

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Datum: 15.06.2021

Durchführung des Medizinproduktegesetzes
MiniMed 670G Insulin Pump
Serien-/Chargennummer: NG2050487H / NA
BfArM-Fallnummer: 05156/20

Einschätzung zum Sicherheitssystem im Auto-Modus bei der Insulinpumpe 670G des Herstellers Medtronic

In Ihrem Anschreiben teilten Sie mit, dass Sie derzeit das Sicherheitssystem im Auto-Modus bei der Insulinpumpe 670G des Herstellers Medtronic diskutieren.

Sie schrieben:

„Wird im Auto-Modus 2,5 Stunden lang aufgrund sensorbasierter Daten lediglich die Minimalrate an Insulin abgegeben, alarmiert die Pumpe und verlangt die Eingabe eines Blutzuckerwertes, um den niedrigen Sensorwert auf Plausibilität zu prüfen. Erfolgt diese Eingabe nicht, springt die Pumpe trotz weiterhin niedrigem Sensorwert von alleine - jedoch unter optionaler Alarmierung - in den Safe-Basal. Dort gibt sie alle 5 Minuten kleine Insulinmengen ab, die 15% der benötigten stündlichen Menge aus den letzten 6 Tagen entsprechen (pauschal errechnet, nicht nach der jeweiligen Tageszeit differenziert). Erfolgt nach 90 Minuten keine weitere Aktion des Nutzers, wechselt die Pumpe unter Alarmierung in den Manualmodus und gibt die volle dort hinterlegte Basalrate ab.“

„Das BfArM bittet um Stellungnahme hinsichtlich der Situation, dass trotz plausibler niedriger Sensorwerte die Pumpe von alleine die Insulingabe wieder aufnimmt, wenn auch auf niedrigem Niveau. ... Insbesondere um die Frage, in wie weit bei einer Dauer von 2,5 Stunden dann davon auszugehen ist, dass eine Wiederaufnahme der Insulinförderung angemessen ist.“

Zunächst eine kurze Erläuterung zur grundsätzlichen Arbeitsweise des Systems MiniMed 670G:

Die Medtronic-Insulinpumpe MiniMed 670G arbeitet im „Auto-Modus“ wie folgt, sie gibt die basale Insulinmenge anhand der Glukosewerte adaptiert und automatisiert ab. Weiterhin verfügt sie über einen „manuellen Modus“, in welchem die Insulinabgabe entsprechend der vorprogrammierten Basalrate erfolgt, so wie grundsätzlich bei jeder Insulinpumpe (also nicht auf Grundlage von Glukosewerten des Glukosesensors). Der „Auto-Modus“ hat zwei Zustände: der Zustand „Auto-Basal“ ist die durch den Glukosesensor gesteuerte Insulinabgabe; der Zustand „Basal sicher“ ist ein Teil des Sicherheitskonzeptes. Dieser Zustand tritt ein, wenn Abweichungen bei der Steuerung des Systems auftreten (z. B. wenn der Glukosesensor nicht kalibriert wurde). Dabei wird der „Auto-Modus“ beibehalten, allerdings mit einer geringeren Insulinmenge, die verhindert, dass sehr hohe Glukosewerte mit der Gefahr einer diabetischen Ketoazidose auftreten. Dieser Zustand „Basal sicher“ bleibt maximal 90 Minuten erhalten und gibt dem Patienten Zeit auf Unzulänglichkeiten zu reagieren, ohne den „Auto-Modus“ verlassen zu müssen.

Unsere Antwort zu Ihrer Anfrage:

Der zu bewertende Teil des Sicherheitskonzepts der Medtronic-Insulinpumpe MiniMed 670G sieht vor, die sensorbasierte Abschaltung der Insulinabgabe nach 2,5 Stunden mit einer stark reduzierten Förderrate für weitere 1,5 Stunden wieder aufzunehmen, bevor danach zur manuell vorprogrammierten Basalratenabgabe übergegangen wird („Basal sicher“ im „Auto-Modus“). Diese Wiederaufnahme der Insulinförderung geschieht unabhängig von der durch den Sensor bestimmten Glukosekonzentration.

In Bezug auf die von Ihnen beschriebene Situation ist es möglich, dass die geringe Insulindosis des „Auto-Modus“ ihre ausschließliche Ursache in tief liegenden Glukosewerten (in der Nähe der Hypoglykämieschwelle) hat. Es ist zu beachten, dass im Auto-Modus das System im extremen Fall bei tief liegenden Glukosewerten gar kein Insulin abgibt. Sinken die Werte dann sogar in den Bereich <70 mg/dl, so gibt das System (immer noch im „Auto-Modus“ befindlich) einen **Alarm** ab. Bleiben nun die Werte tief, was zu einer geringfügigeren Insulinabgabemenge über einen längeren Zeitraum führt, so fordert das System eine **Überprüfung durch eine Blutzuckermessung** (zu beachten: bei Werten deutlich unterhalb des fest vorgegebenen Glukosezielwertes von 120 mg/dl (z. B. bei 80 mg/dl) gibt das System in der Regel gar kein Insulin ab). Erst wenn der Patient darauf nicht reagiert, geht das System in den Zustand „Basal sicher“ über.

Zu beachten ist, dass die Sensor-Glukosewerte die Basis für diesen Vorgang bilden. Wie bei jedem CGM kann es vorkommen, dass diese zu niedrige Werte anzeigen. Das würde zu einer niedrigen bis gar keiner Abgabedosis führen. Die Alltagserfahrung zeigt, dass Glukosesensoren über längere Zeit falsch niedrige Werte anzeigen können. Eine Anpassung des Sicherheitskonzepts mit einer längeren Abschaltung bzw. Reduktion der Insulinförderung erhöht das Risiko einer Hyperglykämie mit anschließender Ketoazidose.

Die von Ihnen beschriebene Situation einer im Zustand „Basal sicher“ zu verzeichnenden nur kleinen, abgegebenen Insulinmenge dient der Vermeidung einer Ketoazidose (bei fehlerhaftem CGM Input) und würde bei niedrigen Glukosewerten eine bestehende Hypoglykämie nicht wesentlich verstärken. Sie beschreiben eine Situation, in welcher der Anwender über einen Zeitraum von 2,5 + 1,5 Stunden, also insgesamt 4 Stunden die verlangte Handlung (Eingabe eines BZ-Wertes) nicht vornimmt. Das ist unwahrscheinlich, solange der Patient handlungsfähig ist. Da in dieser Konstellation 2,5 + 1,5 Stunden kein bis wenig Insulin abgegeben wurde, ist durch „Basal sicher“ mit einer minimalen Insulinabgabe das Risiko einer Ketoazidose zu minimieren, sollte der Patient tatsächlich nicht handlungsfähig sein.

Das System ist in Bezug auf Hypoglykämien und Hyperglykämien als sicherer einzuschätzen, als jede andere bekannte Form der Insulintherapie. So wirkt unter der in Deutschland von mehr als zwei Drittel der Patienten mit Typ-1-Diabetes durchgeführten intensivierten Insulintherapie (ICT) das basale Verzögerungsinsulin immerfort über einen Zeitraum von 12-48 Stunden (je nach Medikament), wodurch eine Hypoglykämie nur durch Aufnahme von zusätzlichen Kohlenhydraten zu vermeiden ist. Auch unter der klassischen Insulinpumpentherapie (CSII, ohne CGM) wird die eingestellte Basalrate bei Gefahr einer Hypoglykämie weiterhin in voller Höhe abgegeben. Deshalb wurde nachfolgend bei den seit Jahren im Rahmen der Sensorunterstützte Pumpentherapie eingesetzten Systemen (Insulinpumpe, verbunden mit CGM) eine vorausschauende automatische Abschaltung der Basalrate realisiert, die bei Gefahr einer sich entwickelnden Hypoglykämie eintritt, aber nach maximal 2 Stunden wieder zu der eingestellten Basalrate umschaltet¹. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP) wurde in verschiedenen Studien untersucht²⁻⁷. Bei dem Konzept der automatisierten, adaptiven Basalrate vermeidet der Algorithmus eine Stoffwechselentgleisung noch wirksamer⁸⁻¹⁰. Grundsätzlich ist zu bemerken, dass keine klassische Therapieform so effektiv Stoffwechselentgleisungen verhindern kann, wie ein Algorithmus zur adaptiven Regelung der basalen Insulinabgabe bei einem System wie der MiniMed 670G. Das zeigen verschiedene Studien und auch Real-World-Daten mit Systemen mit automatisierter Insulinabgabe mit einer sehr niedrigen Rate an Hypo- und Hyperglykämien⁸⁻¹⁰.

Das in der Insulinpumpe umgesetzte Konzept verleiht dem Patienten eine höhere zusätzliche Sicherheit als bei jeder anderen Form der Insulintherapie. Auch nach Rücksprache mit anderen Erfahrungsträgern ist uns nicht bekannt, dass sich eine Hypoglykämie durch den „Basal sicher“-Modus aufgrund der geringen Insulinabgabe verstärkt hätte. Der Sicherheitsmodus „Basal sicher“, der maximal 90 Minuten anhält, ist daher als effektiv anzusehen. Ausführliche Ausführungen zu Funktion der Insulinpumpe 670G finden sich im Anhang.



Sandra Schlüter

AGDT Vorstand
Internistin
Diabetologische
Schwerpunktpraxis



Dr. Guido Freckmann

AGDT Vorstand
Allgemeinmediziner
Institut für Diabetes
Technologie



Dr. Dorothee Deiss

AGDT Beirat
Pädiaterin
Diabetologische
Schwerpunktpraxis



Dr. Andreas Reichel

AGDT Beirat
Internist
Chefarzt
Helios Klinikum



Dr. Andreas Thomas

AGDT Themengruppe
Physiker
ehemals Medtronic

Beschreibung der Insulinabgaberegung der MiniMed 670G

Vorab lässt sich festhalten, dass die **MiniMed 670G** (MM670G) ein sehr sicheres, von der amerikanischen FDA gefordertes und bewilligtes Sicherheitskonzept aufweist. Bevor wir dazu im Detail eingehen, sei der Algorithmus der automatisierten Insulinabgabe erläutert.

Das Hybrid-AID-System (AID - automatische Insulindosierung) **MM670G** arbeitet im **Auto-Modus** folgendermaßen:

Geregelt wird nur die basale Insulinabgabe, d. h. die Dosierung des Insulinanteils, der zur Abdeckung des nahrungsunabhängigen Insulingrundbedarfs notwendig ist (Abb. 1). Als Zielwert ist 120 mg/dl fest vorgegeben. Damit wird die Glukose in einem sicheren Bereich geregelt, ohne die Gefahr einer Hypoglykämie (Werte <70 mg/dl) durch die Insulinabgabe zu provozieren. Liegen die Sensor-Glukosewerte höher als 120 mg/dl, so berechnet der Algorithmus die Differenz des aktuellen Wertes minus des Sollwertes, multipliziert mit dem Insulinempfindlichkeitsfaktor. Letzterer sagt aus, um welchen Betrag eine Einheit Insulin den Glukosewert senkt. Diesen Insulinempfindlichkeitsfaktor errechnet sich das System jeweils aus den Insulinabgaben der vergangenen 6 Tage, also des Tagesinsulinbedarfs, nach einer Regel, die sich aus der Pharmakodynamik der Insulinanaloga ergibt: die sogenannte 1800er Regel. Ein Beispiel: der durchschnittliche Tagesinsulinbedarf betrug 50 Einheiten Insulin. Daraus folgt: eine Einheit Insulin (1 IE) senkte den Glukosewert um 36 mg/dl nämlich 1800 mg/dl geteilt durch 50 gleich 36 mg/dl ($1800/50=36$). Übrigens führen Patienten unter der „klassischen“ ICT bzw. Pumpentherapie (CSII) die Berechnung eines Korrekturbolus im Falle erhöhter Glukosewerte in der Regel auf diese Weise durch. Anschließend gibt das System unter Berücksichtigung des noch wirkenden Insulins das erforderliche Insulin ab, aber nicht die gesamte errechnete Dosis, sondern nur einen Bruchteil, einen „Mikrobolus“. Denn: nach 5 min liefert der Glukosesensor wieder einen Glukosewert, aus dem sich die Rechnung für den nächsten Mikrobolus ergibt. Welchen Bruchteil der Gesamtdosis ein „Mikrobolus“ umfasst, hängt von der eingestellten Insulinwirkungsdauer ab. Zum Beispiel: wurde dafür eine Zeit von 3 Stunden eingestellt, so werden über diesen Zeitraum $3 \times 12 = 36$ Glukosewerte geliefert, 36 Berechnungen durchgeführt und somit 36 Mikroboli abgegeben. Folglich bedeutet in diesem Fall ein Mikrobolus $1/36$ tel der gesamten errechneten Menge eines Korrekturbolus.

Liegen die Sensor-Glukosewerte über dem Zielwert von 120 mg/dl, dann gibt die MM670G alle 5 Minuten den errechneten Mikrobolus ab. Liegen die Werte deutlich unterhalb des fest vorgegebenen Glukosezielwertes von 120 mg/dl (z.B. bei 80 mg/dl) gibt das System in der Regel gar kein Insulin ab. Im Normalzustand des „Auto-Modus“ kann also auch über einen gewissen Zeitraum kein Insulin abgegeben werden. Dies ist meistens der Fall, wenn beispielsweise noch Insulin eines Mahlzeitenbolus wirkt oder der Patient aufgrund körperlicher Aktivität einen geringeren Insulinbedarf hat und folglich die Glukosewerte z.B. bei 90 mg/dl liegen.

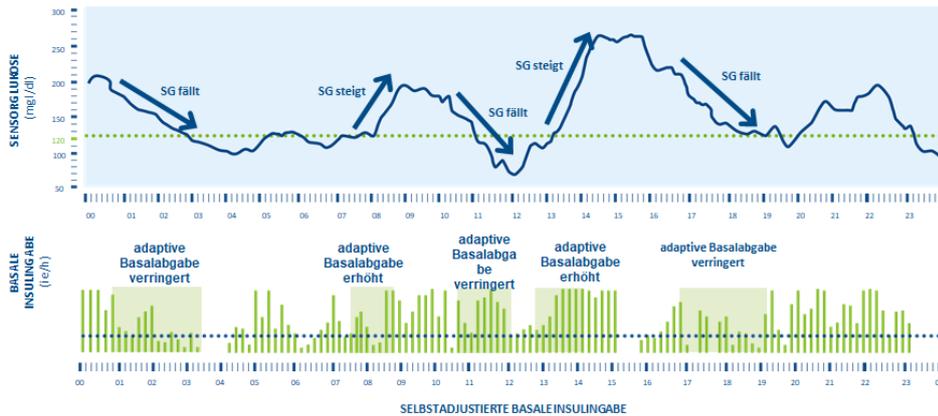


Abb. 1: Arbeitsweise des Systems MM670G im „Auto-Modus“. Das System regelt auf den fest vorgegebenen Glukosezielwert von 120 mg/dl (grüne gestrichelte Linie oben). Alle 5 Minuten wird ein Mikrobolus berechnet und abgegeben (grüne Balken in der unteren Abbildung). Bei fallenden Sensor-Glukosewerten vermindert sich die Menge des Insulins (kürzere Balken), bei steigenden Sensor-Glukosewerten erhöht sich diese. Die errechnete Insulindosis dieses dynamischen Systems berücksichtigt den vergangenen Glukoseverlauf genauso, wie den unmittelbar zu erwartenden¹¹.

Dem Algorithmus zur Seite gestellt ist ein **Sicherheitskonzept**, welches als „Basal sicher“ bezeichnet wird und innerhalb des „Auto-Modus“ implementiert ist (siehe Abb. 2).

Der Hauptaspekt von „Basal sicher“ ist, dass der Patient konkrete Hinweise erhält, falls das System im Modus „Auto-Basal“ in eine Situation kommt, welche die basale Insulinversorgung kurzfristig nicht sicher gewährleistet. Ursachen können z. B. sein, dass die gemessenen Sensor-Glukosewerte nicht von der Pumpe empfangen werden oder der Glukosesensor kalibriert werden muss (Ursachen für „Basal sicher“ in Abb. 2). In jedem Fall meldet die Pumpe dem Patienten, dass eine Aktion erforderlich ist, also z. B. eine Kalibrationsmessung mit einem Blutzuckermessgerät und die Eingabe des Wertes in die Pumpe. In der Regel wird der Patient dieser Aufforderung Folge leisten und das System läuft weiterhin im gewohnten „Auto-Modus“. Ein Übersehen bzw. Überhören der Aufforderungen ist prinzipiell möglich, aber unwahrscheinlich. Erst wenn der Patient darauf nach mehrmaligem Alarm nicht reagiert, geht das System in den Modus „Basal sicher“. Gleiches trifft auch zu, wenn die MM670G über einen Zeitraum von 4 Stunden die maximale bzw. über 2,5 Stunden die minimale Insulinmenge infundiert, was auch eine basale Abgabe von Null Einheiten bedeuten kann.

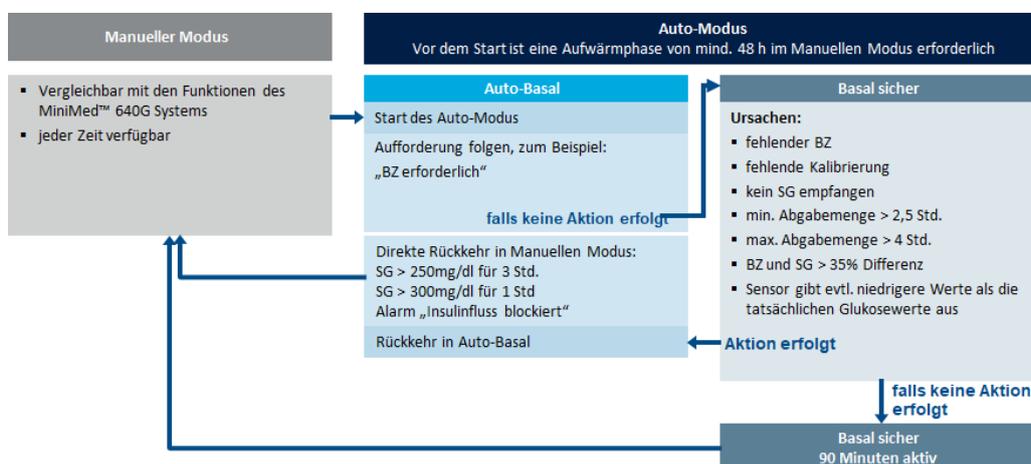


Abb. 2: Arbeitsweise des Systems MiniMed 670G: „Manueller Modus“ und „Auto-Modus“, in welchem der Sicherheitsmodus „Basal sicher“ implementiert ist¹². Dieser sichert den Verbleib des Systems im „Auto-Modus“, wenn der Patient auf die Ursache des Übergangs reagiert (diese sind im Pumpendisplay sichtbar).

Der Sicherheitsmodus „Basal sicher“ dauert 90 Minuten an, falls der Patient weiterhin nicht darauf reagiert. Danach geht das System in den manuellen Modus über, was heißt, dass das System dann wie eine klassische Insulinpumpe mit voreingestellter Basalrate arbeitet, die nicht über die Fähigkeit der automatisierten Insulinabgabe verfügt. So wie in jedem anderen Fall ist dann das Therapiemanagement des Patienten gefragt.

Der Zeitraum des 90-minütigen Verbleibens in „Basal sicher“ gibt dem Patienten die Chance, den Anweisungen des Systems Folge zu leisten, z.B. den Sensor neu zu kalibrieren. Dieser Algorithmus bietet dem Patienten also eine zusätzliche Sicherheit. Er verhindert den sofortigen Übergang in den manuellen Modus, in welchem der Patient mit der üblichen eingestellten Insulindosis versorgt werden würde.

Es gibt die Erscheinung, dass die Glukosewerte aller CGM-Glukosesensoren, so auch der Guardian 3, nach längerer Liegedauer (nach 6 oder 7 Tagen, die max. Liegedauer dieses Sensors beträgt 7 Tage) zu geringeren Werten hin driften. Durch die Kalibrierung mit einem Blutzuckerwert wird der Sensor-Glukosewert wieder auf das tatsächliche Glukoseniveau eingerichtet. Sollte der Patient das nicht getan haben, so wird er durch den Übergang in „Basal sicher“ dazu aufgefordert. Nach Diskussion, auch mit anderen Erfahrungsträgern, sind falsch zu niedrige Sensorwerte der überwiegende Grund des seltenen Falles „Übergang zu Basal sicher wegen einer minimalen Abgabemenge >2,5 Stunden“ (nochmals: der nur eintritt, wenn der Patient nicht auf den dann ausgelösten Alarm reagiert). Das erklärt, warum in „Basal sicher“ über weitere 90 Minuten eine sehr geringe Dosis Insulin abgegeben wird. Diese Menge beträgt nicht, wie angemerkt 15% der benötigten stündlichen Menge aus den letzten 6 Tagen, sondern basiert auf dem persönlichen Minimum des Patienten berechnet aus dem Insulinbedarf der vergangenen Tage der Nutzung. Im Falle von niedrigen Werten wird „Basal sicher“ genutzt, also eine sehr kleine Menge an Insulin abgegeben. Diese ist so ausgewählt um auf der einen Seite eine bestehende Hypoglykämie möglichst nicht zu verstärken, aber auf der anderen Seite eine ausgeprägte Hyperglykämie mit der Gefahr der Entwicklung einer diabetischen Ketoazidose zu verhindern.

Eine Hypoglykämie soll bereits vorher im „Auto-Modus“ durch die Nichtzufuhr des Insulins und das Alarmsystem verhindert werden.

Literatur

1. Hahne D. Sensorunterstützte Pumpentherapie: Mehr Sicherheit durch automatische Abschaltung. Dtsch Arztebl International 2015;112(43):-31-.
2. Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T, Danne T. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. Diabetes Technol Ther 2017;19(3):173-82.
3. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N. Engl. J Med 2010;363(4):311-20.
4. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. 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.
5. Zhong A, Choudhary P, McMahon C, Agrawal P, Welsh JB, Cordero TL, Kaufman FR. Effectiveness of Automated Insulin Management Features of the MiniMed(®) 640G Sensor-Augmented Insulin Pump. Diabetes Technol Ther 2016;18(10):657-63.
6. Gómez AM, Marín Carrillo LF, Muñoz Velandia OM, Rondón Sepúlveda MA, Arévalo Correa CM, Mora Garzón E, Cuervo Diaz MC, Henao Carrillo DC. Long-Term Efficacy and Safety of Sensor Augmented Insulin Pump Therapy with Low-Glucose Suspend Feature in Patients with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther 2017;19(2):109-14.
7. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N. Engl. J Med 2013;369(3):224-32.
8. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, Kaufman FR. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. JAMA 2016;316:1407-1408.
9. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2019 Oct 31;381(18):1707-1717.
10. Da Silva J, Bosi E, Jendle J, Arrieta A, Castaneda J, Grossman B, Cordero TL, Shin J, Cohen O. Real-world performance of the MiniMed™ 670G system in Europe. Diabetes Obes Metab. 2021;1-8.
<https://doi.org/10.1111/dom.14424>.
- 8 Da SILVA ET AL.
11. Schulungsunterlagen zum System MiniMed 670G: Patientenbroschüre. Medtronic GmbH 2019, U202004803DE
12. Schulungsunterlagen zum System MiniMed 670G. Medtronic GmbH 2019, U201908703DE