

Entwicklung neuer Behandlungsinstrumente

Behandlung von Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter

Dr. med. Dr. phil. Philippe Klee, Dr. med. Mirjam Dirlewanger, Prof. Dr. med. Valérie M. Schwitzgebel

Unité d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques, HUG, Genf



Diabetes mellitus Typ 1 ist bei Kindern die häufigste Stoffwechselkrankheit und die zweithäufigste chronische Krankheit (nach Asthma). Ursache ist die Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas durch autoimmune Prozesse. Die Behandlung besteht darin, das fehlende Insulin durch subkutane Injektionen zu ersetzen. Diese chronische Krankheit ist einzigartig in ihrem Betreuungsaufwand, da rund um die Uhr Entscheidungen zu treffen sind. Durch die Entwicklung neuer Behandlungsinstrumente können die Stoffwechselkontrolle und die Lebensqualität verbessert werden.



Philippe Klee

Einleitung

Typ-1-Diabetes (T1D) entsteht infolge der Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas durch autoimmune Prozesse. Bei den Patienten ist eine genetische Prädisposition für T1D festzustellen, aber auch Umweltfaktoren spielen eine Rolle, die allerdings noch nicht umfassend geklärt ist. Die Diagnose beruht auf der Messung des Blutzuckerspiegels oder

des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}; s. Tab. 1) [1] bei gleichzeitigem Nachweis von mindestens einem der folgenden Autoimmunitätsmarker: Autoantikörper gegen GAD65, gegen IA-2 oder IA-2-beta, Autoantikörper gegen Insulin sowie gegen ZnT8. Die Entwicklung des T1D wird in drei Phasen eingeteilt (Stadium 1 bis 3). Diese Klassifizierung ist wichtig, da sie eine optimierte Überwachung ermöglicht und künftigen Präventionsstrategien den Weg bereitet (Tab. 2).

Bis zur Entdeckung des Insulins im Jahr 1921 war T1D eine tödliche Krankheit. Seither haben sich die Behandlungsmöglichkeiten beträchtlich entwickelt und in den 1990er-Jahren konnte gezeigt werden, dass die Komplikationen des Diabetes keineswegs unausweichlich sind, sondern durch eine intensive Behandlung der Krankheit (entsprechend dem «Basis-Bolus-Schema» mit drei oder mehr Humaninsulin-Injektionen pro Tag) verzögert werden können [2]. Durch die Entwicklung der ersten schnellwirkenden Insulinanaloge (modifizierte Insuline mit rascherem Wirkungseintritt nach subkutaner Injektion) im Jahr 1996 [3] wurde eine weiterer Fort-

Tabelle 1: Kriterien zur Diagnose von Diabetes mellitus (laut den Richtlinien der «American Diabetes Association» [ADA] 2017).

Nüchtern-Plasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/l. Nüchtern bedeutet, dass seit mindestens acht Stunden keine Kalorien aufgenommen wurden.
oder

Plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/l bei einem Glukosetoleranztest zwei Stunden nach der Einnahme von 1,75 g/kg Glukose (maximal 75 g)
oder

HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
oder

Plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/l zu einem beliebigen Zeitpunkt, kombiniert mit klassischen Hyperglykämiesymptomen

Tabelle 2: Entwicklungsstadien des Typ-1-Diabetes (laut den Richtlinien der «American Diabetes Association» [ADA] 2017).

	Stadium 1	Stade 2	Stade 3
Stadien	– Autoimmunität – Normoglykämie – Präsymptomatik	– Autoimmunität – Dysglykämie – Präsymptomatik	– Neu festgestellte Hyperglykämien – Symptomatik
Diagnosekriterien	– Autoantikörper – Normoglykämie	Dysglykämie: – Nüchtern-Plasmaglukose zwischen 5,6 und 6,9 mmol/l – Plasmaglukose zwischen 7,8 und 11,0 mmol/l bei einem oGTT* – HbA _{1c} zwischen 5,7 und 6,4% (39 und 46 mmol/mol)	– Klassische klinische Symptome – Diabetes laut Diagnosekriterien

* Orale Glukosetoleranztest (oGTT), zwei Stunden nach der Einnahme von 1,75 g/kg Glukose (maximal 75 g)

schritt beim Versuch erzielt, die Insulintherapie der natürlichen Insulinsekretion anzunähern.

In den letzten beiden Jahrzehnten waren einerseits weitere Verbesserungen bei der Diabetestherapie zu verzeichnen, aber auch ein starker Anstieg der Inzidenz der Krankheit in allen Ländern der Welt [4, 5], besonders bei Kleinkindern [6, 7]. Schätzungen zufolge leiden weltweit etwa 542 000 Kinder unter 14 Jahren an T1D [8]; die höchste Inzidenz ist mit 64,3 Kindern pro 100 000 Personenjahre in Finnland zu verzeichnen [4, 9], in der Schweiz beträgt die Inzidenz 13,1 Kinder pro 100 000 Personenjahre [10].

Die funktionelle Insulintherapie in der Pädiatrie

Die funktionelle Insulintherapie (FIT) zielt darauf ab, die Insulinsekretion eines Gesunden möglichst genau nachzuahmen. Durch diese Methode können Studien zufolge die Stoffwechselkontrolle und die Lebensqualität erwachsener Patienten verbessert werden, ohne das Hypoglykämierisiko zu erhöhen [9]. Auch zur Behandlung von T1D beim Kind wurde die FIT als Goldstandard übernommen (Abb. 1).

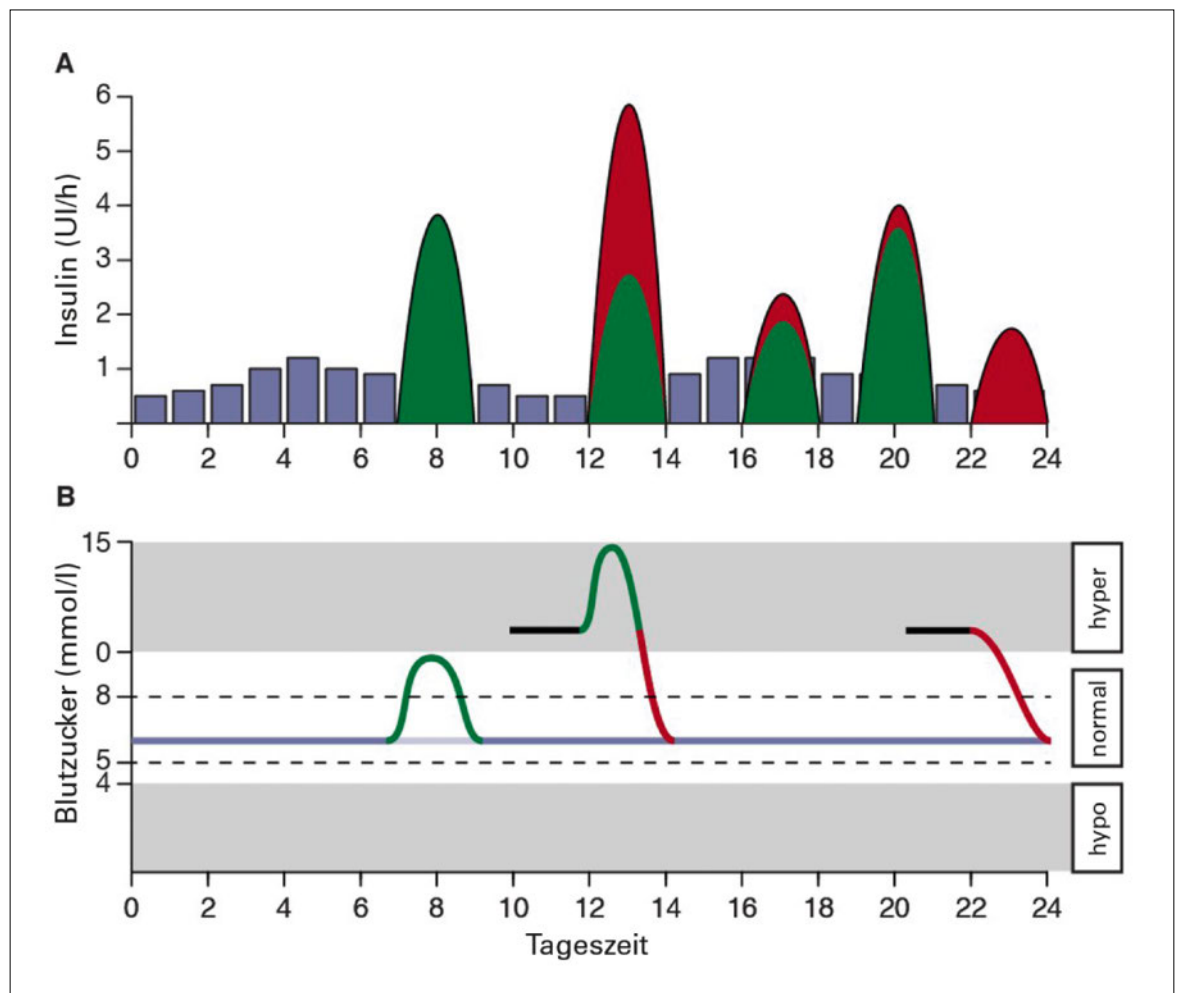


Abbildung 1: Prinzip der funktionellen Insulintherapie bei Kindern (aus: Dirlwanger M, Klee P, Schwitzgebel VM. PÄDIATRIE. 2016;5:35–41. Mit freundlicher Genehmigung der Zeitschrift PÄDIATRIE, Rosenfluh Publikationen).

A) Um der Insulinsekretion eines Gesunden möglichst nahezukommen, wird ein Basalinsulin (blau) als langwirksames Insulin injiziert oder als basale Sekretion durch eine Insulinpumpe gegeben. Vor jeder Mahlzeit wird ein Insulin «zum Essen» gegeben, um den Bedarf aufgrund der konsumierten Kohlenhydrate zu decken; dabei handelt es sich um ein schnellwirkendes Insulinanalogon (grün). Ein «Korrekturinsulin» (rot) kann vor oder zwischen den Mahlzeiten gegeben werden, um einen zu hohen Glukosespiegel zu senken.

B) Ziel der Basalinsulingabe ist es, den Glukosespiegel zwischen den Mahlzeiten stabil zu halten (blau). Ziel der Insulingabe vor dem Essen ist es, den postprandialen Glukosespiegel auf den präprandialen Wert zu bringen (grün). Ziel der Gabe eines «Korrekturinsulins» ist es, eine Hyperglykämie vor oder zwischen den Mahlzeiten zu beseitigen (rot). In der Praxis setzt sich die Gabe eines schnellwirkenden Insulins vor einer Mahlzeit im Allgemeinen aus einem Insulin «zum Essen» und einem «Korrekturinsulin» zusammen.

Basalinsulin

Die FIT umfasst ein Basalinsulin, um den Insulinbedarf abzudecken und die Blutzuckerkonzentration zwischen den Mahlzeiten stabil zu halten. Für Kinder stehen derzeit folgende Insuline mit langer Wirkdauer zur Verfügung: Insulin detemir (Levemir®), glargin (Lantus®) und degludec (Tresiba®) (Abb. 2, Tab. 3). Diese Insuline werden ein- bis zweimal täglich injiziert, die Dosierung hängt allerdings von zahlreichen Faktoren ab (etwa vom Alter, dem Gewicht, der körperlichen Betätigung, den Ernährungsgewohnheiten und dem Pubertätsstatus). Falls eine Insulinpumpe verwendet wird, werden rund um die

Uhr stetig niedrige Dosen schnellwirksamer Insulinanaloga injiziert. Der Vorteil dieser Methode ist, dem variablen Insulinbedarf über den Tag hinweg besser gerecht zu werden.

Insulin zur Bedarfsdeckung zu den Mahlzeiten

Vor jeder Mahlzeit wird ein schnellwirkendes Insulinanalogon verabreicht, um den durch die aufgenommenen Kohlenhydrate bedingten Bedarf zu decken. Dadurch ist der Patient im Hinblick auf die in der Nahrung enthaltenen Kohlenhydrate und den Zeitpunkt der Mahlzeit flexibler.

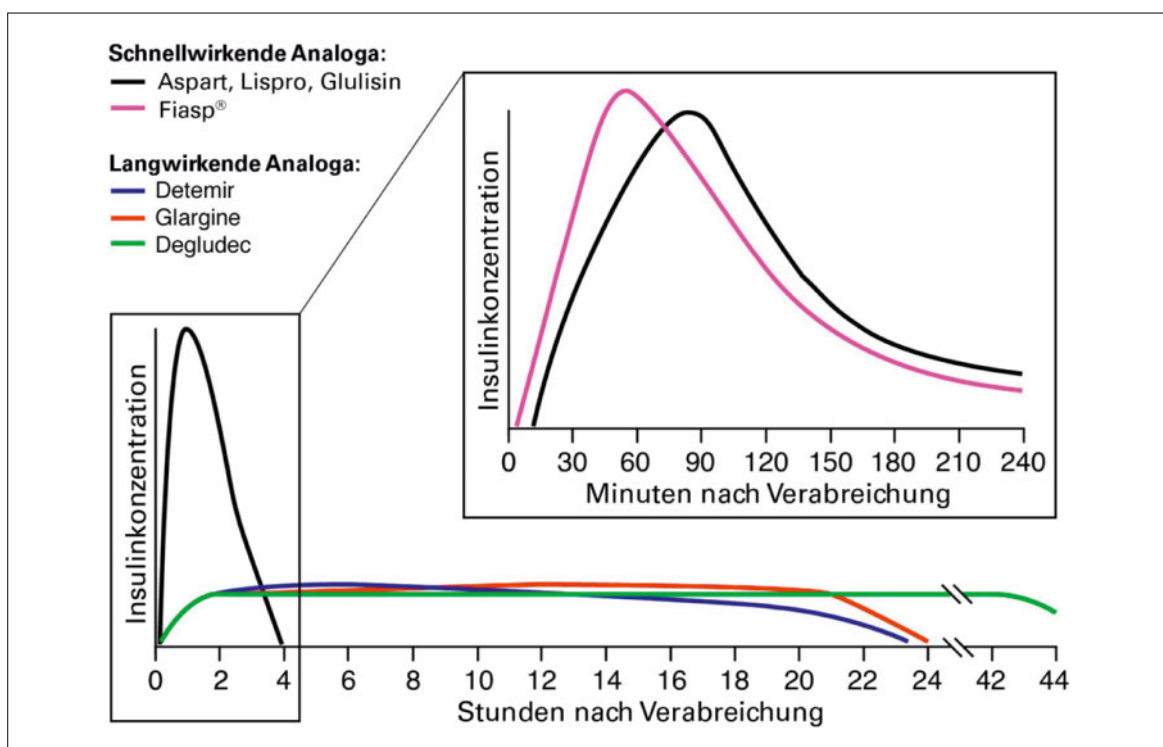


Abbildung 2: Insuline. Die Wirkung schnellwirkender Insulinanaloga (etwa von Insulin aspart, lispro und glulisin) setzt 10 bis 15 Minuten nach der Injektion ein; das Wirkmaximum wird nach 30 bis 90 Minuten erreicht. Das neue ultraschnelle Insulinanalogon Fiasp® wirkt durchschnittlich 4,9 Minuten nach der Injektion und erreicht nach 56,6 Minuten das Wirkmaximum (im Vergleich zu 82,3 Minuten bei Insulin aspart). Langwirksame Analoga wie Insulin detemir und glargin weisen eine maximale Wirkdauer von 24 Stunden auf, Insulin degludec wirkt länger als 42 Stunden.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Eigenschaften der Insulinanaloga.

	Wirkeintritt	Wirkmaximum	Halbwertszeit	Wirkdauer	Verabreichung	Literatur
Schnellwirkende Analoga						
Aspart	10–15 Minuten	0,5–1,5 Stunden		4–6 Stunden		[46, 47]
Lispro	10–15 Minuten	0,5–1,5 Stunden		4–6 Stunden		
Glulisin	10–15 Minuten	0,5–1,5 Stunden		4–6 Stunden		
Langwirkende Analoga						
Detemir			5–7 Stunden	Max. 24 Stunden	1–2 ×/Tag	[48]
Glargin			12 Stunden	Max. 24 Stunden	1 ×/Tag	
Degludec			25 Stunden	>42 Stunden	1 ×/Tag	

Insulin für die Korrektur zu hoher Blutzuckerspiegel

Jederzeit, sei es vor einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten, können Hyperglykämien mithilfe eines schnellwirkenden Insulins korrigiert werden. Die «Korrekturdosis» gibt an, um wie viel der Blutzucker pro injizierte Insulineinheit sinken wird. In der Praxis schult man den Patienten darin, wie viel Insulin er sich injizieren muss, um Normalwerte zu erreichen.

Für Kinder stehen derzeit folgende schnellwirkende Insuline zur Verfügung: Insulin lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) und glulisin (Apidra®) (Tab. 3) [11–13]. Durch den Zusatz von Niacinamid und L-Arginin zu Insulin aspart konnte vor Kurzem der Wirkeintritt des Insulins weiter beschleunigt und ein noch rascher wirkendes Insulinpräparat, Fiasp®, entwickelt werden

Tabelle 4: Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin aspart und Fiasp®.

	Wirkeintritt	Wirkmaximum	Literatur
Fiasp®	4,9 Minuten	56,6 Minuten	[14]
Aspart	11,2 Minuten	82,3 Minuten	

(Tab. 4). Das Risiko postprandialer Hypoglykämien könnte dadurch weiter reduziert werden [14, 15]. Die Zulassung des Präparats wird in naher Zukunft erwartet (Tab. 4).

Elektronische Hilfsmittel zur Anwendung der FIT

Mithilfe zahlreicher Programme kann berechnet werden, welche Insulindosis aufgrund des gemessenen Blutzuckerspiegels und der zu erwartenden Kohlenhydrataufnahme erforderlich ist. Die routinemässige Anwendung dieser Programme verbessert die Stoffwechselkontrolle sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen [16–18]. Die Möglichkeit, selbst Applikationen für Mobilgeräte zu programmieren, führte zur Entwicklung von Apps von Patienten für Patienten. In der Schweiz wurde eine Reihe von Apps entwickelt, etwa «GluCalc», «GoCarb» [19] und «Webdia HUG». «Webdia HUG» beispielsweise nutzt die ständige Verbindung von Smartphones mit dem Internet. Über einen gemeinsamen Benutzernamen können innerhalb einer Familie die Blutzuckerwerte

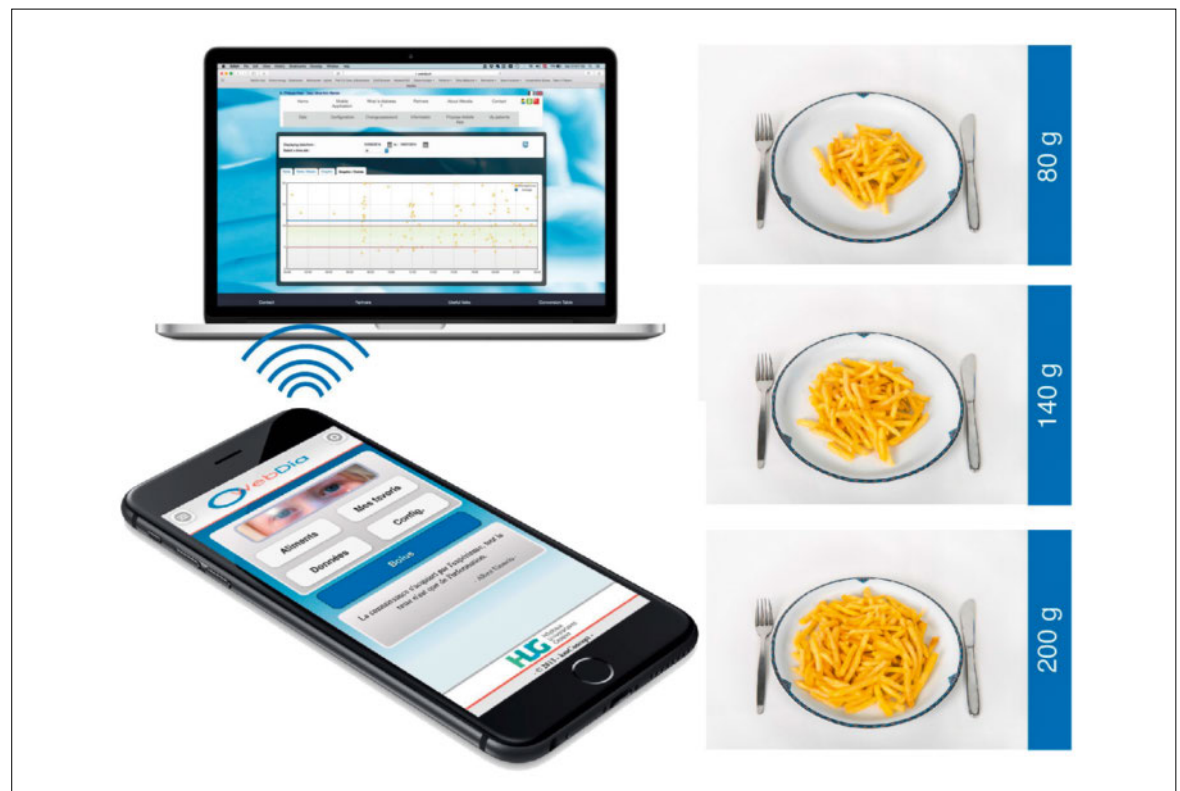


Abbildung 3: «Webdia HUG» – ein Programm zum Errechnen der Insulindosen (aus: Dirlewanger M, Klee P, Schwitzgebel VM. PÄDIATRIE. 2016;5:35–41. Mit freundlicher Genehmigung der Zeitschrift PÄDIATRIE, Rosenfluh Publikationen).

Die App «Webdia HUG» ist sehr einfach gestaltet und auch für Kinder geeignet. Sie erlaubt das Errechnen der Insulindosis, aber auch mittels Lebensmittelfotos abzuschätzen, wie viele Kohlenhydrate auf dem Teller sind. Die gespeicherten Glukosewerte können über verschiedene mobile Endgeräte mithilfe eines gemeinsamen Benutzernamens abgerufen werden. Zudem können die Glukosewerte auf einer eigenen Website kontrolliert werden. Weitere Informationen unter www.webdia.ch.

auf mehreren Geräten abgelesen werden, auch wenn die Messungen von verschiedenen Personen durchgeführt wurden (Abb. 3). Ausserdem kann dadurch das Diabetesteam auf die Patientendaten zugreifen, wodurch die Kommunikation zwischen den Patienten und dem Team während der Konsultationen und auch dazwischen verbessert werden kann.

Die Bedeutung gesunder Ernährung

Fester Bestandteil der Therapieschulung von diabetischen Kindern und deren Eltern ist die Ernährungserziehung. Grosse Bedeutung kommt einer gesunden Ernährung und einer regelmässigen Nahrungsaufnahme zu. Der Energiebedarf sollte zu 50–55% durch Kohlenhydrate, zu weniger als 35% durch Fette und zu 15–20% durch Proteine gedeckt werden [20]. Den Patienten sollte der Vorteil des glykämischen Index gegenüber dem einfachen Zählen der Kohlenhydratmenge vermittelt werden, zudem wird die Aufnahme von Kohlenhydraten mit niedrigem glykämischen Index empfohlen, um die Schwankung des Blutzuckers zu verringern. Mithilfe von Computerprogrammen wie «Gluci-Chek®» von Roche Diabetes Care France oder «Openfood» (entwickelt vom Labor für digitale Epidemiologie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Lausanne [EPFL]) können die Patienten die Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung auf unkomplizierte Weise bestimmen. So ermöglicht «Openfood» das Scannen der Strichcodes von in der Schweiz gekauften Lebensmitteln mit einem Smartphone und die direkte Ermittlung der Zusammensetzung des Produkts.

Therapieziele

Das HbA_{1c} spiegelt indirekt den Blutzuckerspiegel der letzten drei Monate wider und hat einen hohen Vorhersagewert für diabetesbedingte mikro- und makrovaskuläre Komplikationen [2, 21]; über die Schwankungsbreite des Blutzuckers gibt das HbA_{1c} allerdings keine Auskunft. Der empfohlene HbA_{1c}-Zielwert beträgt für alle pädiatrischen Altersgruppen <7,5% (58 mmol/mol),

(Evidenzklasse B laut der «International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes» (ISPAD), Evidenzklasse E laut der «American Diabetes Association» ADA [1, 22, 23]), während der Wert bei Erwachsenen unter 7% (53 mmol/mol) liegen sollte (Tab. 5). Auch beim Grossteil der Kinder und Jugendlichen ist es jedoch sinnvoll, einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% anzustreben. Der Wert sollte mindestens viermal pro Jahr gemessen werden.

Bereits Kinder sollten auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen untersucht werden (Tab. 6) [24]. Ausserdem sind Untersuchungen angezeigt, um häufig

Tabelle 6: Übersicht über die Untersuchungen, die bei Kindern mit Typ-1-Diabetes (T1D) durchzuführen sind (laut «International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes» [ISPAD] 2014).

Mikrovaskuläre Komplikationen	Ab welchen Zeitpunkt?	Wie oft?
Nephropathie	Beginn der Pubertät oder ab dem 10. Lebensjahr und T1D seit 2–5 Jahren	1x/Jahr
Retinopathie	Beginn der Pubertät oder ab dem 10. Lebensjahr und T1D seit 2–5 Jahren	1x/Jahr
Neuropathie	Beginn der Pubertät oder ab dem 10. Lebensjahr und T1D seit 2–5 Jahren	1x/Jahr
Risikofaktoren		
Arterielle Hypertonie (≥90. Perzentil unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körpergrösse)	Ab dem 10. Lebensjahr	1x/Jahr
Dyslipidämie	Ab dem 10. Lebensjahr	Alle 5 Jahre
Autoimmunkrankheiten		
Autoimmune Thyreoiditis	Ab der Diagnose	Alle 1–2 Jahre
Zöliakie	Ab der Diagnose	Alle 2–5 Jahre

Tabelle 5: Zielwerte der Plasmaglukose und des HbA_{1c} (laut der «International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes» [ISPAD] 2014 und der «American Diabetes Association» [ADA] 2017). Ein HbA_{1c}-Wert von 7,5% entspricht durchschnittlich einer Plasmaglukose von 9,3 mmol/l. Diese Angaben werden von den meisten Blutzuckermessgeräten und Systemen zum Glukosemonitoring geliefert.

	Nüchtern/ vor dem Essen	Postprandial	Vor dem Schlafengehen	In der Nacht	HbA _{1c}	Durchschnittlicher Blutzuckerwert
ISPAD	4,0–8,0 mmol/l	5,0–10,0 mmol/l	6,7–10,0 mmol/l	4,5–9,0 mmol/l	<7,5% <58 mmol/mol	9,3 mmol/l
ADA	5,0–7,2 mmol/l		5,0–8,3 mmol/l		<7,5% <58 mmol/mol	9,3 mmol/l

mit T1D assoziierte Autoimmunerkrankungen zu erkennen. In etwa 17–30% der Fälle tritt eine Thyreoiditis auf [25] und Zöliakie wird mehr als zehnmals häufiger als in der Gesamtbevölkerung festgestellt (das heisst je nach Studie in 1,6 bis 16,4% der Fälle) [26]. In Tabelle 6 sind die Untersuchungen angeführt, die bei Kindern mit T1D durchgeführt werden sollten.

Hypoglykämien

Zu den Symptomen und Anzeichen einer Hypoglykämie zählen adrenerge Zeichen wie Zittern, Schwitzen und Tachykardien, dann neuroglykopenische Zeichen wie Konzentrationsstörungen, Doppelsehen, Verwirrtheit und Veränderung des Bewusstseinszustands. Bei Kleinkindern bleiben diese Symptome möglicherweise unbemerkt.

Schwere Hypoglykämien erfordern das Einschreiten einer Hilfsperson und können zu Krampfanfällen und Koma führen. Die Behandlung einer Hypoglykämie besteht in der oralen Gabe von 0,3 g/kg rasch wirkender Kohlenhydrate (Tab. 7) oder einer subkutanen Glukagon-Injektion, bei bewusstlosen Patienten muss eine intramuskuläre Notfallinjektion von Glukagon erfolgen (0,5 mg falls <12 Jahre, 1,0 mg falls >12 Jahre); wenn bereits ein Gefässzugang besteht, können 200 bis 500 mg/kg Glukose verabreicht werden, das heisst 2 bis 5 ml/kg 10%ige Glukoselösung.

Falls es wiederholt zu Hypoglykämien kommt, können die ersten adrenergen Symptome verschwinden, weshalb die Patienten die Unterzuckerung nicht wahrnehmen. Diese Wahrnehmungsstörung wird als «hypoglycemia unawareness» bezeichnet. Für diese Patienten besteht ein besonders hohes Risiko, eine schwere Hy-

poglykämie zu erleiden; ihre Insulintherapie muss so abgestimmt werden, dass es im Verlauf von zwei bis drei Wochen zu keinen neuen Hypoglykämien kommt und sich die Aktivierung des autonomen Nervensystems normalisiert [27].

Bedeutung des Umfelds junger Diabetespatienten

T1D ist eine folgenschwere chronische Krankheit, deren Behandlung ständige Blutzuckerkontrollen und die entsprechende Anpassung der Insulindosis erfordert. Sobald die Diagnose gestellt ist, wird den Angehörigen und dem Kind beigebracht, wie die Krankheit zu behandeln ist; da das Kind allerdings einen Grossteil der Zeit in der Schule verbringt, ist eine enge Zusammenarbeit mit der Schulleitung und den Lehrkräften entscheidend, um eine optimale und sichere Therapie zu gewährleisten [28].

Wichtig ist auch, dass dem Kind respektive Jugendlichen nicht zu früh die Verantwortung für die Diabetesbehandlung übertragen wird, da dies die Patientencompliance und die Blutzuckerkontrolle beeinträchtigen könnte (Evidenzklasse B) [1, 29].

Möglichkeiten zur Glukosekontrolle und zum Glukosemonitoring

Selbstüberwachung des Blutzuckers

Die Selbstüberwachung der Blutglukose («self-monitoring of blood glucose» [SMBG]) und die Bestimmung des HbA_{1c} sind zwei Möglichkeiten, mit denen die Patienten und Ärzte die Wirksamkeit der Stoffwechselkontrolle beurteilen und Hypoglykämien verhindern können.

Im Hinblick auf die SMBG lauten die Empfehlungen der ADA (Evidenzklasse B [21]), vor jeder Mahlzeit und vor dem Schlafengehen den Blutzucker zu messen und gelegentlich nach dem Essen, vor körperlicher Betätigung und bei Hypoglykämiesymptomen zusätzliche Messungen durchzuführen. Dies bedeutet bei Kleinkindern mindestens sieben SMBG pro Tag.

Überwachung der Ketonkörper im Blut oder im Harn

Bei Kindern sollten die Ketonkörper im Blut oder Harn bestimmt werden, falls über längere Zeit eine Hyperglykämie von ≥ 15 mmol/l festgestellt wird oder falls das Kind krank ist, vor allem wenn es an Bauchschmerzen und/oder Erbrechen leidet (Abb. 4). Wenn gleichzeitig Ketonkörper und eine Hyperglykämie nachgewiesen werden, ist dies als Vorzeichen einer möglichen

Tabelle 7: Behandlung von Hypoglykämien je nach Alter und Gewicht des Kindes. Behandlung von Hypoglykämien anhand einiger Beispiele. Einfache Hypoglykämien: orale Gabe von 0,3 g/kg rasch wirkender Kohlenhydrate, gegebenenfalls nach 20 Minuten wiederholen. Erwarteter Anstieg der Plasmaglukose: 3 bis 5 mmol/l. Ab einem Körpergewicht von 50 kg ist eine Zuckerzufuhr wie bei Erwachsenen angezeigt (15 g rasch wirkender Kohlenhydrate). In Notfällen können unabhängig vom Alter immer 15 g Kohlenhydrate verabreicht werden.

Körpergewicht des Kindes	Kohlenhydrate 0,3 g/kg	Beispiele zur Deckung der nötigen Zufuhr
<10 kg	3 g	0,3 dl Fruchtsaft*, 1 Stück Zucker
10–20 kg	3–6 g	0,3 bis 0,6 dl Fruchtsaft*
20–30 kg	6–9 g	0,6 bis 0,9 dl Fruchtsaft* oder 1 Kaffeelöffel Honig oder 2 Stück Zucker
30–40 kg	9–12 g	0,9 bis 1,2 dl Fruchtsaft*
40–50 kg	12–15 g	1,2 bis 1,5 dl Fruchtsaft* oder 3 Stück Zucker
>50 kg	15 g	1,5 dl Fruchtsaft* oder 2 Kaffeelöffel Honig oder 4 Stück Zucker

* Oder anderes zuckerhaltiges Getränk

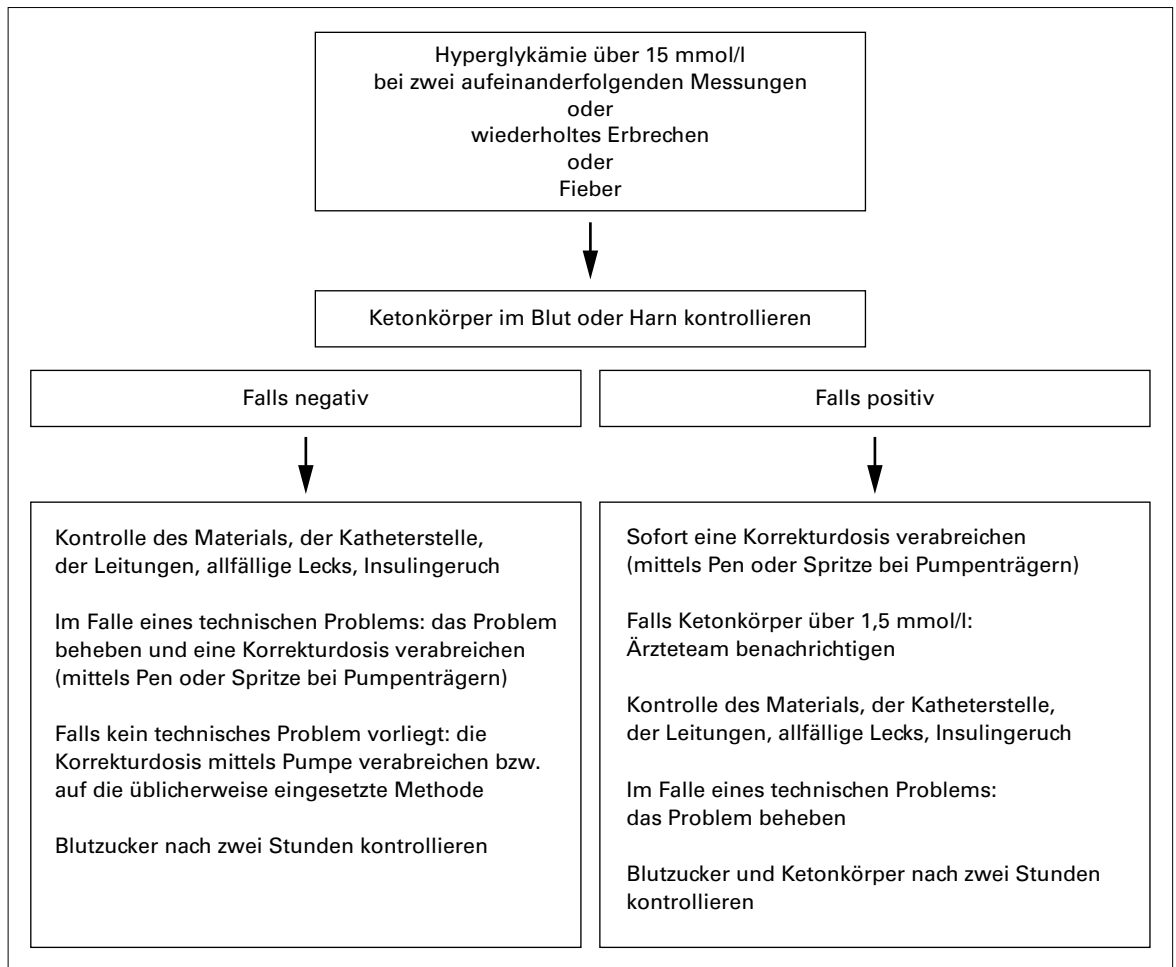


Abbildung 4: Prävention der ketoazidotischen Dekompensation. Die Dosis des Korrekturinsulins ist individuell; das Insulinschema des Patienten gibt darüber Auskunft. Durch eine Einheit schnellwirkendes Insulinanalogon sollte der Blutzucker um XX mmol/l sinken (die Korrekturdosis variiert mit dem Alter; die Bandbreite reicht von 1 Einheit zur Verringerung des Blutzuckers um etwa 30 mmol/l bis zu 1 Einheit zur Verringerung um 2 mmol/l bei Jugendlichen).

ketoazidotischen Dekompensation zu werten: In diesem Fall muss rasch Insulin verabreicht werden. Durch die Bestimmung der Blutkonzentration von β -Hydroxybutyrat mittels spezieller Teststreifen kann die Häufigkeit von Notfallkonsultationen und Dekompensationen verringert werden, insbesondere bei Kindern mit subkutanen Insulinpumpen, die über kein langsamwirkendes Depot-Insulin verfügen [30].

Systeme zum kontinuierlichen oder punktuellen Glukosemonitoring im Interstitium

Systeme zum kontinuierlichen Glukosemonitoring im Interstitium («continuous glucose monitoring systems» [CGMS]) umfassen einen subkutanen *Sensor*, einen *Sender* und einen *Bildschirm*. Die Blutglukose diffundiert durch die Gefässwand, sodass es zu einem Gleichgewicht mit der interstitiellen Glukose kommt. Darum besteht eine gute Korrelation zwischen den Blutzuckerwerten und dem Glukosespiegel im Interstitium. Der

Sensor erfasst den Glukosewert im Interstitium mittels Oxidation der Glukose durch Glukoseoxidase, wodurch ein elektrisches Signal erzeugt wird. Eine Elektrode auf der Sensorplatte misst den dadurch ausgelösten Stromfluss, welcher linear von der Glukosekonzentration abhängt. Über Bluetooth können die Daten vom subkutanen Sensor auch auf ein Smartphone übertragen werden, etwa beim Dexcom® G5 Mobile oder beim Guardian Connect®.

Die jüngste Entwicklung auf dem Markt der interstitiellen Glukosemessung ist das «flash glucose monitoring» (FGM) (FreeStyle® Libre™): Dabei können der aktuelle Wert und die Tendenz des Glukosespiegels mittels Trendpfeilen auf einem Bildschirm abgelesen werden (Beispiel eines Glukoseverlaufs: Abb. 5). FGM-Systeme sind seit Mai 2016 in der Schweiz erhältlich und können Kindern ab vier Jahren verschrieben werden.

Der Nachteil der genannten Systeme ist die Diskrepanz zwischen dem Blutzuckerwert im Kapillarblut und

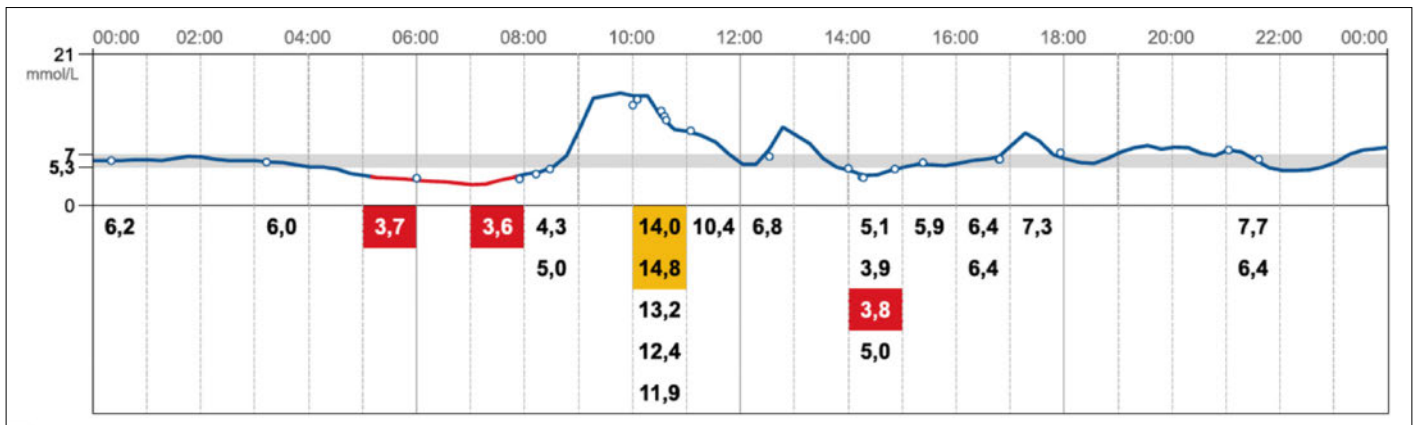


Abbildung 5: Verlauf der interstitiellen Glukosewerte durch «flash glucose monitoring» (FGM) über 24 Stunden. Der Verlauf der interstitiellen Glukose zeigt erhöhte Konzentrationen nach dem Frühstück und wahrscheinliche nächtliche Hypoglykämien (5 bis 8 Uhr) bei einem diabetischen Kind. Nach der Datenanalyse konnten wir ihm empfehlen, die Insulingabe am Morgen zu erhöhen und die basale Insulingabe in der Nacht zu verringern. Gelb: erhöhte Glukosewerte; rot: zu geringe Glukosewerte; grauer Bereich: Therapieziel.

dem Glukosewert im Interstitium. Es dauert etwa vier bis zehn Minuten, bis interstitieller und kapillärer Glukosewert nach einer Veränderung wieder im Gleichgewicht sind [31]. Die Präzision des Flash-Systems ist mit jener der CGMS vergleichbar [32]. Wir empfehlen darum, stets die Glukosekonzentration im Kapillarblut zu bestimmen, falls das FMG-System einen Wert von ≤ 4 mmol/l oder ≥ 15 mmol/l misst.

Einige Medikamente können die Zuverlässigkeit der Ergebnisse beeinträchtigen. Zum Beispiel beeinflusst Paracetamol (Acetaminophen), dessen Phenolgruppe durch die Sensorelektrode oxidiert wird, das elektrochemische Signal und führt im Vergleich mit dem tatsächlichen kapillären Wert zu erhöhten Ergebnissen [33].

Durch die Entwicklung des Glukosemonitorings im Interstitium ist die Selbstüberwachung effizienter geworden. Zudem konnte eine Verbesserung im Hinblick auf den HbA_{1c}-Wert und die Zahl der SMBG erzielt werden.

Zusätzlich zur positiven Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert ermöglicht die Verwendung eines CGMS, Hypoglykämien zu erkennen (Evidenzklasse C, [21]), vor allem bei Kleinkindern, und Patienten mit «hypoglycemia unawareness» besser zu schützen [34]. Bolinder et al. haben gezeigt, dass bei erwachsenen Patienten, die ein FGM-System verwenden, die Dauer von Hypoglykämiephasen um 38% geringer ist als in einer Kontrollgruppe [35].

Verabreichungsmethoden

Für Kinder stehen dieselben Möglichkeiten zur Insulinverabreichung wie für Erwachsene zur Verfügung, allerdings mit bestimmten Einschränkungen, die hauptsächlich praktischer Art sind.

Pens

Insulinpens sind für jede Insulinmarke erhältlich, entweder als Fertigpen oder nachfüllbar. Für Kinder stehen spezielle nachfüllbare Pens zur Verfügung, mit denen die Dosierung in Schritten zu 0,5 Einheiten gesteigert werden kann.

Bei Kindern mit Phobie vor Injektionen und Nadeln können Injektionshilfen verwendet werden. Dabei kann es sich um Katheter handeln, die nach Aufbringen eines Lokalanästhetikums (Emla®) eingeführt werden, zwei bis vier Tage an Ort und Stelle verweilen und zur Verabreichung des Insulins mit den Pens verbunden werden; oder um automatische Injektoren, die sich selbst auslösen, ohne dass die Nadel manuell unter die Haut eingeführt werden muss.

Als Injektionsstelle wird vor allem für schnellwirkendes Insulin der Bauch empfohlen, für eine langsamere Resorption der vordere oder seitliche Teil des Oberschenkels. Ausserdem eignen sich die beiden oberen Quadranten der Gesässbacken und in manchen Fällen die Lateralseite des Armes, auch wenn das Subkutangewebe beim Kind an dieser Stelle häufig noch ungenügend ausgebildet ist und es möglicherweise unbeabsichtigt zu einer intramuskulären Injektion kommt.

Es ist wichtig, die Injektionsstellen regelmässig abzuwechseln, da es sonst zu einer Lipodystrophie kommen kann.

Subkutane Insulinpumpen

Die Behandlung mittels subkutaner Insulinpumpe («continuous subcutaneous insulin infusion» [CSII]) kommt der physiologischen Insulinsekretion am nächsten. Sie erlaubt die gleiche Flexibilität wie multiple Injektionen, jedoch ohne die zahlreichen Nadelstiche. Die Bolusgabe kann sofort, über einen bestimmten Zeitraum oder in zwei Phasen erfolgen (Standardbolus,

verzögerter Bolus oder Multiwave- bzw. dualer Bolus) und an die Zusammensetzung der Mahlzeit angepasst werden. Bei Kindern (und besonders bei Kleinkindern) werden subkutane Insulinpumpen häufig eingesetzt. Die jüngsten Modelle ermöglichen, die Insulinabgabe pro Stunde stark zu reduzieren oder auf Null zu senken und die Dosierung in kleinen Schritten zu erhöhen. Dadurch muss nur mehr sehr selten auf verdünntes Insulin zurückgegriffen werden. Überdies wurden in die Pumpen Bolusrechner integriert («smart pumps»), wodurch die Anpassung der Insulindosen leichter berechnet werden kann. Die meisten Pumpen können mithilfe einer Fernbedienung durch die Bekleidung hindurch gesteuert werden.

Sobald die Pumpe länger als fünf Stunden ausfällt, werden Ketonkörper gebildet und es kann zu einer Ketoazidose kommen [36]. Es ist deshalb von zentraler Bedeutung, dass die Angehörigen und das Umfeld geeignet geschult werden und im Falle eines Pumpenausfalls eine Injektion vornehmen können.

Künstliches Pankreas

Die Entwicklung von Hilfsmitteln zur Steigerung der Stoffwechselkontrolle bleibt eine wichtige Aufgabe, denn mehr als 50% der jungen Diabetespatienten erreichen den empfohlenen HbA_{1c}-Zielwert von unter 7,5% (58 mmol/mol) nicht [37] (Tab. 5). Es versteht sich von selbst, dass die Kombination von Insulinpumpe und kontinuierlicher Glukosemessung die Grundlage zur Entwicklung eines künstlichen Pankreas bildet (auch als «Closed-Loop-System» bezeichnet, Abb. 6). Die Entwicklung des künstlichen Pankreas erfolgte Schritt für Schritt: Der erste war die Entwicklung einer verlässlichen kontinuierlichen Glukosemessung. Wie bereits ausgeführt, wurden hierfür mehrere Systeme entwickelt und ihre Zuverlässigkeit steigt mit jeder neuen Gerätegeneration. Der zweite Schritt war die Verbindung der Insulinpumpe mit dem Glukosesensor.

Das am weitesten fortgeschrittene System, das zurzeit in der Schweiz verfügbar ist, besteht aus einer kontinuierlichen Glukosemessung, kombiniert mit einer Insu-

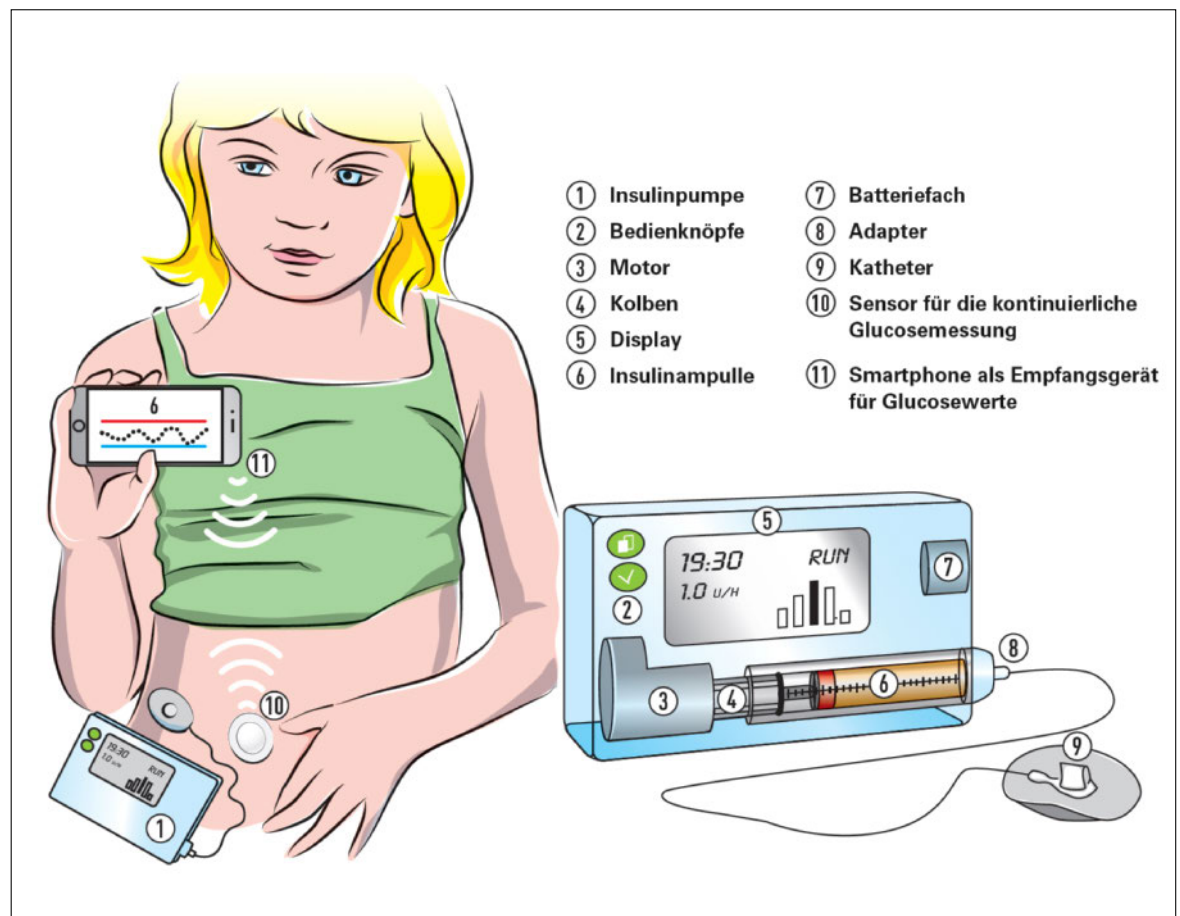


Abbildung 6: Künstliches Pankreas (mit freundlicher Genehmigung aus Hauschild M, Bachmann S, Mullis P, Gozzi Graf T, Tonella P, Kuhlmann B, et al. Diabetische Kinder und Jugendliche in der Schule. Paediatrica. 2016;27(1):16–23). Ein künstliches Pankreas soll die automatische Regulation des Glukosespiegels ohne Zutun des Diabetikers ermöglichen. Das Smartphone reguliert die Insulinabgabe.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med.
 Valérie Schwitzgebel
 Unité d'endocrinologie
 et diabétologie pédiatriques
 Département de l'enfant
 et de l'adolescent
 Hôpitaux Universitaires
 de Genève
 Rue Willy Donzé 6
 CH-1211 Genève 14
 Valerie.Schwitzgebel[at]
 hcuge.ch

linpumpe, die sich im Fall einer Hypoglykämie automatisch abschaltet [38, 39] oder dies bereits im Falle eines starken Abfalls des Glukosespiegels tut, um einer Hypoglykämie vorzubeugen [40]. Mithilfe dieses Systems verringert sich die Hypoglykämiedauer von durchschnittlich 11% auf 4,6%. Die Pumpe setzt sich automatisch wieder in Gang, sobald der Glukosespiegel angestiegen ist, oder nach einem Stillstand von maximal 120 Minuten.

Das nächste System, das auf den Markt kommen soll, wird ein *Hybridsystem* sein, das die Insulingabe halbautomatisch reguliert; der Diabetespatient wird immer noch seine Mahlzeiten und die Kohlenhydratmenge eingeben müssen [41, 42]. Die verwendeten Algorithmen sind in der Lage, sich an den jeweiligen Patienten anzupassen und sich mit der Zeit weiterzuentwickeln. Das System kann also aufgrund der Glukosewerte eines Diabetespatienten in den ersten Tagen nach der Inbetriebnahme die Entwicklung des Blutzuckers und des Insulinbedarfs vorhersehen. In einer Studie mit 32 Jugendlichen wurde nachgewiesen, dass sich der HbA_{1c}-Wert nach dreimonatiger Anwendung des Hybridsystems von $7,7\% \pm 0,8\%$ auf $7,1\% \pm 0,6\%$ signifikant verringerte [43]. In einer anderen Studie zeigten sich im Vergleich zu einer Kontrolltherapie ein tendenzieller Rückgang der nächtlichen Hypoglykämiedauer und eine Steigerung der normoglykämischen Zeitspanne von 55% auf 70%. Durch die Prävention von Hypoglykämien muss der Blutglukosespiegel seltener durch Zuckerezufuhr ausgeglichen werden, wodurch auch das damit verbundene Risiko einer Rebound-Hyperglykämie sinkt.

Derzeit wird zudem ein hybrides künstliches Pankreas mit bihormonaler Steuerung (Insulin und Glukagon) entwickelt. Dieses «bionische Pankreas» kombiniert im Falle einer Hypoglykämie die Abgabe von Insulin und Glukagon [44, 45]. Das System ist sehr vielversprechend, da es stark den natürlichen Gegebenheiten entspricht; allerdings müssen zunächst die Auswirkungen einer langfristigen Glukagonabgabe abgeklärt werden.

Perspektiven

- Abrupte Änderungen des Insulinbedarfs, wie sie bei Mahlzeiten und körperlicher Betätigung auftreten, sind das grösste Hindernis auf dem Weg zu einem künstlichen Pankreas.
- Die Notwendigkeit, Insuline mit noch rascherer Wirkung sowie Glukosesensoren mit grösserer Zuverlässigkeit und ohne erforderliche Kalibrierung zu entwickeln, ist offensichtlich.
- Für die Projekte bihormonaler Pumpen (Insulin und Glukagon) sind stabile Glukagonformulierungen wünschenswert.
- Die grundsätzliche Heilung der Krankheit bleibt selbstverständlich die grösste Hoffnung. In der Zwischenzeit stehen im Mittelpunkt der Forschung: Immuntherapien, um der Zerstörung der Betazellen vorzubeugen und sie aufzuhalten; die Verlängerung des Überlebens transplantierter Beta- oder Inselzellen; die Entwicklung von Betazellen aus Stammzellen; die Regeneration von Betazellen ausgehend von überlebenden Zellen sowie die Transdifferenzierung anderer Körperzellen in Betazellen.

Das Wichtigste für die Praxis

- Dank der funktionellen Insulintherapie können junge Diabetespatienten ihre Mahlzeiten je nach Hungergefühl und mit grösserer zeitlicher Flexibilität einnehmen.
- Ein grosser Teil der jungen Diabetespatienten erreicht nicht das angestrebte Behandlungsziel eines HbA_{1c}-Werts von unter 7,5% (58 mmol/mol).
- Das verwendete Material und die Behandlung müssen dem Alter des Kindes entsprechen (Nadeln, Autoinjektor, Pens mit halben Einheiten, Zuckerezufuhr usw.); zudem muss das Umfeld des jungen Diabetespatienten geschult werden (Schule, Sportverein usw.).
- Künstliches Pankreas: Das am weitesten fortgeschrittene System, das zurzeit in der Schweiz verfügbar ist, besteht aus einer kontinuierlichen Glukosemessung, kombiniert mit einer Insulinpumpe, die sich im Fall einer Hypoglykämie automatisch abschaltet oder dies bereits im Falle eines starken Abfalls des Glukosespiegels tut, um einer Hypoglykämie vorzubeugen.

Schlussfolgerungen

Die funktionelle Insulintherapie, die Schulung der Patienten und der Einsatz neuer Technologien haben den Patienten grossen Mehrwert gebracht. Trotz des offensichtlichen Nutzens dieser Hilfsmittel steigern sie auch die Komplexität der Diabetestherapie. Ihr Erfolg beruht nicht zuletzt auf umfassenden Kenntnissen des Patienten und seiner Adhärenz.

Disclosure Statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch