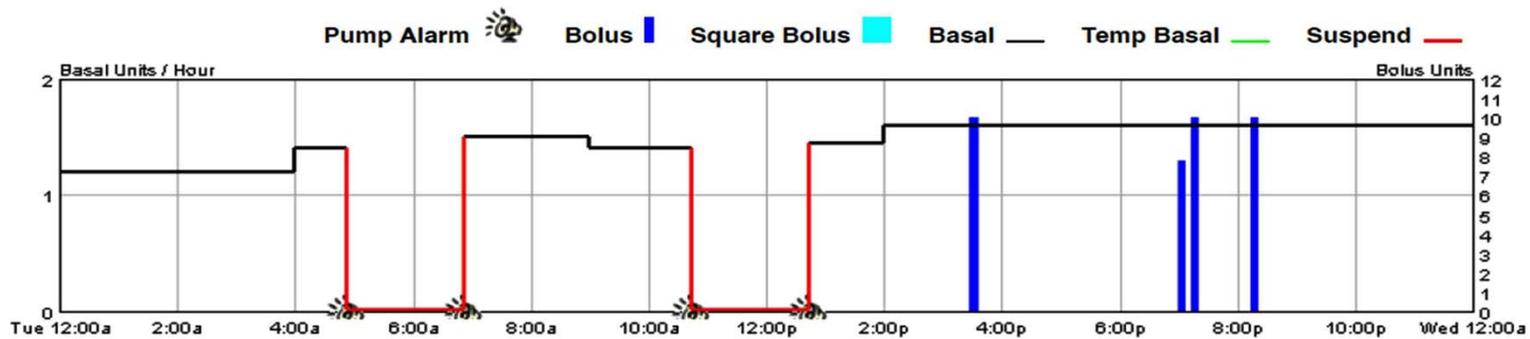
# Vermeidung von Hypoglykämien durch das System Paradigm®VEO

## Beispiel für die Hypoglykämieabschaltung

Glucose (mmol/L)



## Insulinabgabe



# Design der Paradigm®VEO™ Untersuchung



## Visite 1

**Woche 1\*** Schulung der Patienten auf das System PVEO

## Visite 2

**Woche 3\*** Folgeschulung zum LGS Programmierung der PVEO

## Visite 3

**Woche 5\*** telefonische Visite

## Visite 4

**Ende Woche 8\***  
**Ende der AWB**

24 Patienten mit Typ-1-Dm

**Erfahrung mit der CSII**

**Alter:**

**1 - 21 Jahre**

**Anwendung PVEO ohne LGS, nur mit Hauptalarmen**

**Anwendung PVEO mit LGS und mit vollständigem Alarmsystem**

**Setting: Hypo-Alarm: 75 mg/dl  
LGS-Alarm: 70 mg/dl**

**Woche 1**  
Anamnese

**Woche 3**  
Herunterladen der Daten in CareLink Clinical

**Ende Woche 8**  
Herunterladen der Daten in CareLink Clinical  
Befragung der Patienten/Eltern

## Patientencharakteristik

- eingeschlossen: 24 Patienten in drei Diabeteszentren\*
- abgeschlossen und auswertbar: 21 Patienten

Geschlecht	w: 9; m: 12
Alter	10,84 ± 3,77
Diabetesdauer	5,89 ± 2,95
Erfahrung mit der CSII (Jahre)	3,65 ± 1,68
Basis HbA <sub>1c</sub> -Wert (%)	7,77 ± 1,13
Größe (m)	1,47 ± 0,21
Gewicht (kg)	42,82 ± 16,96
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18,05 ± 2,30

\* Kinderkrankenhaus auf der Bult Hannover, Olgaspedial Stuttgart, Klinikum Lindenhof Berlin

## Ergebnisse

### Glukoseparameter Phase 1 (ohne LGS) vs. Phase 2 (mit LGS)

	Phase 1 (ohne LGS)	Phase 2 (mit LGS)	p (t- Test)
Mittlere Glukose (mg/dl)	145 ± 23	148 ± 19	ns (0,30)
Standardabweichung (mg/dl)	55 ± 10	56 ± 11	ns (0,48)
AUC <sub>&gt; 140 mg/dl</sub> (mg/dl x Tag)	25 ± 14	28 ± 14	ns (0,15)
Zeit <sub>&gt; 140 mg/dl</sub> / Tag (min)	651 ± 240	639 ± 182	ns (0,50)

Keine Unterschiede bzgl. mittlerer Glukosekonzentration, glykämischen Variabilität sowie Zeit und AUC im Glukosebereich > 140 mg/dl

## Ergebnisse

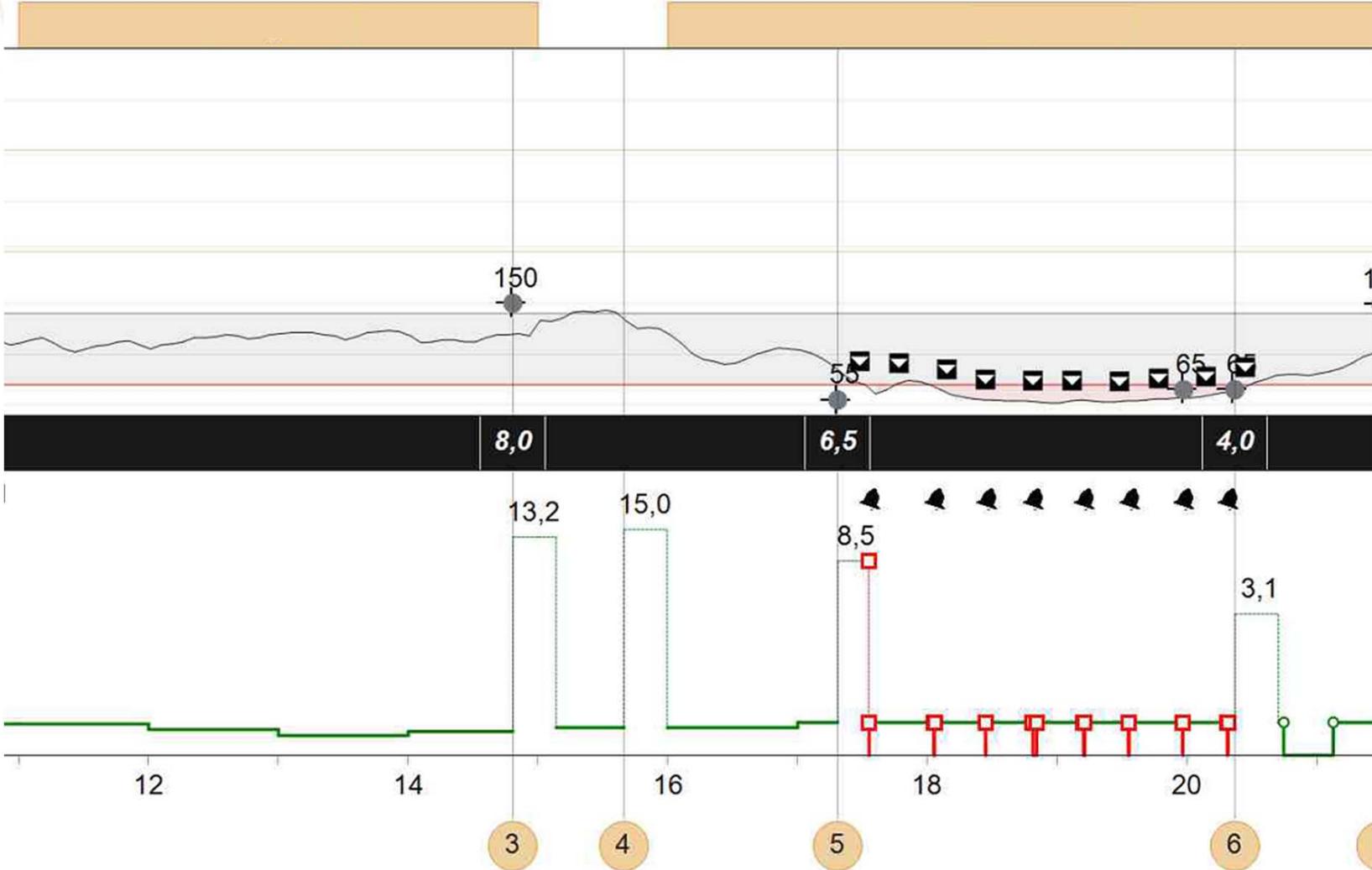
### Glukoseparameter Phase 1 (ohne LGS) vs. Phase 2 (mit LGS)

	Phase 1 (ohne LGS)	Phase 2 (mit LGS)	p (t-Test)
AUC $< 70$ mg/dl (mg/dl x Tag)	0,8 $\pm$ 0,6	0,5 $\pm$ 0,4	0,05
Zeit $< 70$ mg/dl / Tag (min)	101 $\pm$ 68	58 $\pm$ 33	0,002
Exkursionen $< 70$ mg/dl /Tag <sub>0.00-24.00</sub>	1,27 $\pm$ 0,75	0,95 $\pm$ 0,49	0,01
Exkursionen $< 70$ mg/dl /Tag <sub>06.00-22.00</sub>	0,82 $\pm$ 0,41	0,61 $\pm$ 0,39	0,01
Exkursionen $< 70$ mg/dl /Tag <sub>22.00-06.00</sub>	0,45 $\pm$ 0,34	0,34 $\pm$ 0,22	0,01
Exkursionen $\leq 40$ mg/dl / Tag <sub>0am-12pm</sub>	0,28 $\pm$ 0,18	0,13 $\pm$ 0,14	0,005
Exkursionen $< 40$ mg/dl /Tag <sub>06am-10pm</sub>	0,17 $\pm$ 0,15	0,06 $\pm$ 0,10	0,01
Exkursionen $< 40$ mg/dl /Tag <sub>10pm-06am</sub>	0,11 $\pm$ 0,13	0,07 $\pm$ 0,10	0,002

Signifikante Unterschiede bzgl. hypoglykämischer Exkursionen, sowie von Zeit und AUC im tiefen Glukosebereich

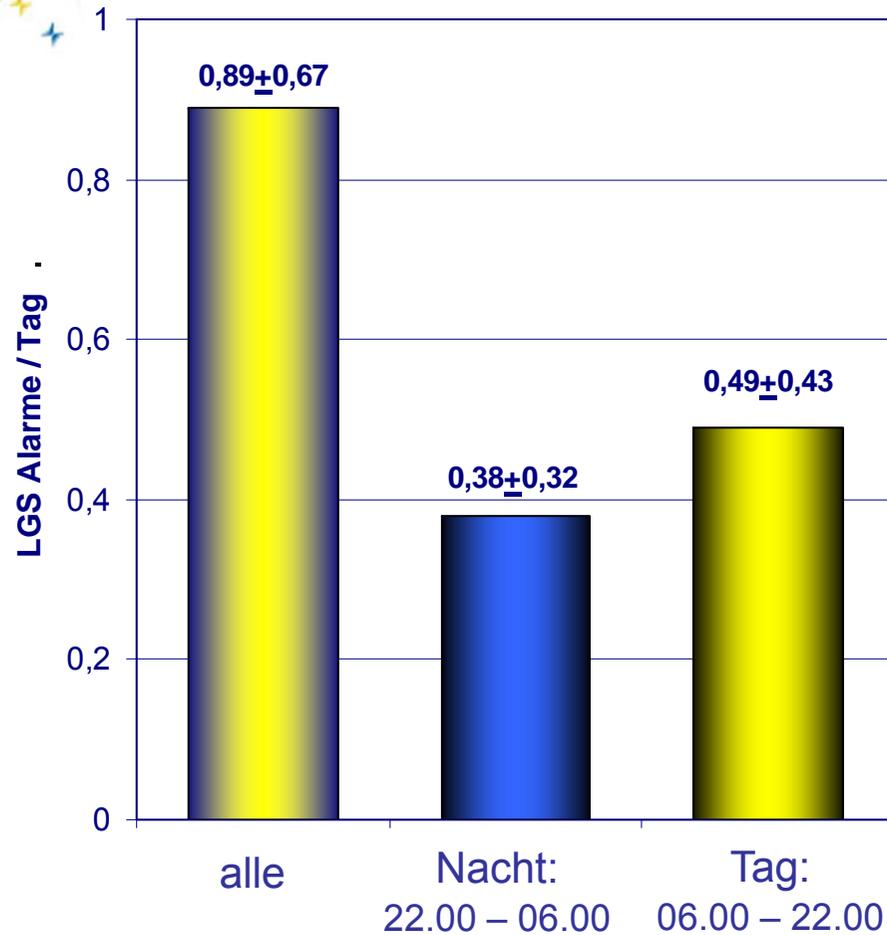
# Ergebnisse

• Anzahl der Hypoglykämieabschaltalarme (LGS)/Patient x Tag:  
(insgesamt 1298, davon: 853 kürzer als 5 Minuten (sofort von den Patienten bestätigt))



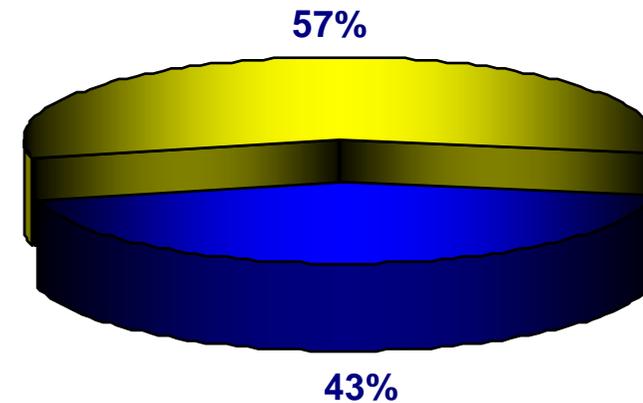
# Ergebnisse

- Anzahl der LGS Aktivierungen/Patient x Tag
- Alarme mit LGS Aktivierung



- Alarme mit LGS Aktivierung pro Zeit (Nacht und Tag):

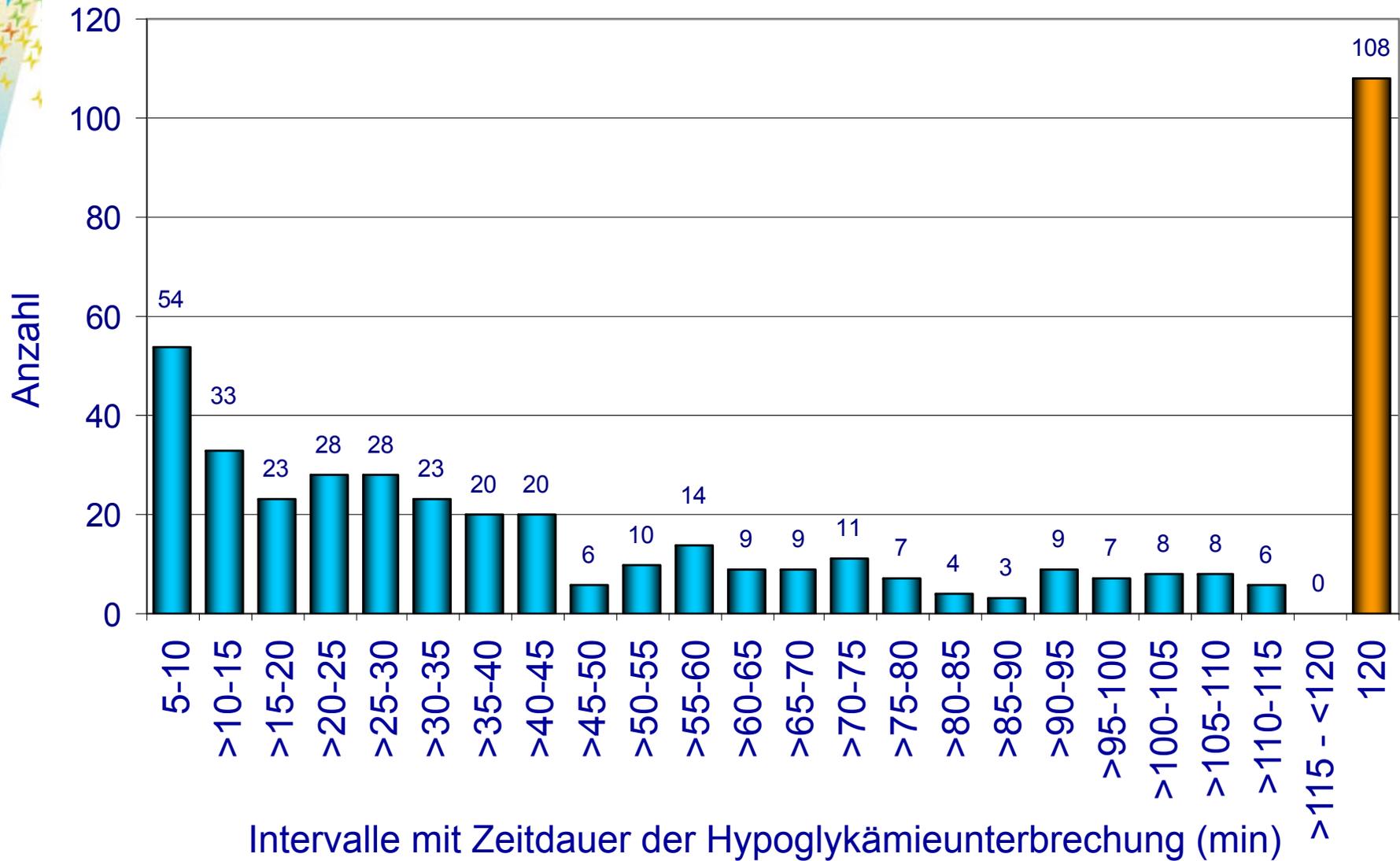
Tag (06.00 bis 22.00 Uhr)



Nacht (22.00 bis 06.00 Uhr)

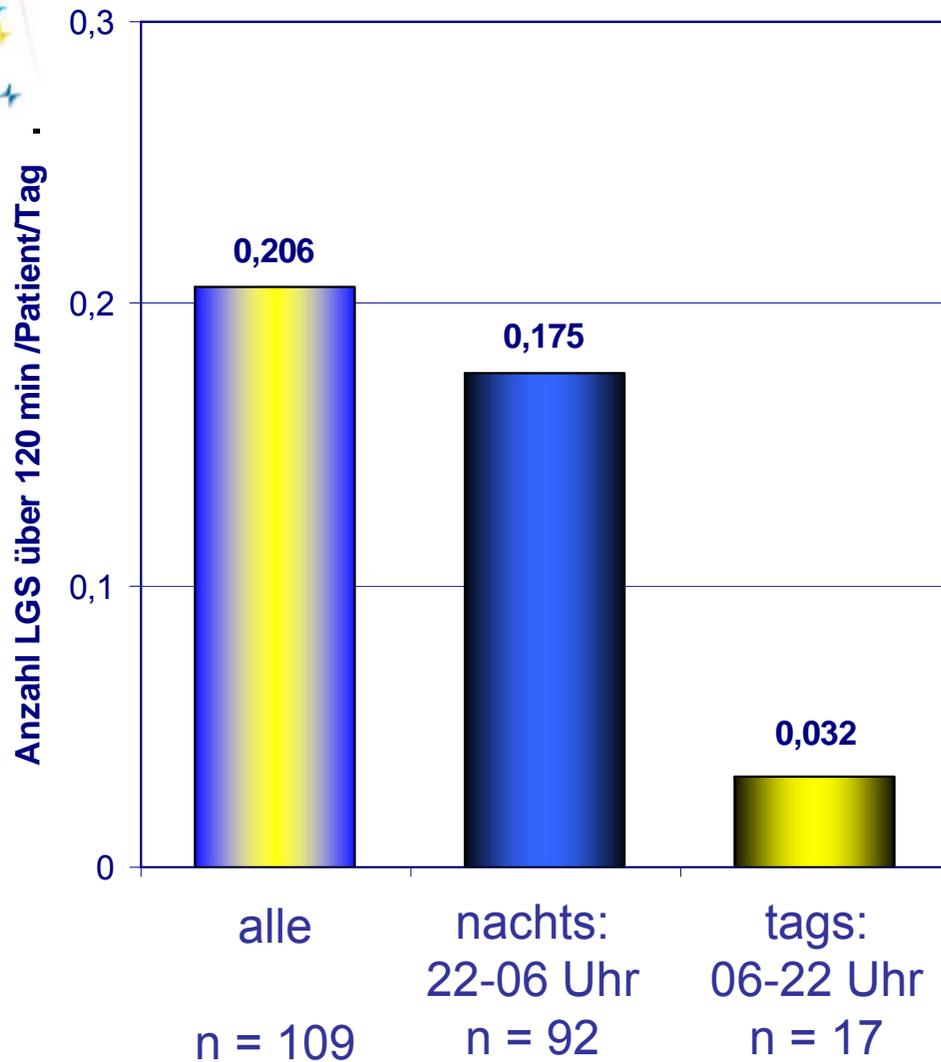
# Ergebnisse

- Verteilung der Hypo - Abschaltzeiten bei 21 Patienten (5 min-Intervalle, ab + 5min)

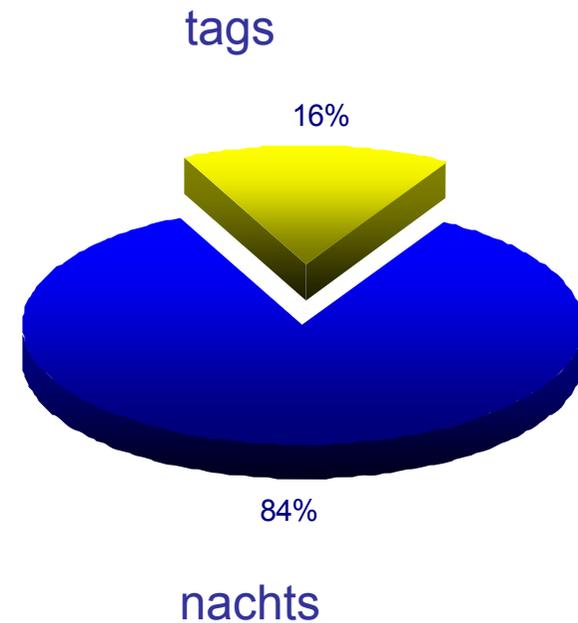


## Ergebnisse

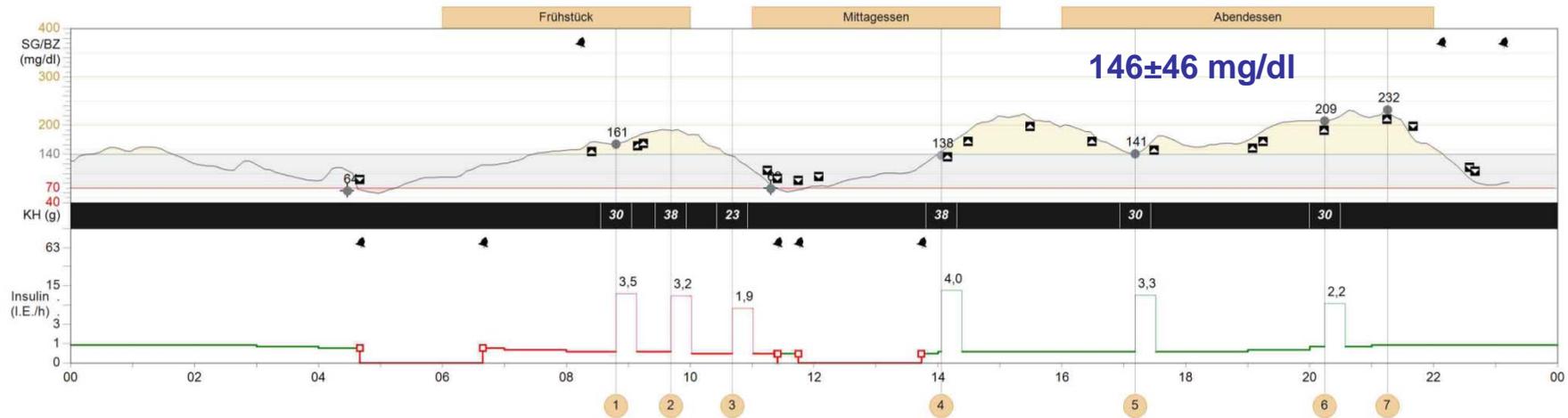
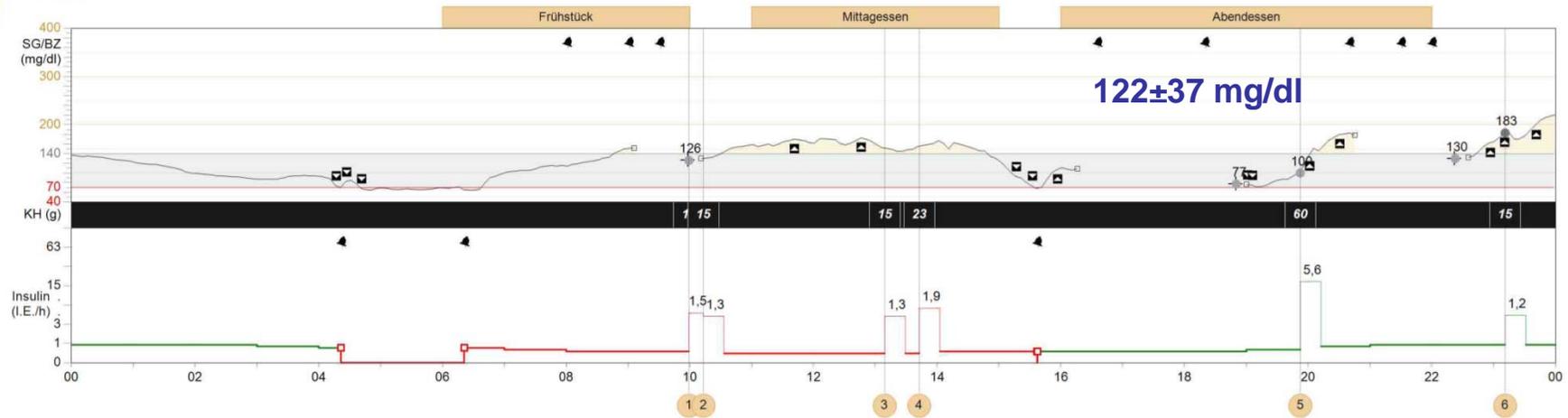
- Anzahl der Hypoglykämieabschaltalarme über 120 min (nachfolgend automatische Wiederzuschaltung)



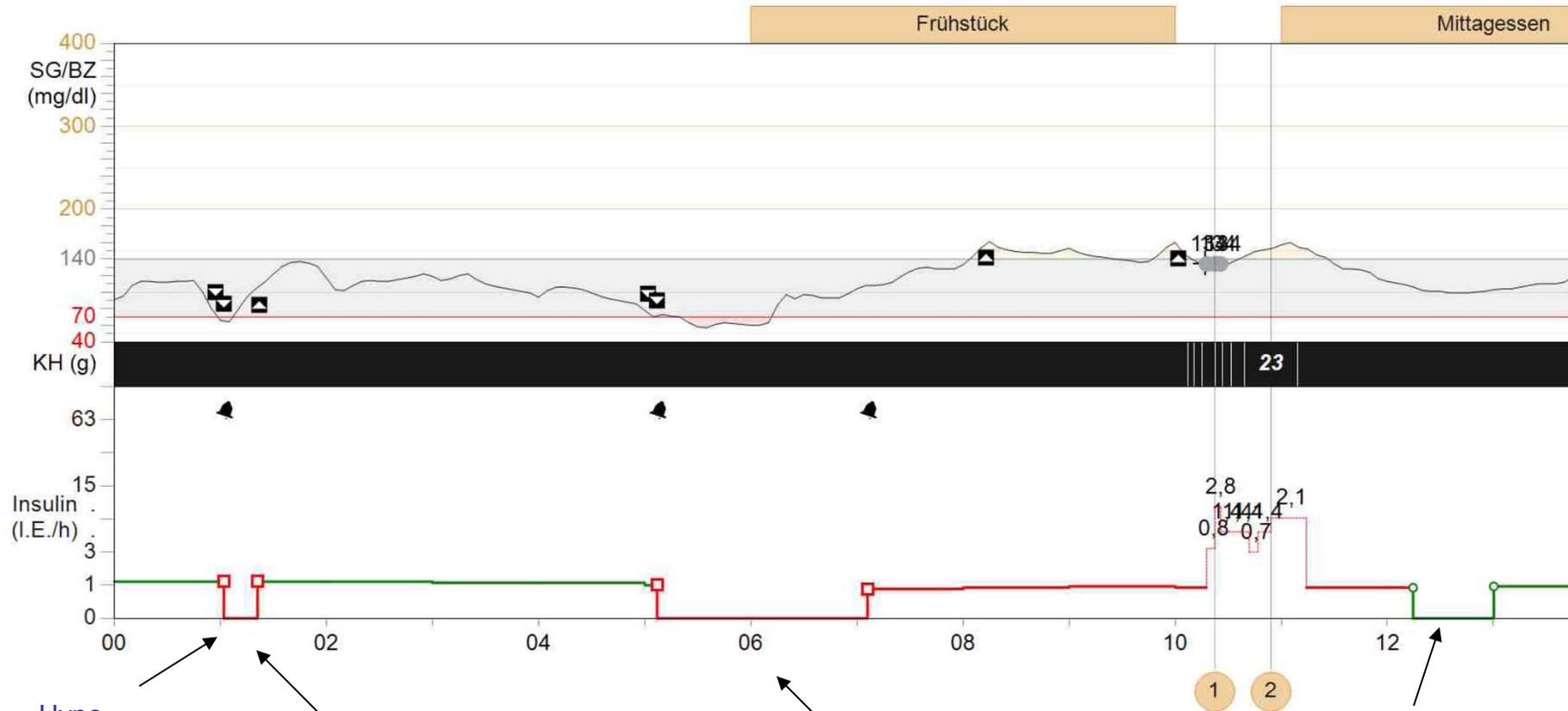
- Anteil 120 min Alarmer nach der Tageszeit



# Beispiel: Erfolgreiche Anwendung der SuP mit Hypo-Abschaltung bzw. - Alarmierung zur Vermeidung von Hypoglykämien



# Weiteres Beispiel zur Hypoglykämie-Abschaltung: die Hypoglykämie wird verhindert

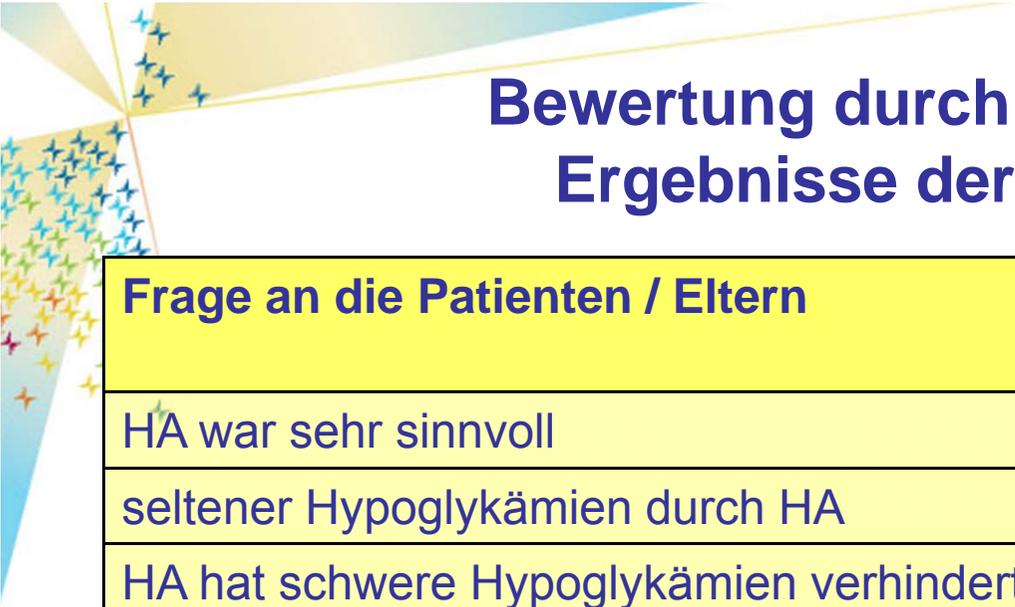


Hypo-  
abschaltung  
nachts

Patient wacht nach  
18'40" auf, ggf. durch  
starken Anstieg der  
Glukose und schaltet  
LGS ab

Hypo-Abschaltung  
über 2 Stunden,  
Patient schläft und  
weckt mit 130 mg/dl  
gegen 8.00 Uhr auf

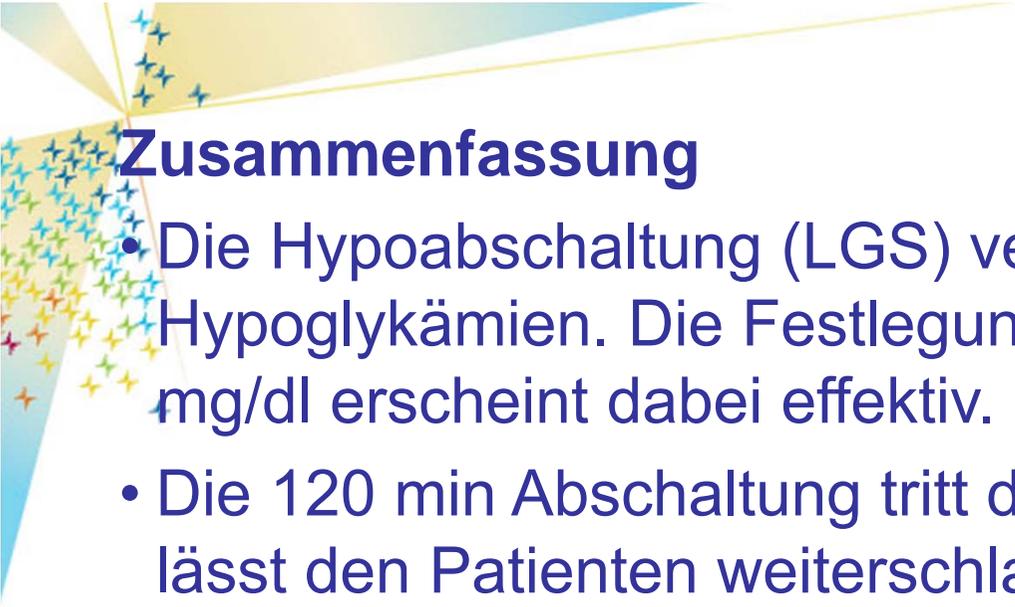
Patient adaptiert die  
Hypo-Abschaltung bei  
senkenden Werten in  
sein Management!



## Bewertung durch die Patienten: Ergebnisse der Fragebögen

Frage an die Patienten / Eltern	Beurteilung nach der 7-stufigen Likert-Skale
HA war sehr sinnvoll	5,6 ± 1,9
seltener Hypoglykämien durch HA	5,0 ± 1,9
HA hat schwere Hypoglykämien verhindert	4,1 ± 2,1
höhere Sicherheit durch HA	5,2 ± 2,2
ich würde die HA immer aktiviert lassen	5,1 ± 2,0
mit PRVEO und HA fühlte ich mich nachts sicherer	5,7 ± 1,9
Informationen der PRVEO wertvoll	6,3 ± 1,1
PRVEO hat mich nicht überfordert	5,8 ± 1,7
bessere Einstellung durch PRVEO	5,7 ± 1,6
mit PRVEO sehr zufrieden	5,7 ± 1,6
ich würde das System PRVEO gern immer einsetzen	5,1 ± 1,2

Durchschnittliche Einschätzung der Patienten :5,4 ±1,7  
auf der 7-stufigen Likert-Skale



## Zusammenfassung

- Die Hypoabschaltung (LGS) verhindert schwere Hypoglykämien. Die Festlegung der Alarmschwelle bei 70 mg/dl erscheint dabei effektiv.
- Die 120 min Abschaltung tritt dabei meist im Schlaf auf, lässt den Patienten weiterschlafen und hat in jedem Fall eine schwere Hypoglykämie verhindert.
- LGS Alarme treten am Tag häufiger auf als in der Nacht.
- Die AUC und die Zeit im Bereich  $< 70$  mg/dl (3,9 mmol/l) verringern sich signifikant auf etwa die Hälfte.
- Es treten deutlich weniger Werte von 40 mg/dl auf (Senkung von 0,28/Tag ohne LGS auf 0,13/Tag mit LGS).
- Keine Unterschiede (mit LGS vs. ohne LGS) fanden sich im Mittelwert der Glukose und deren Standardabweichung

## Schlussfolgerung:

Es konnte gezeigt werden, dass bei gleich bleibender glykämischer Einstellung die Hypoglykämiegefahr durch LGS deutlich verringert ist.



# Hypoglykämieprävention durch Abschaltung der Insulininfusion der Insulinpumpe Paradigm<sup>®</sup>VEO durch CGM

- Das System Paradigm<sup>®</sup>VEO mit der Option der Hypoglykämieabschaltung ist in vielen Ländern zugelassen, bisher jedoch noch nicht in den USA.
- Ursache sind regulatorische Hürden der FDA\*, was von amerikanischen Diabetologen stark kritisiert wird:

*„Die Ergebnisse von Agrawal und Kollegen und auch anderer Studien zum klinischen Einsatz des Systems Paradigm<sup>®</sup>VEO veranschaulichen die Weisheit der Regulierungsbehörden in Europa, Kanada und Australien bei der Zulassung dieses integrierten Systems zur Anwendung durch die Patienten. Es frustriert deshalb noch mehr, dass das Veo-System für Patienten mit Typ 1-Diabetes in den Vereinigten Staaten nicht verfügbar ist.“ (Cengiz E, 2011 <sup>1</sup>)*

- Dabei haben mehrere Untersuchungen den großen Vorteil der Hypoglykämieabschaltung belegt <sup>2-5</sup>

1 Cengiz E. Journal of Diabetes Science and Technology 2011; 5: 1142-43

2 Agrawal P et. al. Journal of Diabetes Science and Technology 2011; 5: 1137-1141

3 Danne T et. al. , Diabetes Technology & Therapeutics 2011; 13: 1129-1134

4 Choudhary P et. al. Diabetes Care 2011; 34: 2023-2025

5 Buckingham BA et al. Diabetes Technology & Therapeutics 2009; 11:93-1197

6 Pickup JC et. al. Diabetes Technology & Therapeutics 2011; 13: 695-698

\* FDA (Food and Drug Administration)



**Vielen Dank**