



# Insulinpumpenkurs –ÖDG 2018

OÄ. Dr. Ingrid Schütz-Fuhrmann  
OÄ. Dr. Michaela Stögerer-Lanzenberger

**KH-Hietzing, 3. MED**  
[www.stoffwechsel-diabetes.at](http://www.stoffwechsel-diabetes.at)

# Prävalenz (präexistenter DM)?

- Bei 77 814 Geburten/2010 und einer relativen Häufigkeit 0,9 % sind das ca. 700 Geburten bei Frauen mit einem präexistenten Diabetes
- Eine Differenzierung in DM 1 und DM 2 ist nicht möglich.



# Wie häufig könnte DM 2 sein?

- Studie aus England, Wales und Nordirland zeigte einen Anteil von 27,6 %
- Regional schwankte der Anteil sehr stark (13 % Wales und 44,5 % London)

Anteil an Typ 2 Diabetikern wird in Deutschland auf 10 – 20 % geschätzt

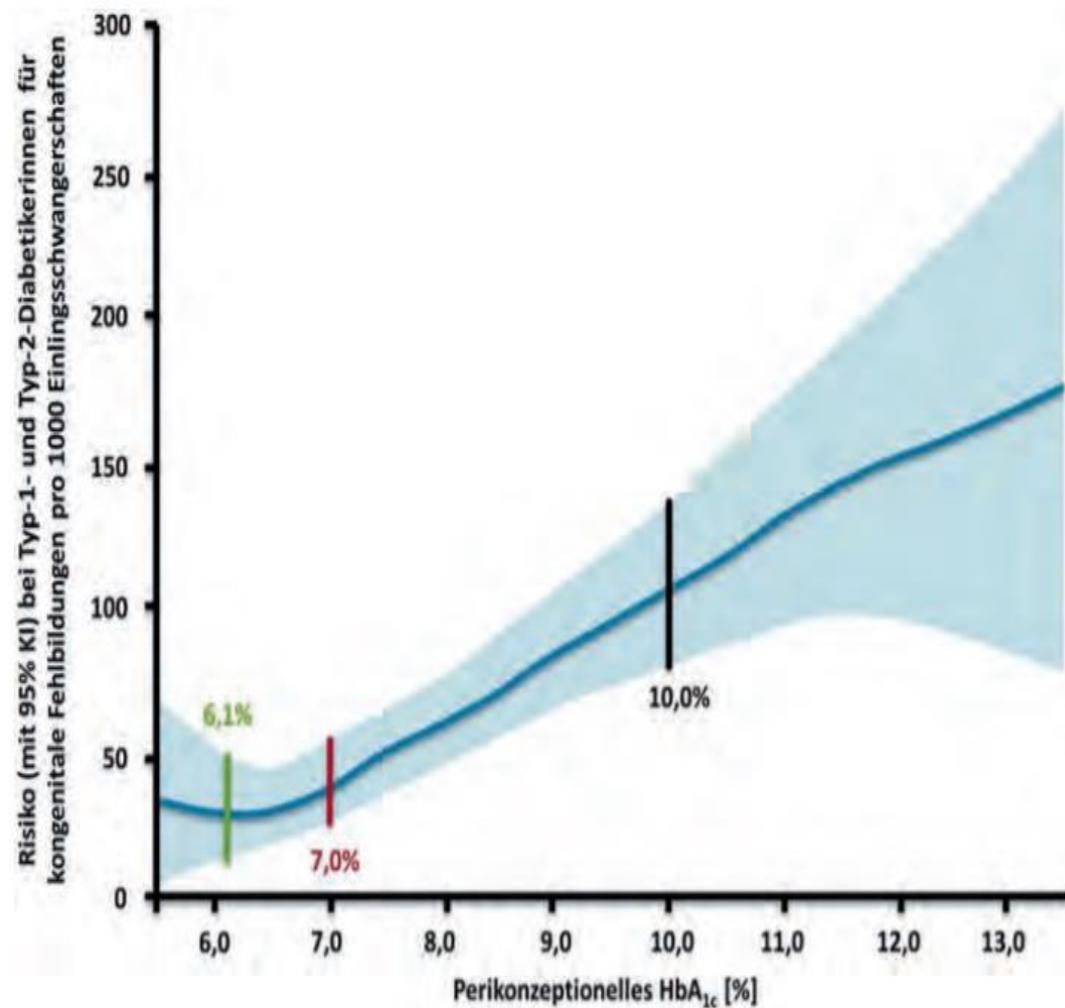
# Eine noch kurze Erfolgsgeschichte

- Bis 1922 große Rarität, Pat. galten als unfruchtbar, amenorrhöisch, die mütterliche Mortalität lag bei 35 – 50 %, die perinatale Mortalität bis zu 90 %
- In den 50iger und 60iger Jahren lag die perinatale Mortalität bei 15 – 20 %, an kleinen Einrichtungen sogar 40 %
- Noch in den 70iger Jahren wurde den Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 noch von einer Schwangerschaft abgeraten
- Heute liegt die perinatale Mortalität in speziellen Zentren bei 1 – 2 %

# Was wir wissen

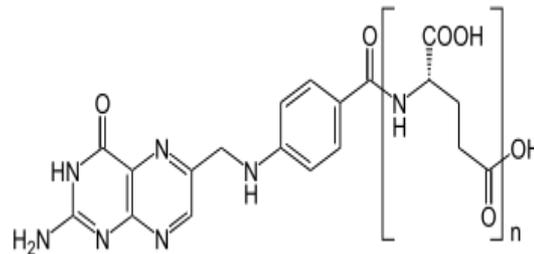
- Senkung der fetalen Komplikationen wird vorrangig durch eine optimale Stoffwechseleinstellung erreicht (von Beginn an)
- Bei einem HbA1c-Wert von  $\leq 6,5$  % lässt sich die kindliche Fehlbildungsrate signifikant senken vergleichbar mit dem Kindern stoffwechselgesunder Mütter ( $< 2\%$ )
- Der Zusammenhang zwischen den mittleren Blutglukosespiegeln und einer Embryopathie, perinataler Morbidität und Mortalität ist bewiesen

**Abb. 1** Zusammenhang von perikonzeptionellem HbA<sub>1c</sub> bei Diabetikerinnen und dem Risiko einer kongenitalen Fehlbildung (nach [6]). Das National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) empfiehlt einen HbA<sub>1c</sub> unter 6,1%, die American Diabetes Association (USA) unter 7,0% bei Diabetikerinnen, die einen Schwangerschaft planen. Bei einem HbA<sub>1c</sub> über 10% regt das National Institute for Health and Clinical Excellence an, den Diabetikerinnen dringend von einer Schwangerschaft abzuraten. (Linie Risiko, Blaue Schattierung 95% Konfidenzintervall)



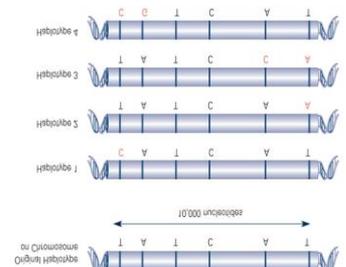
# Beratung bei Kinderwunsch

- Humangenetische Beratung
- Abort- und Fehlbildungsrisiko
- Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin
- Folsäure



# Genetische Beratung (DM 1)

- Multifaktorieller Erbgang (genetische und Umweltfaktoren)
- Bei nur einem diabetischen Elternteil beträgt das Langzeitrisiko für Kinder 5 %
- Morbidiätsrisiko steigt auf 15 – 20 %, wenn beide Eltern Diabetiker sind
- Ein Elternteil und ein Geschwisterkind 10 – 15 %
- Das Risiko für numerische Chromosomenaberrationen wird nicht er



# Folsäure

- Mindestens 0.4 mg Folsäuresubstitution
  - drei Monate vor Beenden der Verhütung
  - bereits bei Kinderwunsch, mindestens 1 Monat vor Konzeption
  - bis einschließlich der 12. Schwangerschaftswoche ist obligat.
- 
- ✓ reduziert das Risiko für Neuralrohrfehlbildungen um bis zu 60-70% (Griffith 2004).
  - ✓ bei erhöhtem anamnestischen Risiko (vorangehende Geburt eines Kindes mit einer Neuralrohrfehlbildung) wird eine zehnfache Dosis, d.h. 4,0 mg/Tag zur Sekundärprophylaxe empfohlen.
  - ✓ Risiko für Lippen-Kiefer-Spaltbildungen mit und ohne Gaumenspalten durch Folsäuresubstitution  $> 0,4$  mg/Tag in Kombination mit folatreicher Kost und Einnahme von Multivitaminen um ein Drittel gesenkt

# Vor der Schwangerschaft zu klären.....

- Retinopathie
- Nephropathie
- Diabetische Neuropathie
- Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Schilddrüsendysfunktion
- Adipositas

# Hyperlipidämie und Adipositas

- Statine, Fibrate kontraindiziert
- Omega 3 FS
- Gallensäurebindende Substanzen prinzipiell möglich
- Bei Übergewicht: Gewichtsreduktion vor der Schwangerschaft empfohlen (5–10 %)

# Hypertonie

- Wie umstellen
- Welche Zielwerte und warum?

# Arterielle Hypertonie präkonzeptionell

## Gefahr bei vorbestehender Hypertonie - Pfropfpräeklampsie

- Kontraindikation: ACE-Hemmer (Oligohydramnion, intrauterine Wachstumsretardierung, neonatale Niereninsuffizienz und fetaler Tod )+ AT1-Rezeptor-Blocker
- Sicherheit in der Schwangerschaft eine ausreichende, wenn auch unterschiedliche Beweislage:
  - ✓ **alpha-Methyldopa (Mittel der ersten Wahl)**
  - ✓ **Metoprolol**
  - ✓ **Nifedipin / Verapamil**
  - ✓ **Dihydralazin**
- präkonzeptionelle Senkung der Blutdruckwerte zuverlässig auf den Zielbereich < 140/90 mmHg
  - bei db NP: Zielwert: 130/80mmHg

# Retinopathie

- Prol. RP mit. St.p. Laser, zur Zeit stabil

### **EMPFEHLUNGEN:**

(1) Besteht vor der Konzeption eine schwere nicht-proliferative oder eine proliferative Retinopathie, soll zunächst eine vollständige panretinale Lasertherapie angestrebt werden (Härtegrad A).

(2) Bei gleichzeitig erhöhtem HbA1c soll parallel zur ophthalmologischen Therapie eine Stoffwechsel-Normalisierung (Erreichen des präkonzeptionell angestrebten HbA1c-Wertes) bis zur Planung der Schwangerschaft angestrebt werden (Härtegrad A).

(3) Augenärztliche Kontrollen sollen durchgeführt werden (Härtegrad A):

- vor der geplanten Schwangerschaft
- sofort nach Diagnose der Schwangerschaft
- anschließend alle 3 Monate bis zur Geburt
- bei Erst-Manifestation und/oder Progression der diabetischen Retinopathie  
in der Schwangerschaft monatlich bzw. in Absprache mit dem Augenarzt

(4) Im ersten Jahr nach der Entbindung sollen mehrfache augenärztliche Kontrolluntersuchungen und eine bedarfsangepasste Therapie durchgeführt werden, um die Gefahr persistierender retinaler Veränderungen zu minimieren (Härtegrad A).

### **Cave:**

Hypertonie

Diabetische Nephropathie

Rauchen

Schnelle Normalisierung der Hyperglykämie

Diabetesdauer Anämie

Diabetische Makulopathie

Und per se keine Indikation zur Sectio.....

# Diab. Nephropathie

Kann sich verschlechtern, wobei die Veränderungen meist postpartal reversibel sind.

Hohes Risiko für die

- Entwicklung einer Präeklampsie
- Frühgeburt
- Wachstumsretardierung des Kindes.
- Im Falle von bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Spätkomplikationen muss die Frau über ihr Risiko informiert werden

# Check Nephropathie

- monatlich, ab 20. SSW 2- wöchentlich
  - Albumin/ Krea Ratio aus Spontanharn
  - Krea und eGFR
- Behandlung einer Leukozyturie

Blutdruck:

Bei diabetischer Nephropathie sollten individuelle Therapieziele festlegen

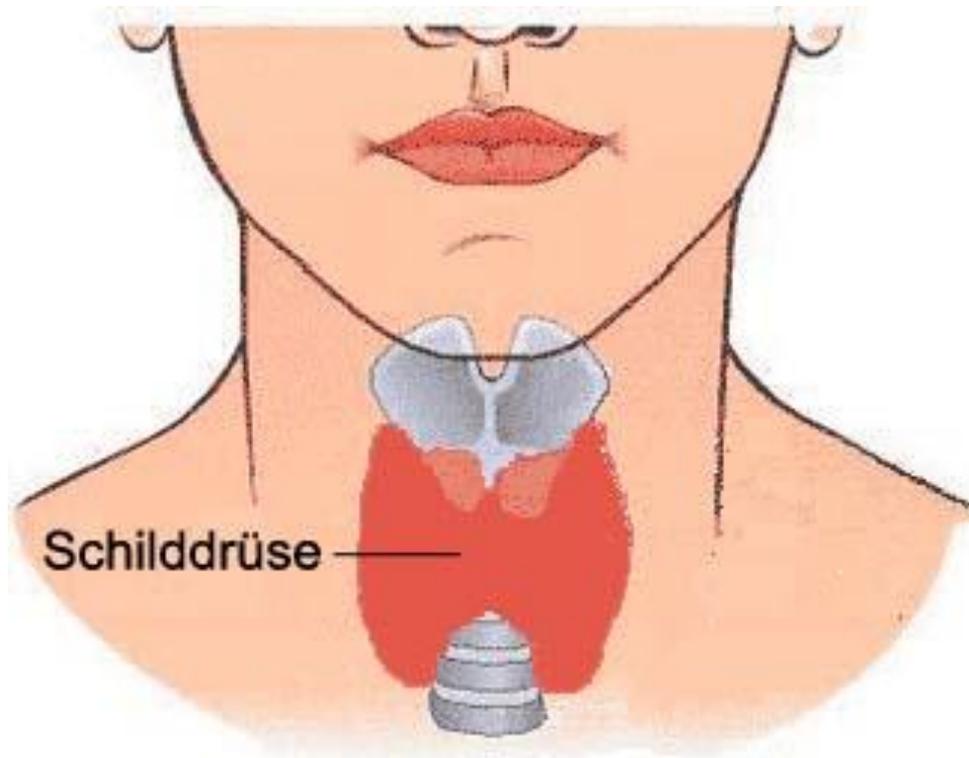
**das Propf-Präeklampsierisiko wird durch straffe Blutdruckführung < 140/90 mmHg präkonzeptionell und vor 20. SSW reduziert**

- NierenUltraschall zu Beginn der SS
- Hämoglobin
- Eisenstatus mit Ferritin, Transferrin und Serum-Eisen
- Serum-Phosphat,
- Serum-Kalzium, Parathormon

# Infektionen

- Die Häufigkeit von Infektionen im Bereich des Urogenitaltraktes ist bei Frauen mit Typ 1 Diabetes erhöht.
- erhöhte Frühgeburtenhäufigkeit daher regelmäßige Kontrolle und großzügige Indikation zur Behandlung
- Bei auffälligem Befund im Urinstix - Abstrich und eine Urinkultur

Bitte denken Sie vor der Schwangerschaft noch...



# Schilddrüsendysfunktion

- **hohen Prävalenz einer asymptomatischen Autoimmunthyreoiditis in der Frühschwangerschaft,**
- die aus fetaler Indikation bereits bei subklinischer Hypothyreose therapiepflichtig ist DAHER
- **Screening aller Frauen mit DM 1**, spätestens bei Bekanntwerden der Schwangerschaft - TSH

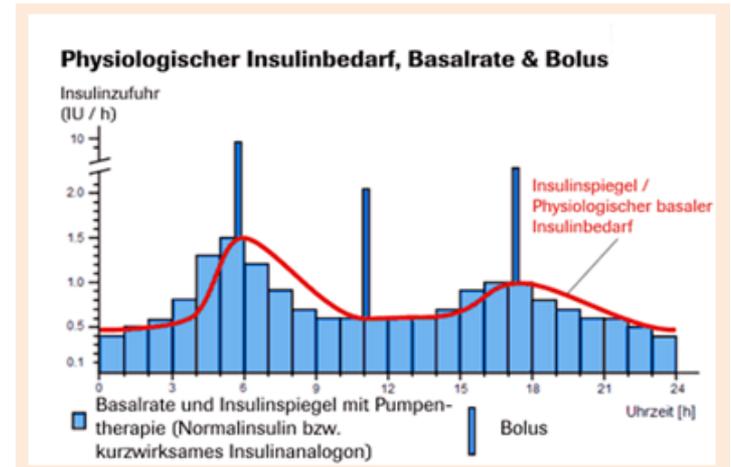
## Bei erhöhtem oder erniedrigtem TSH

- Bestimmung von fT4 im Serum
- Bestimmung von TPO-AK (bei Autoimmunthyreoiditis in ca. 90 % der Fälle erhöht)
- Durchführung einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung.

# SD-Überfunktion

- keine Präferenz für Thiamazol oder Propylthiouracil.
- Die Erhaltungsdosis soll so niedrig wie möglich gewählt werden, da Thyreostatika die Plazenta passieren (Härtegrad A).
- Es ist immer eine Monotherapie, d.h. keine Kombination mit Levothyroxin anzuwenden. Jodid ist bei Hyperthyreose kontraindiziert (Härtegrad A).
- Auf Grund der Änderung der Immunlage in der Schwangerschaft sind 2–4-wöchentliche Kontrollen der Schilddrüsenparameter erforderlich.
- Ein Therapieauslassversuch ist im 2. Trimenon möglich (Härtegrad A).
- Während des Stillens (Laborkontrollen weiterhin notwendig) sind niedrig dosierte Thyreostatika unbedenklich (z.B. Thiamazol bis 15 mg/Tag, Propylthiouracil bis 150 mg/Tag) (Härtegrad A).
- Bestimmung der TSH-R-AK im Verlauf der Schwangerschaft ist sinnvoll, da Schilddrüsen-AK die Plazenta passieren und die Titer-Höhe mit dem kindlichen Hyperthyreoserisiko korreliert. Der Pränataldiagnostiker soll über die mütterliche Schilddrüsenerkrankung informiert werden (Härtegrad A).
- In der Gravidität und Stillzeit sind die Durchführung einer Radiojodtherapie oder einer Schilddrüsenzintigraphie kontraindiziert (Härtegrad A).

# Strategie der Insulintherapie - Pumpe



# Insulinwahl

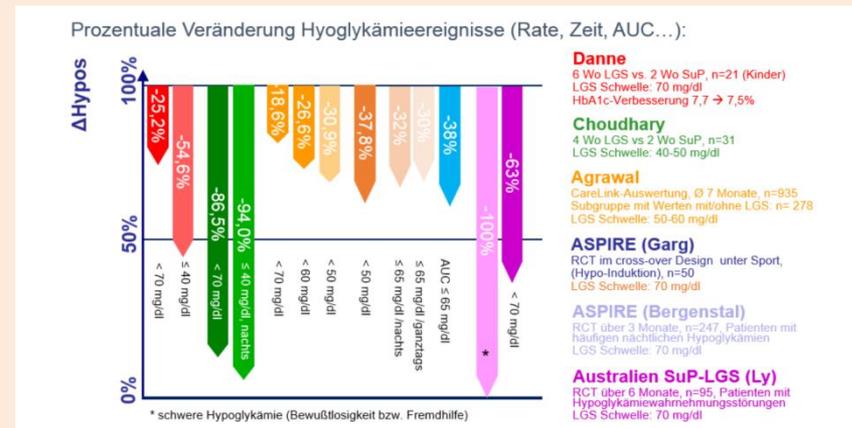
Wenig überraschend

- Aspat oder Lispro.....

# Was soll die Pumpe vor der Schwangerschaft leisten + vorliegende Evidenz

- Drei Metaanalysen zeigten bei T1DM im Vergleich zur Basis/Bolus Therapie eine verbesserte glykämische Kontrolle bei gleich bleibender Hypoglykämiefrequenz sowie einen reduzierten Insulinverbrauch unter CSII (1-3)(alte Studien ohne Berücksichtigung der neuen Tools)

Limitierender Faktor bei der Verbesserung der glykämischen Kontrolle bleibt die Hypoglykämie daher Option sensorunterstützte Insulinpumpentherapie - **möglichst eben schon präkonzeptionell.**



- Nicht alle Langzeitinsulinanaloga können in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

(1) Pickup J et al, Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2002;324(7339):705.

(2) Jeitler K et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2008;51(6):941-51.

(3) Misso ML et al, Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010;

# Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie mit

## LOW Suspend

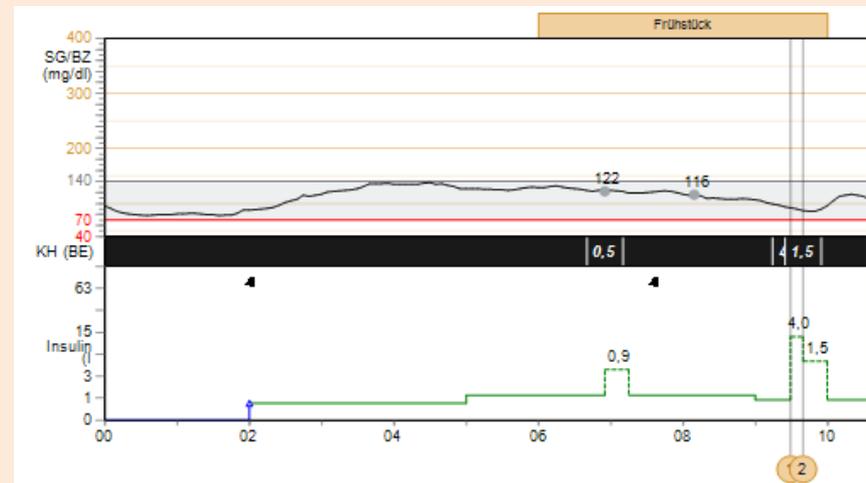
Table 3. Average Percentage of Hours Spent in Hypoglycemic Range

	Median (Interquartile Range)		P Value <sup>a</sup>
	Insulin Pump	Sensor-Augmented Pump With Low-Glucose Suspension	
Average time of glucose levels <70 mg/dL <sup>b</sup>			
Day			
Baseline	8.3 (2.8-13.0)	5.7 (2.3-8.2)	.15
Endpoint	6.9 (1.9-10.6)	4.1 (2.5-7.6)	.02
Night			
Baseline	11.1 (3.1-21.3)	7.3 (2.4-16.4)	.20
Endpoint	11.8 (6.4-16.2)	4.4 (2.1-8.8)	<.001
Average time of glucose levels <60 mg/dL <sup>b</sup>			
Day			
Baseline	3.2 (0.7-9.0)	2.4 (0.4-4.4)	.15
Endpoint	3.3 (1.6-5.9)	1.5 (0.3-3.7)	.01
Night			
Baseline	4.8 (0-12.9)	2.3 (0-9.5)	.38
Endpoint	6.2 (4.2-9.9)	2.4 (0.4-5.3)	<.001

Keine schweren Hypoglykämien bei Menschen ohne Wahrnehmung, keine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle!

Ly TT et al, Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(12):1240-7.

## SMART Guard



Signifikante Reduktion der Hypoglykämien, keine Verschlechterung des Stoffwechsels

Abraham M et al, Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents with Type 1 Diabetes Diabetes Care 2018 Feb; 41(2): 303-310.

(3) Mittlere Blutglukosewerte (MBG) eines Tages, bestehend aus sechs Werten (vor den Hauptmahlzeiten und 1 Stunde danach) sollen zwischen 85 mg/dl (4,7 mmol/l) und 105 mg/dl (5,8 mmol/l) liegen. Eine Verbesserung ohne mütterliche Hypoglykämie-Gefährdung soll bei Überschreiten einer MBG von 105-110 mg/dl angestrebt werden (Härtegrad A).

(4) Die postprandialen Werte (nach ein oder zwei Stunden) sind für die fetale Prognose bedeutsam, hiernach sind die präprandialen Insulindosierungen zu adaptieren (Härtegrad A).

(5) Eine sofortige postprandiale Korrektur soll ab 200 mg/dl (11,0 mmol/l) vorgenommen werden (Härtegrad A).

(6) Der HbA1c-Wert sollte nach Diagnose der Schwangerschaft alle 4-6 Wochen bestimmt werden und im Referenzbereich für Gesunde liegen (Härtegrad B).

(7) Die Qualität der Blutglukose-Selbstmessung durch die Schwangere soll regelmäßig mit gerätespezifischen Kontroll-Lösungen oder Labor-Vergleichsmessungen überprüft werden. (Härtegrad A).

MBG 85 – 105 mg/dl/6 Werte  
(vor der Hauptmahlzeit+1pp)

Korrektur ab 200 mg/dl/ sofort  
HbA1c im Referenzbereich für Gesunde

# Was soll/kann die Pumpe während der Schwangerschaft und bei der Geburt leisten und warum?

- Blutglukosezielwerte während der Schwangerschaft

140 mg/dl pp →

Gesellschaft Jahr	präprandial (mg/dl mmol/l)	1 Stunde postprandial (mg/dl mmol/l)	2 Stunden postprandial (mg/dl mmol/l)	HbA1c
<b>DDG*</b> 1997 Kap. Plasma	60-90 3,3-5,0	< 140 < 7,7	< 120 < 6,6	bis 20 SSW: obere Hälfte Normbereich ab 20 SSW: untere Hälfte Normbereich keine Angabe zum Meßabstand
<b>ADA**</b> 2004 Kap. Plasma	80-110 4,4-6,1	- -	< 155 < 8,6	< 1% oberhalb Normbereich alle 4-8 Wochen
<b>ADIPS***</b> 2005 Kap. Vollblut (?)	72-99 4,0-5,5	< 144 < 8,0	< 126 < 7,0	< 1% oberhalb Normbereich (7%) keine Angabe zum Meßabstand

\*DDG=Deutsche Diabetes-Gesellschaft, \*\*ADA=American Diabetes Association  
\*\*\*ADIPS=Australasian Diabetes in Pregnancy Society

Die „postprandiale“ Gruppe hatte ein signifikant geringeres Präeklampsierisiko (3% vs. 21%), erreichte häufiger die vereinbarten Glukose-Zielwerte (50% vs. 30%) und die Neugeborenen wiesen eine geringere Triceps-Hautdicke auf  
Manderson et al 2003

# Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial

Lancet 2017; 390: 2347–59

Denice S Feig, Lois E Donovan, Rosa Corcoy, Kellie E Murphy, Stephanie A Amiel, Katharine F Hunt, Elizabeth Asztalos, Jon F R Barrett, J Johanna Sanchez, Alberto de Leiva, Moshe Hod, Lois Jovanovic, Erin Keely, Ruth McManus, Eileen K Hutton, Claire L Meek, Zoe A Stewart, Tim Wysocki, Robert O'Brien, Katrina Ruedy, Craig Kollman, George Tomlinson, Helen R Murphy, on behalf of the CONCEPTT Collaborative Group\*

**Findings** Between March 25, 2013, and March 22, 2016, we randomly assigned 325 women (215 pregnant, 110 planning pregnancy) to capillary glucose monitoring with CGM (108 pregnant and 53 planning pregnancy) or without (107 pregnant and 57 planning pregnancy). We found a small difference in HbA<sub>1c</sub> in pregnant women using CGM (mean difference  $-0.19\%$ ; 95% CI  $-0.34$  to  $-0.03$ ;  $p=0.0207$ ). Pregnant CGM users spent more time in target (68% vs 61%;  $p=0.0034$ ) and less time hyperglycaemic (27% vs 32%;  $p=0.0279$ ) than did pregnant control participants, with comparable severe hypoglycaemia episodes (18 CGM and 21 control) and time spent hypoglycaemic (3% vs 4%;  $p=0.10$ ). Neonatal health outcomes were significantly improved, with lower incidence of large for gestational age (odds ratio 0.51, 95% CI 0.28 to 0.90;  $p=0.0210$ ), fewer neonatal intensive care admissions lasting more than 24 h (0.48; 0.26 to 0.86;  $p=0.0157$ ), fewer incidences of neonatal hypoglycaemia (0.45; 0.22 to 0.89;  $p=0.0250$ ), and 1-day shorter length of hospital stay ( $p=0.0091$ ). We found no apparent benefit of CGM in women planning pregnancy. Adverse events occurred in 51 (48%) of CGM participants and 43 (40%) of control participants in the pregnancy trial, and in 12 (27%) of CGM participants and 21 (37%) of control participants in the planning pregnancy trial. Serious adverse events occurred in 13 (6%) participants in the pregnancy trial (eight [7%] CGM, five [5%] control) and in three (3%) participants in the planning pregnancy trial (two [4%] CGM and one [2%] control). The most common adverse events were skin reactions occurring in 49 (48%) of 103 CGM participants and eight (8%) of 104 control participants during pregnancy and in 23 (44%) of 52 CGM participants and five (9%) of 57 control participants in the planning pregnancy trial. The most common serious adverse events were gastrointestinal (nausea and vomiting in four participants during pregnancy and three participants planning pregnancy).

**Interpretation** Use of CGM during pregnancy in patients with type 1 diabetes is associated with improved neonatal outcomes, which are likely to be attributed to reduced exposure to maternal hyperglycaemia. CGM should be offered to all pregnant women with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. This study is the first to indicate potential for improvements in non-glycaemic health outcomes from CGM use.

CGM bedeutete

- Mehr Zeit im Zielbereich
- Weniger hypoglykämische Events

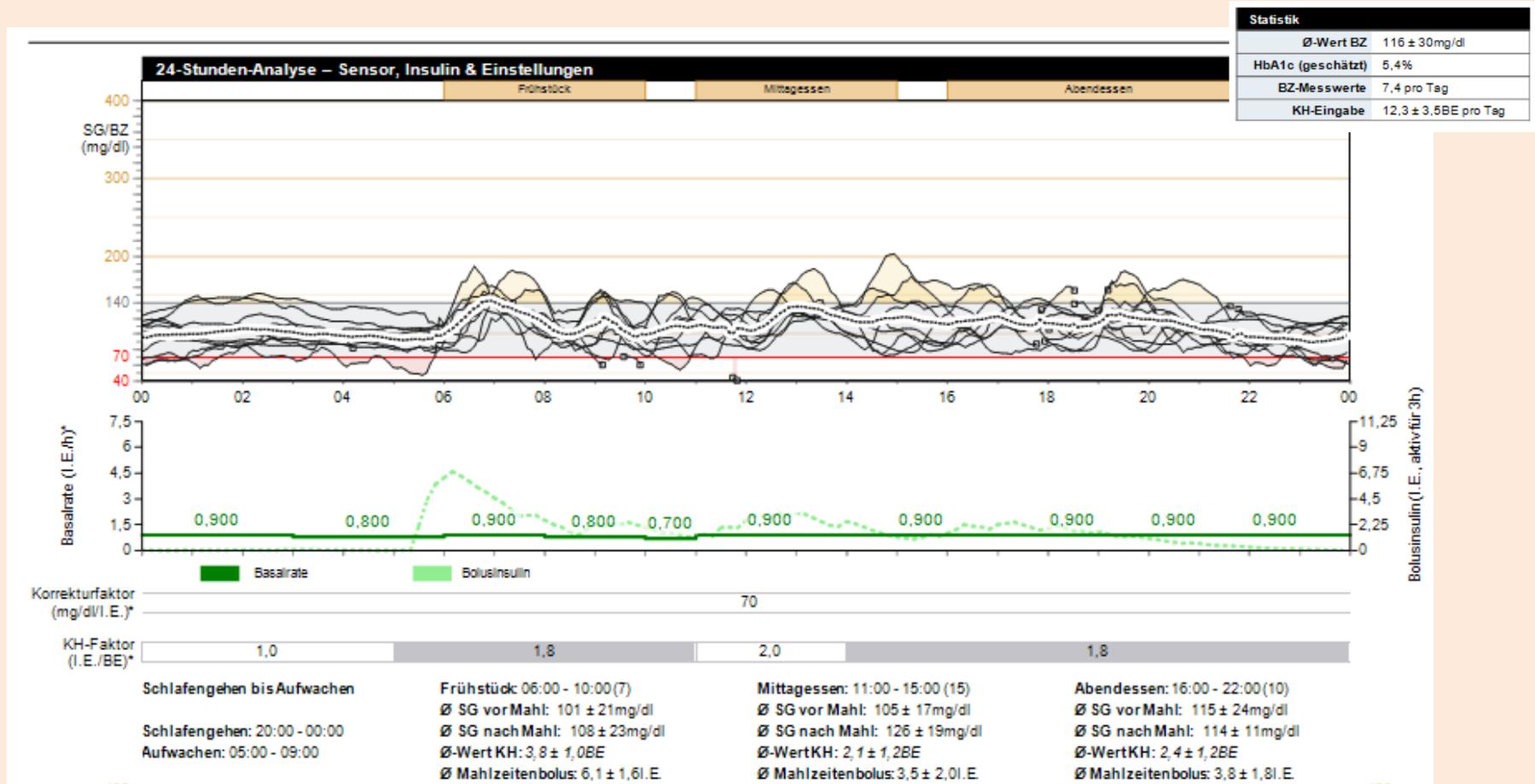
Verbessertes neonatales Outcome

# Sensorwerte?

- Wir wissen es nicht genau.....
- Keine Daten von stoffwechselgesunden Frauen
- Ich versuche Sensordaten und Zielbereiche wie bei der blutigen Messung ähnlich zu behandeln.
- Und zwar immer im Zusammenschau von Biometrie Daten und HbA1c und CAVE Hypoglykämien.....

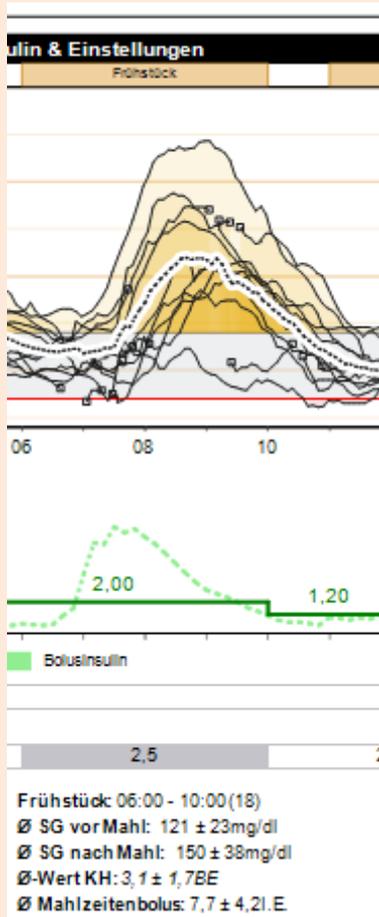
	Baseline		34 weeks' gestation		p value*
	CGM	Control	CGM	Control	
<b>Direct CGM measures†</b>					
Hours per week‡	158 (143-168)	150 (139-165)	159 (143-177)	156 (143-166)	--
Glucose	7.3 (1.2)	7.6 (1.1)	6.7 (0.9)	7.0 (1.1)	0.14
Time in target	52% (13)	52% (14)	68% (13)	61% (15)	0.0034
Time >7.8 mmol/L	39% (28-49)	40% (32-51)	27% (19-37)	32% (25-39)	0.0279
High blood glucose index	4.2 (2.3-6.2)	4.6 (2.8-6.7)	1.8 (1.1-2.8)	2.3 (1.5-3.4)	0.067
Time <3.5 mmol/L	8% (4-14)	6% (3-11)	3% (1-6)	4% (2-8)	0.10
Low blood glucose index	2.8 (1.6-4.6)	2.4 (1.5-3.6)	1.7 (1.1-2.8)	2.1 (1.4-2.8)	0.18
Hypoglycaemia§	0.8 (0.6-1.0)	0.7 (0.4-0.9)	0.5 (0.3-0.8)	0.5 (0.3-0.8)	0.73
<b>Glucose variability measures</b>					
Coefficient of variation	42% (38-47)	42% (36-47)	32% (28-37)	34% (29-39)	0.058
SD (mmol/L)	3.1 (2.6-3.6)	3.1 (2.6-3.8)	2.2 (1.8-2.5)	2.4 (2.0-2.8)	0.0359
Mean amplitude of glucose excursion (mmol/L)	6.0 (5.1-7.1)	6.4 (5.5-7.8)	4.2 (3.5-4.9)	4.6 (3.9-6.0)	0.0455
Rate of change mmol/L per h	2.15 (1.88-2.52)	2.17 (1.89-2.46)	2.02 (1.70-2.26)	1.63 (1.31-1.96)	<0.0001
<b>Severe hypoglycaemia¶</b>					
Number of women	7 (7%)	4 (4%)	11 (11%)	12 (12%)	1.0
Number of episodes‡	11	5	18	21	--
Diabetic ketoacidosis during study	--	--	2 (2%)	2 (2%)	1.0
Changed to insulin pump during study	--	--	1 (1%)	3 (3%)	0.62
Total insulin dose (U/kg per day)	0.69 (0.25)	0.76 (0.31)	0.99 (0.41)	1.07 (0.42)	0.14

# Ein Beispiel aus dem KH am Rande der Stadt für postprandiale Kontrolle



HbA1c 5,3% gemessen

# Auch mit einer Pumpe nicht regelbar



Problem:

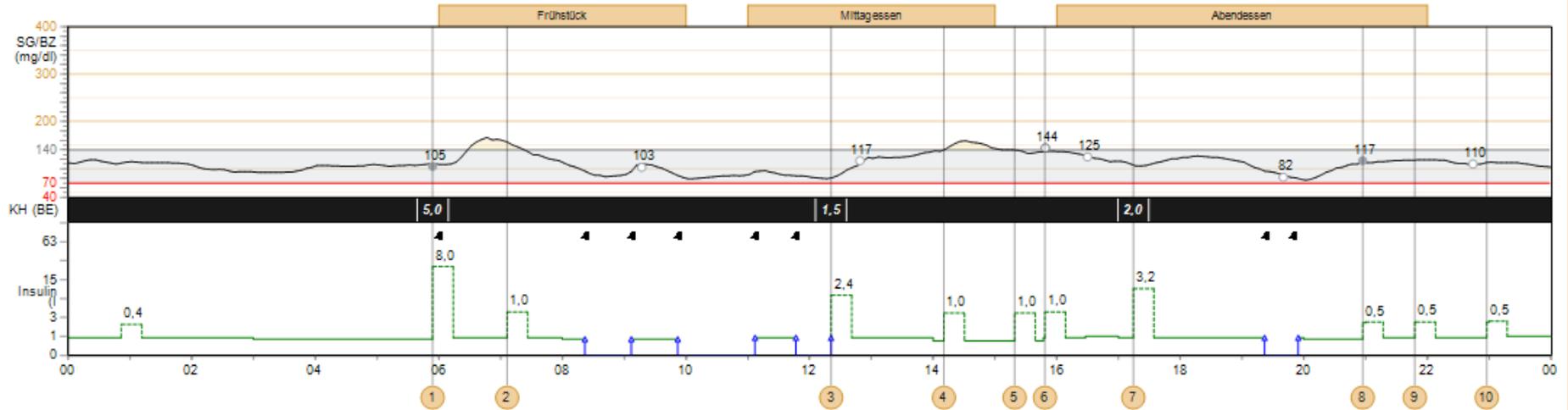
Verfügbarkeit des Insulins nicht die Dosis

Lösung:

Veränderung der Mahlzeitenzusammensetzung und des Spitz/Essabstands



# Aus dem Alltag unserer Patientin



Harte Arbeit.....

Zur Evidenz....

Leider .....

- Wenige kontrollierte randomisierte Studien
- Negative Selektionskriterien als Indikation für CSII (wie Hypos bereits präkonzeptionell, ausgeprägtes Dawn-Phänomen, labiler Stoffwechsel mit großen Blutzuckerschwankungen)
- Keine Berücksichtigung der neuen „Tools“ wie Boluskalkulation, Software, Sensor

# Metaanalysen

**Ein Cochrane Review**, der die CSII mit IIT bei schwangeren Diabetikerinnen verglich, kam zu dem Schluss, dass es bisher noch **zu wenige randomisierte kontrollierte Studien gibt, um eine klare Aussage zu treffen**, welche Art der Insulinzufuhr (CSII oder IIT) die günstigere sei (1).

Eine weitere Metaanalyse von **6 randomisierten kontrollierten** klinischen Studien aus dem Zeitraum 1986 bis 1993 konnte zeigen, **dass die CSII in der Schwangerschaft im Hinblick auf metabolische Kontrolle** (HbA1c, Tagesinsulindosis), Schwangerschaftsverlauf (mittlere Schwangerschaftsdauer, Früh- und Fehlgeburtenrate) und perinatales Outcome (Sectioraten, Geburtsgewicht, neonatale Hypoglykämie) **gleichwertig zur IIT war (2)**.

(1) Farrar D et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2007

(2) Mukhopadhyay A et al, Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(5):447–56.

## Pumps or Multiple Daily Injections in Pregnancy Involving Type 1 Diabetes: A Prespecified Analysis of the CONCEPTT Randomized Trial.

Feig DS, Corcoy R, Donovan LE, Murphy KE, Barrett JFR, Sanchez JJ, Wysocki T, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPTT Collaborative Group.

 Collaborators (115)

### Abstract

**OBJECTIVE:** To compare glycemic control, quality of life, and pregnancy outcomes of women using insulin pumps and multiple daily injection therapy (MDI) during the Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes Pregnancy Trial (CONCEPTT).

**RESEARCH DESIGN AND METHODS:** This was a prespecified analysis of CONCEPTT involving 248 pregnant women from 31 centers. Randomization was stratified for pump versus MDI and HbA<sub>1c</sub>. The primary outcome was change in HbA<sub>1c</sub> from randomization to 34 weeks' gestation. Key secondary outcomes were continuous glucose monitoring (CGM) measures, maternal-infant health, and patient-reported outcomes.

**RESULTS:** At baseline, pump users were more often in stable relationships ( $P = 0.003$ ), more likely to take preconception vitamins ( $P = 0.03$ ), and less likely to smoke ( $P = 0.02$ ). Pump and MDI users had comparable first-trimester glycemia: HbA<sub>1c</sub>  $6.84 \pm 0.71$  vs.  $6.95 \pm 0.58\%$  ( $51 \pm 7.8$  vs.  $52 \pm 6.3$  mmol/mol) ( $P = 0.31$ ) and CGM time in target ( $51 \pm 14$  vs.  $50 \pm 13\%$ ) ( $P = 0.40$ ). At 34 weeks, MDI users had a greater decrease in HbA<sub>1c</sub> ( $-0.55 \pm 0.59$  vs.  $-0.32 \pm 0.65\%$ ,  $P = 0.001$ ). At 24 and 34 weeks, MDI users were more likely to achieve target HbA<sub>1c</sub> ( $P = 0.009$  and  $P = 0.001$ , respectively). Pump users had more hypertensive disorders ( $P = 0.011$ ), mainly driven by increased gestational hypertension (14.4 vs. 5.2%;  $P = 0.025$ ), more neonatal hypoglycemia (31.8 vs. 19.1%,  $P = 0.05$ ) and neonatal intensive care unit (NICU) admissions >24 h (44.5 vs. 29.6%;  $P = 0.02$ ). Pump users had a larger reduction in hypoglycemia-related anxiety ( $P = 0.05$ ) but greater decline in health/well-being ( $P = 0.02$ ).

**CONCLUSIONS:** In CONCEPTT, MDI users were more likely to have better glycemic outcomes and less likely to have gestational hypertension, neonatal hypoglycemia, and NICU admissions than pump users. These data suggest that implementation of insulin pump therapy is potentially suboptimal during pregnancy.

# Was spricht in der Praxis trotzdem für die Pumpe

Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie hilft die Zielwerte zu erreichen und verhindert Hypoglykämien durch

- Variable Basalratenprogrammierung
- Boluskalkulationsprogramme
- Alarme, Abschaltungen
- Strukturierte Datenanalyse zur Algorithmen Anpassung

# Unterschiedlicher Insulinbedarf in der Schwangerschaft

- **Plausibilitätsprüfungen**

Wie.....

- präkonzeptionell (100 %)
- 1. Trimenon (60 – 100 %)
- 2. Trimenon (142 %)
- 3. Trimenon (197 %)
- post partum (95 %)

Extreme individuelle Unterschiede sind möglich

# Unterschiedlicher Insulinbedarf in der Schwangerschaft

## ***Beginn der Schwangerschaft***

insulinagonistische Wirkung des HCGs führt zu

- Senkung de Nüchternblutzuckers
- Reduktion der Glukoneogenese in der Leber
- Steigerung der Glukoseutilisation in der Peripherie

**Gefahr Hypoglykämie**

# Notfall Hypoglykämie

- Wann : meist vor der 20. SSW
- Höchste Prävalenz um 5 Uhr, Dauer im Mittel 2,4 Stunden

Bei wem:

- Schwere Hypo in den letzten 4 Monaten vor der Schwangerschaft
- Diabetesdauer über 10 Jahre
- schwere Hypos bei den gleichen Schwangeren

# Unterschiedlicher Insulinbedarf in der Schwangerschaft

## *in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft*

steigender Einfluß des humanen Plazentalaktogens (HLP) in Kombination mit Östriol, Prolaktin und Somatotrophes Hormon führt zu

- zunehmendem Insulinantagonismus und
- erhöhter Insulinresistenz

**Gefahr Hyperglykämie, Ketoazidose**

# Notfall Hyperglykämie und Ketoazidose

## *in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft*

- zunehmende Insulinresistenz
- **ab der 24. – 26. Woche steigt der Bedarf steil an**
- Insulinbedarf kann sich durchaus verdoppeln

erhöhtes Ketoazidose-Risiko, diese kann sich in der

- Schwangerschaft schneller und bei niedrigeren Blutglukosewerten entwickeln (Erbrechen, Infektionen, Gabe von Medikamenten zur Lungenreifung).
- Unterbrechen der Insulinzufuhr (*Cave Pumpe - rasch kein Basalinsulin mehr vorhanden*)

Was tun:

Zugang, 1000ml RL, mit Notarzt ins Krankenhaus

**Dekurs:**

█ hat sich bei mir in der 18. SSW vorgestellt, jetzt 23. SSW. Sie führt eine sensorunterstützte Insulinpumpentherapie mit der Minimed 640G durch. Aufgrund der Sensorprofile kann noch von einer Restfunktion der Betazellen ausgegangen werden, sodass das Basis/Bolus Verhältnis noch zugunsten des Bolus in der Therapie belassen wurde.

Der HbA1c in der 18.SSW lag bei 6,3, rezent 6,2%. Die grundsätzlichen Ziele wurden besprochen und werden auch weitgehend postprandial mit unter 140 mg/dl erreicht. Das Frühstück soll gesplittet werden oder von der Zusammensetzung überdacht werden. Insgesamt ist die Patientin sehr gut eingestellt und auch selbständig in der Lage ihre Therapiealgorithmen anzupassen.

Von Seiten der geburtshilflichen Betreuung bitte ich um regelmäßige Biometrie alle 2 bis 3 Woche, abhängig von der Kindesentwicklung und der SSW laut Leitlinie (Angabe der Perzentile Abdomen und Abdomen/Kopf) um, so notwendig, die Stoffwechselziele adaptieren zu können. Bei der nächsten Kontrolle werde ich mit █ die Therapieanpassung bei einer eventuell notwendigen Lungenreifung und die Auswirkung auf die Insulintherapie besprechen. In der 30. bis 34. Woche wird die Patientin auf die Geburt vorbereitet, wobei alle Szenarien in Hinblick auf den Geburtsmodus Thema sein werden. Schriftliche Unterlagen, die sich auf die individuelle Therapie der Patientin beziehen, wird sie bekommen und Ihnen in Kopie zur Verfügung gestellt.

Im Falle des Verdachts auf eine Präeklamsie schicke ich automatisch den SFLT1/PLGF-Quotienten an das Labor der Rudolfstiftung und bitte die Patientin die geburtshilfliche Abteilung ihrer Wahl aufzusuchen.

Routinemäßig erfasse ich Harnsediment inklusive Kultur sowie AI/Krea oder Pr/Krea Ratio bei jeder Kontrolle. Ich bin für Sie und die Patientin jederzeit erreichbar.

## Diabetes Mellitus Typ 1 (1997)

Die Patientin hat sich im Rahmen der Frühschwangerschaft mit einem HbA1c-Wert von 7,5% vorgestellt. Trotz sensorunterstützten Insulinpumpentherapie ist die HbA1c Entwicklung und die postprandialen Glukosewerte der Patientin nicht zufriedenstellend. Der rezente Wert beträgt 6,9%, leider habe ich noch nie eine Biometrie gesehen.

Ich bitte dringend um regelmäßige Biometrie Befunde, ab der 30. Woche nach Leitlinien alle 2 bis 3 Wochen je nach Wachstumsentwicklung. Die Patientin berichtet, dass sie erst ab der 36. Woche im Krankenhaus bestellt ist. Ich ersuche um vorzeitige Vorstellung im Krankenhaus, da es sich um eine Hochrisikoschwangerschaft handelt, noch dazu ist das 1. Kind ja bereits in der 31. Woche gekommen.

Insbesondere, da die Patientin sich außer Stande sieht häufiger zu ins Krankenhaus zu kommen ist, die Observanz in Richtung frühe Gestose von meiner Seite nicht zu gewährleisten. Eine Aufteilung der Überwachung und Abstimmung was, wann, wer durchführt wäre hier angezeigt. Die Patientin wird sich erst wieder in der 29. SSW bei mir melden. Aus Sicherheitsgründen habe ich mit ihr eine Basalratenanpassung bei Lungenreifung besprochen und werde beim nächsten Termin auch alle Szenarien betreffend Insulintherapie und Geburtsmodus durchgehen. Schriftliche Unterlagen wird sie dazu bekommen.

### Lungenreifung

2 x 12 mg Betamethason i.m. im Abstand von 24 Stunden

Basalrate ab der 5. Stunde auf 150% erhöhen, bei steigendem Trend um weitere 10 - 20% erhöhen!

Es kann 4 bis 5 Tage dauern bis sich der Stoffwechsel wieder auf das alte Niveau einpendelt.

# Kontrollen

- Labor
- Harn
- Biometrie

# Ultraschall/Biometrie

- 1. Trimenon. Hierzu zählt nach den Empfehlungen der DEGUM:
  - der Nachweis von vier Gliedmaßenknospen,
  - der Ausschluss eines generalisierten Hydrops,
  - der Nachweis einer geschlossenen Schädelkalotte (ab 10 kompletten SSW),
  - der Ausschluss von zystischen Raumforderungen intraabdominell von 2,0 cm Durchmesser und mehr.
- Nackentransparenzmessung (zwischen 11 und 14 SSW):
  - Die Nackentransparenz (NT) ist bei Feten mit Chromosomenanomalien sowie Herzfehlbildungen erhöht. Bei Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen,
- II. Trimenon
  - Mit 19-22 SSW erfolgt eine differenzierte Organdiagnostik, dabei ist vor allem auf diabetes- assoziierte Fehlbildungen zu achten.

# Biometrie

- 3. Trimenon
  - Eine Biometrie erfolgt in 2 bis 4 wöchigen Abständen, bei auffälligem Wachstumsverhalten in entsprechend kürzerem Intervall. Ein normaler Abdominalumfang schließt einen schweren fetalen Hyperinsulinismus weitestgehend aus (Kainer 2003 EK III, Schaefer-Graf 2003 EK Ib).

**Zusätzlich zu den 3 Ultraschallkontrollen entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien sollen bei schwangeren Frauen mit Diabetes weitere Ultraschalluntersuchungen zur frühzeitigen Erfassung von fetalen Wachstumsrestriktionen oder einer fetalen Makrosomie eingesetzt werden**

Fruchtwassermenge: Ein Polyhydramnion kann ein Hinweis für eine diabetogene Fetopathie sein.

# MAKROSOMIE

- Als sonografische Hinweiszeichen für eine diabetesspezifische Makrosomie gelten:
  - Zunahme des Abdomenumfanges  $> 90.$  Perzentile (Hadlock)
  - Zunahme des Abdomenumfanges von  $> 1,2$  cm pro Woche ab 32 SSW

# Unterschiedlicher Insulinbedarf in der Schwangerschaft

***ab der 36. bis 38. SSW***

Insulinbedarfsabfall

Warum

- analog einer Verminderung der HLP-Konzentration und eines hohen täglichen Glukosebedarfs des Feten
- Geburt

# Geburtsmodus

- Grundsätzlich mische ich mich nicht ein...  
aber

Ziel ist Spontangeburt zum Termin....

über den Termin wird nicht hinaus gegangen.....

So bespreche ich es mit den  
Paaren...



Ein Beispiel...

# Geburt und Pumpe

## **Stoffwechselziel bei der Geburt Blutzucker 70 – 110 mg/dl**

- Bei geplanter Sectio mit dem Narkosearzt besprechen ob die Insulinpumpe weiterlaufen kann. Wenn Sie die Pumpe steuern können, dann mit Beginn der Sectio die Basalrate um 50 % reduzieren.
- *Ich rate normalerweise dazu die Pumpe abzulegen. Sollte Komplikationen auftauchen ist ein Gerät, welches nicht durch das Team bedient werden kann und Alarme abgibt ein unnötiger Stressfaktor. Der Narkosearzt steuert den Blutzucker intravenös mit Insulin und Glukose und Sie haben keine Sorgen. Sorgen Sie dafür, dass Sie Ihre Pumpe gleich wieder finden und legen Sie die Pumpe an sobald Sie sie auch wieder selbst bedienen können. Basalrate wie festgelegt nach der Geburt einschalten.*

# Bei einer Spontangeburt wie auch bei der Einleitung der Geburt...

- belassen Sie bis zu Beginn der regelmäßigen Wehentätigkeit die Basalrate.
- Sobald regelmäßige Wehen auftreten (auch bei der Spontangeburt) reduzieren Sie die Basalrate um 50 %.
- Machen Sie jede Stunde einen Blutzuckerwert. Sollte der Blutzucker absinken reduzieren Sie weiter auf 30 % oder machen Sie auch eine Pause (maximal eine Stunde)

# Wenn der Blutzucker weiter absinkt

- dann brauchen Sie eine Glukoseinfusion (oder Sie haben mit dem Geburtshelfer vereinbart, dass Sie Traubenzucker essen können).
- Ich nehme normalerweise eine 10 %ige Glukose und fange mit 50 – 100ml/h an. Immer mit Tropfenzähler arbeiten.
- Wenn Sie schon länger nichts getrunken haben dann kann man auch ein 5 % Glukose nehmen und die Infusionsgeschwindigkeit verdoppeln.
- Das Ziel ist, dass Sie stoffwechselstabil bleiben und in keinen Hungerstoffwechsel geraten.

Manchmal (selten) steigt der Blutzucker an.

- Korrekturen müssen durchgeführt werden, aber vorsichtig. Korrektur bei Blutzucker über 150 mg/dl mit einer  $\frac{1}{2}$  E welche um 50 senkt rechnen.
- Sollten Sie sehr starke Wehen haben, dann warten Sie noch eine halbe Stunde zu und machen noch einmal einen Wert.

# Nach der Geburt kann der Blutzucker wieder höher sein.

- Sie brauchen jetzt aber sehr wenig Insulin oder auch kurzfristig gar keines. Schalten Sie die Basalrate mit 0,3/h ein und erhöhen Sie auf 0,5 wenn der Blutzucker steigt.
- Korrekturen erst wenn der Blutzucker auf über 180 mg/dl ansteigt und rechnen Sie wieder eine halbe Einheit senkt um 50 mg/dl. Sinken Sie nicht ab, dann eben  $\frac{1}{2}$  senkt um 40....
- Pro Broteinheit rechnen Sie bitte 0,5/BE. Fangen Sie bitte mit dem Bolus erst an wenn der Blutzucker über 130 mg/dl liegt. Wenn der Blutzucker unter 130 liegt gönnen Sie sich mal 1 – 2 BE frei. Korrektur können Sie ja immer noch spritzen. Erhöhen Sie Ihren Zielwert auf 100 – 140.

Für den 2. oder 3. Tag ist die Basalrate an Hand der Erfordernisse anpassen.

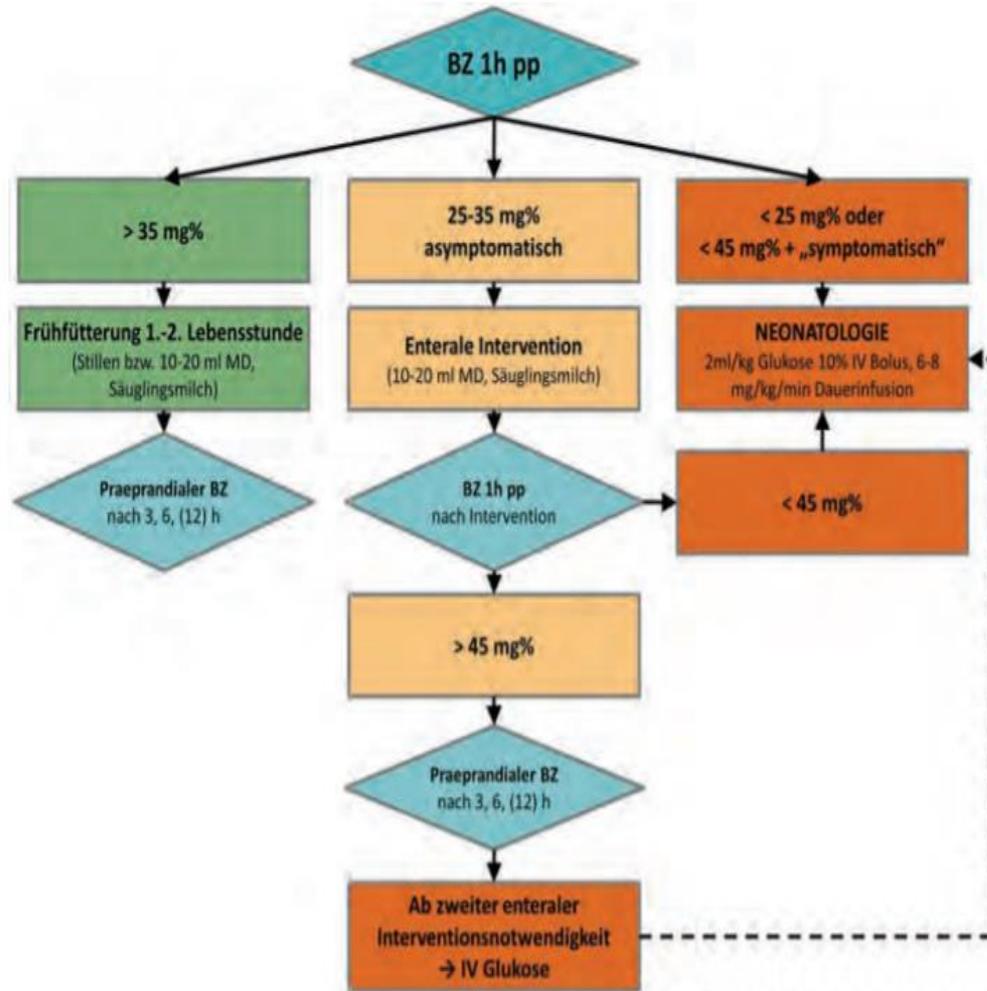
- 0 bis 5 Uhr 0,6
- 5 bis 9 Uhr 0,9
- 9 bis 0 Uhr 0,7
- 1 IE/BE, 1 IE senkt um 50
- Zielbereich je nach Pumpe und Bolusrechner

So mache ich es. Viele Wege führen zum Ziel!  
Patientin hatte vor der Schwangerschaft um  
die 40 IE Gesamtinsulinbedarf.

# Nicht vergessen...

- Die Alarme und Grenzen der Sensorunterstützung anpassen
- Am beste gleich schon vor der Geburt besprechen

**Abb. 3** Flussdiagramm  
Blutzuckermanagement bei  
Risikoneugeborenen



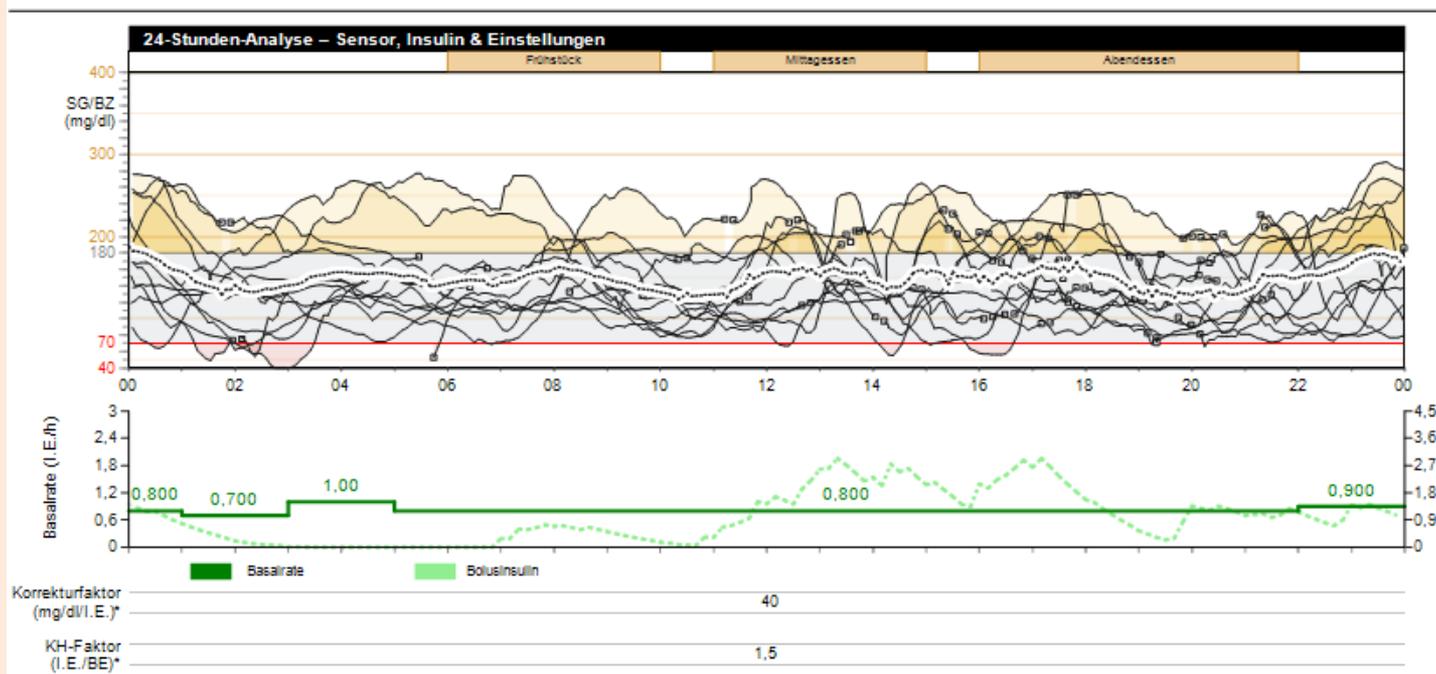
# Nach der Geburt oder wie geht es weiter

Nur so ein Eindruck, keine Daten dazu vorhanden....

## Statistik

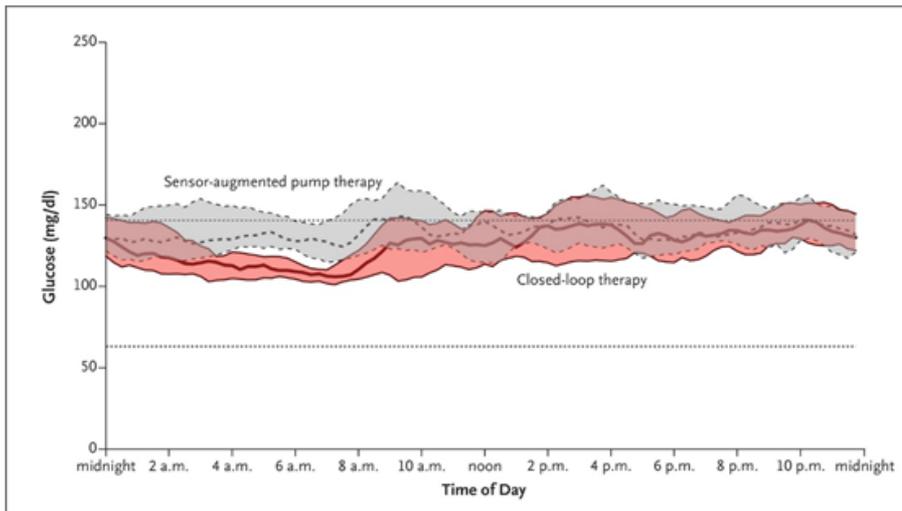
Ø-Wert BZ  $158 \pm 57$  mg/dl

HbA1c (geschätzt) 6,8%



# Wohin die Technologie geht.....

## Median Sensor-Recorded Glucose Values over a 24-Hour Period with Sensor-Augmented Pump Therapy and Closed-Loop Insulin Delivery



Stewart ZA et al, Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes, *N Engl J Med* 1016: 644-654

- Schwangere Frauen wurden ebenfalls erstmalig mit einem Closed-loop System ausgestattet.
- Dabei konnte für die Nacht und die frühen Morgenstunden eine signifikant bessere glykämische Kontrolle erreicht werden.
- Inwieweit das System auch das Potential hat den Outcome der Feten zu verbessern, werden Langzeitstudien beweisen müssen.

80% der Teilnehmerinnen sagten dank des Systems Diabetes „did not run their lives“.

# Danke



Morgens füttern, mittags füttern, abends füttern...  
Ich mach drei Kreuze, wenn er erst ein bißchen größer ist  
und Leute anfallen kann!