

Inzulinpumpa-kezelés 1-es típusú diabetes mellitusban



KIS János Tibor, KAUTZKY László, GROSZ Andrea

A DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) vizsgálat eredményeinek ismertetése után nyilvánvalóvá vált, hogy a cukorbetegség késői szövődményeinek megelőzéséhez, illetve késleltetéséhez a diabetes kezelése során minél jobb anyagcserekontroll szükséges (1). Az egészségesekéhez hasonló vércukorértékek eléréséhez az újabb inzulinkészítmények mellett újabb adagolóeszközök jelentek meg. Az 1-es típusú diabetes mellitus többnyire fiatalokon jelentkezik, akik a diagnózis pillanatától inzulinkezelést, rendszeres vércukormérést igényelnek. Betegségük életük végéig elkíséri őket. Szénhidrát-anyagcseréjük egyensúlyban tartásához a napi többszöri inzulinadagolással együtt az elfogyasztott ételek szénhidrát-tartalma, az étkezések időpontja relatíve behatárolt. A kezelési protokollokat alapvetően befolyásolja az, hogy az alkalmazott inzulinkészítmények kinetikája különbözik az egészségesek inzulinelválasztásától, ezért az étkezéseket is igazítani kell a subcutan adott inzulinhoz. Ezt a kezelési formát hívják napi többszöri inzulinadásnak (multiple daily injection: MDI). Ha a kezelés során a beteg aktívan részt vesz az inzulinadagok módosításában, azokat az életritmusához, az elfogyasztott táplálék szénhidrát-tartalmához és annak felszívódáshoz igazítja, akkor beszélünk intenzifikált, konvencionális inzulinkezelésről (intensive conventional treatment: ICT). Egyértelművé vált, hogy szükség lenne az egészségesek inzulinelválasztását leginkább utánzó módszer bevezetésére, különösen a nehezen beállítható betegek kezelése során.

Az 1970-es évek közepén tudományos célból fejlesztették ki az első inzulinpompát, amelyet hamarosan a klinikai alkalmazás is követett. Elterjedésüknek újabb lendületet adott az extragyors hatású analóg inzulinok elterjedése (2). Jelenleg több mint 1600 beteg alkalmazza az inzulinpumpa-kezelést, mintegy 50%-uk gyermekkorú. A betegek kezelését 21 cukorbetegszakellátó hely, inzulinpumpa-központ irányítja. Ma már Magyarországon is egyre több felnőtt és gyermek diabeteses beteg használja az inzulinpompát, ezért fontosnak tartjuk, hogy működésének elveit ismertessük,

illetve beszámoljunk az inzulinpumpa-kezelésről nyert tapasztalatunkról (3).

Az inzulinpumpa működése

Az inzulinpumpa olyan elektromechanikus precíziós eszköz, amely rendkívüli pontossággal, előre meghatározott program szerint, folyamatosan adagolja az inzulint (4). A kezelési módot folyamatos inzulininfúziós (continuous insulin infusion: CSII) kezelésnek is hívják. Az inzulinpumpák mobiltelefon-méretűek, viselésük is hasonlóan, övön, zsebben történik. Az inzulinpumpákban ultragyors hatású analóg inzulint (lispro, aspart, glulisin) használunk, amelyet egy apró tartályból, subcutisba szúrt kanülon keresztül kap a beteg (1. ábra). A kanülről többnyire egy modulattal leválasztható a pumpa vezetéke, így például inzulinfeltöltésnél nincs szükség a kanül kihúzására.

A pumpa egyelőre nem működik teljesen önállóan, az inzulinadagolást két módon biztosítja: 1. Úgyneve-

Nincs szükség kényszerétkezésekre, még a főétkezések is elhagyhatók, ha beteg úgy kívánja.

1. ÁBRA



dr. KIS János Tibor (levelező szerző), dr. KAUTZKY László, dr. GROSZ Andrea: Budai Irgalmasrendi Kórház Kft., Diabetológiai és Belgyógyászati Ambulancia; Budapest 1027, Frankel Leó u. 17–19.

2. ÁBRA



zett bázisinzulin-adagolás: 24 órára vonatkozóan egyenként eltérően előre be kell programozni (bázisinzulin-kezelés). 2. Bolusinzulin-adagolás: lehet étkezések előtti, úgynevezett étkezési bolus (az aktuális vércukorszint és az elfogyasztani kívánt étel függvényében meghatározva), vagy az étkezések közötti időben, jelentősebb vércukor-emelkedés esetén adott korrekciós bolus. Az inzulinpumpa egyik fő előnye a bázisinzulin gyakorlatilag teljesen tetszőleges ütemezése. A contrainsularis hormonok a hajnali és délutáni órákban relatíve megnövelik az inzulinigényt, ezért ilyenkor több bázisinzulint kell adni. A legkisebb az inzulinigény éjszaka 0 és 3 óra között, a legnagyobb hajnalban, napközben felnőtteknél általában alacsony, a késő délutáni órákban ismét kissé magasabb, késő este és éjszaka újból alacsonyabb (4). Az alapinzulin-szükséglet eme napszaki ingadozását hagyományos inzulinadással még az analóg bázisinzulinok használatával is csaknem lehetetlen kielégíteni (2. ábra).

Az inzulinpumpák és szerelékeik technikai fejlődésével a szövődmények száma jelentősen csökkent.

A bolusinzulin-adásra is többféle lehetőség van. Egyszerű bolusinzulint használunk relatíve gyorsan felszívódó étel esetén, elnyújtott vagy kocka, másképp szögletes bolus javasolt lassan felszívódó, zsíros étkezés esetén. Ezt a bolusmintát adjuk például pizzához. A két bolusfajta ötvenzöni is lehet, tetszőlegesen beállítható, hogy mennyi inzulin kerüljön a szervezetbe viszonylag gyorsan, néhány perc alatt, illetve lassabban, akár órákra elnyújtva (2. ábra).

Az inzulinpumpákkal már precízen, az élettani inzulinválasztáshoz hasonlóan tudunk inzulint adagolni.

Óriási jelentősége van annak, hogy a fecskendővel vagy inzulinadagoló tollal adott inzulinkezelés esetén nem választható el élesen a bázis- és a bolusinzulin. Az MDI vagy ICT során rendszerint kora reggel, adott időpontban kell beadatni az első adag inzulint a hajnali jelenség ellensúlyozása miatt. Ez számos kötöttséggel jár, korán kell kelni, reggelizni, az étkezési időpontokat csak nagyon szűk határok között lehet módosítani. Humán reguláris inzulinadás mellett továbbá úgynevezett kényszerétkezéseket is be kell iktatni, mivel a humán inzulin a beadást követően körül-

belül három óra múlva is jelentősen hypoglykaemizáló hatású. Ezeket a kis étkezéseket (tízórai, uzsonna, utóvacsera) a hypoglykaemia veszélye miatt akkor is be kell tartani, ha a beteg nem éhes, ami nagyban elősegítheti a súlygyarapodást. Az MDI- és ICT-kezelés során, még analóg inzulinok használata esetén is előre meg kell tervezni a fizikai aktivitást: vagy csökkenteni kell a mozgás előtti inzulinmennyiséget, vagy extra adag szénhidrátot kell bevinni, amely szintén növelheti a testsúlyt. A CSII-terápia esetén a teljes 24 óra alatt a bázisütem biztosítja az alapinzulin-szükségletet, a „hajnali jelenség” is teljes egészében uralható, ezért az étkezések időpontjai csaknem teljesen szabadon módosíthatók. Nincs szükség kényszerétkezésekre, még a főétkezések is elhagyhatók, ha a beteg úgy kívánja. Az étkezések kihagyhatóságát a bázisütem ellenőrzése során ki is használjuk. A beteget arra kérjük, hogy 6–24 órán keresztül ne egyen szénhidrátot, jelentős testi megerőltetés ne történjen, ezen időtartam alatt ideális esetben a bázisinzulin biztosítja a normoglykaemiát. Az előre nem betervezhető fizikai aktivitás vagy például szexuális együttlét alatt a bázisinzulin százalékosan csökkenthető vagy kihagyható. Egy-egy órára az inzulinpumpa-kezelés felfüggeszthető, a pumpa lekapcsolható a kanülről, vagy ha zavaró, a kanül ki is húzható.

Hagyományos inzulinterápia esetén a subcutisba adott inzulin depót képez, amelynek felszívódása egyenlő, de akár ugyanannál a betegnél is különböző lehet. Az inzulin felszívódását a beadás helye, mélysége, a külső-belső hőmérséklet, a fizikai aktivitás is befolyásolja. A CSII-kezelés során sokkal kisebb depó keletkezik, az is csak a bolusok beadása során, ennek köszönhetően a felszívódásbeli különbségek sokkal kisebbek. A kisebb depónak köszönhetően a szövet közötti folyadékban lévő peptidázok kevésbé tudják hatásukat kifejteni. Részben ezzel is magyarázható a pumpakezelés bevezetése során észlelt inzulinigény-csökkenés (4). Saját tapasztalatunk szerint a napi teljes inzulinadózis a pumpa elindításával 50-70%-ra csökken. A kisebb depó egyben azt is jelenti, hogy bármilyen technikai hiba, amelynek következtében az inzulin infúziója megszakad, hamarabb vezethet a vér glükózsztíjének emelkedéséhez, akár ketoacidosishoz. Az inzulinpumpák és szerelékeik technikai fejlődésével a szövődmények száma jelentősen csökkent (5). Egy új-zélandi tanulmány szerint a CSII-kezelés nem növeli a ketoacidosis valószínűségét (6). Véleményünk szerint a CSII-kezeléssel kapcsolatos szövődmények (ketoacidosis, az infúziós szerelék kanülje körüli gyulladás stb.) leginkább a megfelelő és szükség szerinti gyakorisággal ismételt oktatással előzhető meg. Nagyon fontos, hogy betegeink figyelmét felhívjuk a pumpakezeléssel járó lehetséges szövődmények első jeleire, és megtanítsuk őket elhárításukra.

Kinek való az inzulinpumpa?

Az inzulinpumpa-terápiára való ideális jelölt egy olyan, 1-es típusú diabetesben szenvedő, jól oktatott beteg,

akinél MDI-, illetve CSII-kezeléssel nem sikerült elérni a célértéket, nap-szaki vércukorértékeinek szórása magas, illetve hypoglykaemiára hajlamos, és akinél az MDI-, CSII-kezelés sikertelenségének hátterében elsősorban a fecskendővel vagy inzulinadagoló tollal adott inzulin természetestől eltérő kinetikája áll. Fontos, hogy a jelölt képes legyen a pumpa programozásának, az inzulin feltöltésének, a kanül beszúrásának, a lehetséges szövődmények elhárításának elsajátítására. Az inzulinpumpa-kezelés társadalombiztosítói támogatással is hozzáférhető azoknak a felnőtt cukorbetegeknek, akiknél legalább három év telt el a diagnózis kimondása óta (gyermekeknél ez a határ egy év). A támogatást 1-es típusú diabetesesek vagy már C-peptid-negatív 2-es típusú diabeteses betegek is megkaphatják. A szénhidrát-anyagcsere labilitását külön kell igazolni. Indikációt képez a jelentős, kis dózisok mellett is megjelenő inzulinérzékenység, az erős hypoglykaemia-hajlam, gyakori ellenregulációs folyamatok, a hypoglykaemia megérezésének zavara (unawareness), a változtatott inzulinadagolás mellett is megjelenő inzulinrezisztencia és a magas HbA_{1c}-szint. Speciális indikációt képez a prekonceptuális gondozás, az élsportolók kezelése, a diabeteses szövődmények megállítása, lassítása vagy a gyermekek növekedésben való elmaradása. A pontos OEP-kritériumrendszert az 1. táblázat mutatja (7).

1. TÁBLÁZAT

OEP-kritériumok az egyedi méltányossági társadalombiztosítási támogatás igényléséhez inzulinpumpás intenzív inzulinkezelés esetén

- 18 éves kor alatt 12 hónapnál régebben fennálló diabetes mellitus.
- 18 éves kor felett legalább három éve fennálló diabetes mellitus.
- Kezdetől 1-es típusú diabetes mellitus.
- C-peptid-negatívvá vált, eredetileg 2-es típusként diagnosztizált diabetes mellitus.

Emellett a pumpaterápia szakmai indikációját is alá kell támasztani:

1. Intenzív inzulinkezelés alkalmazásával is nagyfokú labilitás („brittle diabetes”) a betegre vonatkozó alábbi kritériumok fennállása mellett:
 - a) Megfelelően oktatót, rendszeres önellenőrzést végez.
 - b) Az adekvát étkezési rendet tartja, CH-számolási ismeretei megfelelőek.
 - c) Mozgás szerint is változtatja az inzulinadagolását.
2. A labilitás, illetve inzulinrezisztencia az alábbi kritériumokkal alátámasztható:
 - a) Vércukormérésekkel igazolható jelentős postprandialis hyperglykaemia.
 - b) Vércukormérésekkel igazolható hajnali jelenség.
 - c) Vércukormérésekkel igazolható nagy szórás az értékekben (magas SD).
 - d) Vércukormérésekkel igazolható tartósan magas vércukorértékek.
3. A szénhidrát-anyagcsere zavaraira utaló, illetve ezeket okozó egyéb jelenségek fennállása:
 - a) Jelentős – kis dózisoknál is fellépő – inzulinérzékenység.
 - b) Erős hypoglykaemia-hajlam.
 - c) Gyakori ellenregulációs folyamatok.
 - d) A hypoglykaemia megérezésének zavara (unawareness).
 - e) Megváltoztatott inzulinadagolás mellett is megjelenő inzulinrezisztencia.
 - f) Magas HbA_{1c}.
4. Speciális helyzetű, állapotú betegek:
 - a) Jelentős fizikai aktivitást kifejtő személy, például hivatásos sportoló.
 - b) Rendszeresen életmóddal járó hivatás, foglalkozás (amely a többszöri injekciós kezeléssel járó életmódbeli előírások betartását lehetetlenné teszi).
 - c) A prekonceptuális, illetve a kihordási időszak alatt optimális anyagcserevezetést igénylő cukorbeteg nő.
 - d) Már manifesztálódott diabeteses szövődményektől (retinopathia, neuropathia, nephropathia, microalbuminuria, emelkedett szérumkreatinin-szint stb.) szenvedő beteg, aki a szövődmények progrediálódását lassító kezelést igényel.
 - e) Diabeteses szövődmény kialakulására utaló jeleket mutató beteg.
 - f) Gyermekek hosszú növekedésének elmaradása (<3 percentil).
 - g) Egyéb.

Folyamatos glükózmonitorozás és zárt rendszer, egyéb jövőbeli megoldások

Folyamatos glükózmonitorozás (continuous glucose monitoring system: CGMS) során egy bőr alá szúrt kanülon keresztül a szövet közötti folyadék glükózszintjét mérjük. A szenzor néhány percenként mér, így felismerésre kerülhetnek a rejtett glükózszint-ingadozások, hypoglykaemiák. Ma már léteznek olyan inzulinpumpák, amelyek vezeték nélkül kommunikálnak a szenzorral, és képernyőjükön valós időben ki is jelzik a glükózszintet. Az innen mért szöveti cukorszint pár perces késéssel követi a vércukorszint változásait, így a különbségek jelzik a változás tendenciáját is. A szenzor alkalmazását leginkább annak költsége korlátozza. Magyarországon a társadalombiztosító a glükózmonitort nem támogatja. A szenzor alkalmazásának előnye legin-

kább az étkezések utáni glükózszint-emelkedés megakadályozásában és a ketoacidosisok gyakoriságának csökkentésében mutatkozott meg (8, 9). A jelenlegi fejlesztések során zárt rendszer (closed-loop) kialakítására törekcsenek. Az inzulinpumpákkal már precízen, az élet-tani inzulinválasztáshoz hasonlóan tudunk inzulint adagolni. A glükózszenzorok képesek a cukorszint valós időben való mérésére. A két rendszer közötti algoritmus (a kör zárása) kifejlesztése önműködő inzulinpumpát tenne lehetővé, amely a jövő feladata (8). Egyes inzulinpumpák alkalmasak az úgynevezett bolusvarázsló használatára. A bolusvarázslóba a napszakonként változó inzulinérzékenységet, szénhidrát-inzulin arányt, az inzulinok hatástartamát, a vércukor-célértékeket be lehet programozni. A bolusvarázsló a mért vércukor, elfogyasztani kívánt szénhidrát, a korábban adott inzulin adagjának és a beadás időpontja ismeretében, illetve a beprogramozott adatok alapján javaslatot tesz a beadandó bolusinzulin adagjára, ami segítséget jelent a betegnek a

helyes bolusmennyiség meghatározásához. A boluszrázó használata egy obszervációs tanulmány eredményei alapján az étkezés utáni vércukorértékek javulását eredményezi (10).

Külföldön, elsősorban a tengerentúlon, az inzulinpumpa informatikai fejlesztésével hozták létre a távirányítóval működő pumpákat, amelyek a gyermekgyógyászatban hasznosíthatók. A jelenleg legelterjedtebb inzulinpumpák programozhatósága, a szerelékek használata sokak számára bonyolult, ezért fejlesztették ki az úgynevezett feltapasztható (patch on) pumpákat, amelyeknél a kanül a pumpa alján foglal helyet, illetve a szélesebb körű elterjedés alatt állnak azok a pumpák, amelyek glükagon és inzulin adására egyaránt képesek (11).

Az inzulinpumpa-kezelés hatékonysága

A jelenlegi technikai lehetőségek közül a pumpás inzulinadagolás áll legközelebb a természetes inzulinválasztáshoz, és ennek alapján joggal várható el a tartós normoglykaemia, illetve a szövődmények ritkább előfordulása. A CSII- és az MDI-kezelést számos vizsgálatban összehasonlították (12–14). *Jeitler* és munkatársai a 2007 márciusáig megjelent kontrollált, randomizált tanulmányokat elemezték. Metaanalízisük szerint felnőttek és kamaszok esetén a CSII-kezelés kisebb HbA_{1c}-értéket ért el, a hypoglykaemiás epizódok gyarapodása nélkül (14). A CSII kedvező hatása akkor is megmaradt, ha a CSII-kezelést, a glargint és az extragyors hatású analóg inzulint alkalmazó MDI-kezelést hasonlították össze (15, 16). A CSII-kezelés mellett csökkent a glykaemiás variabilitás, javult a HbA_{1c}-szint és a páciensek kezeléssel való elégedettsége, sőt, a plazma szabadzsírsav-szintje is

csökkent (15). A CSII-kezelés mellett csökkent a hypoglykaemiák száma, a legkedvezőbb hatás azoknál volt elérhető, akiknél a kiindulási HbA_{1c}-érték magas volt (17). Gyermekek CSII-kezeléséről egyelőre kevés adat áll rendelkezésre, a 2-es típusú diabeteses betegek CSII-kezeléséről pedig ellentmondó adatok láttak napvilágot (14), de egyes vélemények szerint szelektált betegcsoportban kedvező hatása lehet (16).

A diabetesrel kapcsolatos hosszú távú szövődmények és a CSII-kezelés kapcsolatáról kevés tanulmány adata érhető el. *Lepore* és munkatársai retrospektív, obszervációs vizsgálatában MDI- és CSII-kezelést kapott 90-90 beteg. Annak ellenére, hogy a CSII-kezelés csak minimális előnyt jelentett a glykaemiás adatokban, az albuminürítés szignifikánsan kisebb volt a CSII-vel kezelt csoportban (18).

Nagyon fontos kérdés a CSII-kezelés költséghatékonysága. Az inzulinpumpa és a szerelékek ára a világon mindenütt jelentős terhet ró a betegre vagy az egészségbiztosítókra, ugyanakkor a CSII-kezeléssel a szövődmények súlyossága, gyakorisága csökkenthető, illetve a kezelés során kevesebb inzulin szükséges. Egyre többen bizonyították be, hogy összességében az MDI-kezeléshez képest a CSII-terápia költséghatékony (19, 20).

Magyarországon még nem történt felmérés a CSII-kezelés hatékonyságáról. A nemzetközi eredmények azt mutatják, hogy a betegek multidiszciplináris követése, a pumparegiszter használata növeli a CSII-kezelés eredményességét, segíti a pumpakezeléssel foglalkozó orvosokat ismereteik bővítésében, betegek követésében (19–21). Magyarországon is mind sürgetőbbé válik az összes CSII-kezelésben részesülő páciens szakmai adatait rögzítő inzulinpumpa-regiszter létrehozása, amelynek megvalósításához az első lépések megtörténtek.

IRODALOM

- Ginsberg BJ, Mazze R.* Clinical consequences of the Diabetes Control and Complications Trial. *N J Med* 1994;91:221-4.
- Jermendy G.* Short acting insulin analogues for treating diabetic patients with CSII (continuous subcutaneous insulin infusion). *Orv Hetil* 2006;147:2223-6.
- Kautzky L.* Tájékoztató a hazai inzulinpumpa-programról. *LAM* 2001;4:302.
- Kautzky L.* Az inzulinpumpa (CSII) a diabetes kezelésének "gold standard"-ja. *Diabetol Hung* 2004;Suppl2:42-8.
- Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, et al.* Technical risks with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 2006;32:279-84.
- Reda E, Von RA, Dunn P.* Metabolic control with insulin pump therapy: the Waikato experience. *N Z Med J* 2007;120:U2401.
- <http://www.oep.hu/pls/portal/url/ITEM/6842B343554CD0BFE040A8C0CB3255BC>. 2009. Ref Type: Internet Communication
- Hovorka R.* Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med* 2006;23:1-12.
- Pfutzner J, Forst T, Butzer R, et al.* Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during development of ketosis in patients on insulin pump therapy. *Diabet Med* 2006;23:1124-9.
- Klupa T, ek-Klupa T, Malecki M, et al.* Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Int Med Res* 2008;36:1112-6.
- Castle JR, Engle JM, Massoud RG, Youssef JE, Yuen KCJ, Ward K.* Advances in our understanding of continuous glucose monitoring (2009, ADA oral presentation). 2009. Ref Type: Internet Communication
- Cohen ND, Shaw JE.* Diabetes: advances in treatment. *Intern Med J* 2007;37:383-8.
- Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, et al.* Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009.
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51:941-51.
- Bruttomesso D, Crazzolaro D, Maran A, et al.* In type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med* 2008;25:326-32.
- Pickup JC, Renard E.* Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl2):S140-S145.
- Pickup JC, Sutton AJ.* Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008;25:765-74.
- Lepore G, Bruttomesso D, Bonomo M, et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 2009;26:602-8.
- Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A.* Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:99-111.
- St CM, Lynch P, Graham C, et al.* A cost-effectiveness analysis of continuous subcutaneous insulin injection versus multiple daily injections in type 1 diabetes patients: A third-party US payer perspective. *Value Health* 2008;12: Epub ahead of print
- Riveline JP, Jollois FX, Messaoudi N, et al.* Insulin-pump use in everyday practice: data from an exhaustive regional registry in France. *Diabetes Metab* 2008;34:132-9.