

Internist

<https://doi.org/10.1007/s00108-019-00713-y>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Redaktion

M. Wehling, Mannheim

M. Dimou^{1,2} · M. Laimer² · C. Stettler² · L. Bally²¹Praxiszentrum am Bahnhof Bern, Hirslanden, Schweiz²Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

Wo steht das künstliche Pankreas in der Diabetestherapie?

Diabetes ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die zu einem erhöhten Blutzucker führt. Weltweit sind davon über 425 Mio. Menschen betroffen, mit steigender Tendenz [1]. Während die Mehrheit (90–95 %) an einem Diabetes mellitus Typ 2 leidet, macht der Diabetes mellitus Typ 1 etwa 5–10 % der Fälle aus. Daneben existieren monogenetische Varianten oder diabetische Stoffwechsellaugen aufgrund von Medikamenteneinnahme oder Pankreaserkrankungen.

» Eine optimale Stoffwechsellkontrolle ist zentral für die Senkung des Risikos für diabetesassoziierte Komplikationen

Menschen mit Typ-1-Diabetes verfügen aufgrund einer autoimmunen Destruktion der insulinproduzierenden Betazellen im Pankreas über keine eigene Insulinproduktion mehr und sind lebenslang auf eine Insulintherapie angewiesen. Auch mindestens 30 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes benötigen eine Insulintherapie. Eine optimale Stoffwechsellkontrolle, das heißt möglichst wenig Hyper- und Hypoglykämien, ist zentral, um diabetesassoziierte Komplikationen zu minimieren [2]. Der angestrebte Blutzuckerzielbereich sollte individuell festgelegt werden, unter Berücksichtigung von Alter, Komorbidität und weiteren Faktoren. Limitierend beim Anstreben einer stringenten Blutzuckereinstellung ist das Risiko von Hypoglykämien.

Zahlreiche Neuerungen in den letzten Dekaden ermöglichten eine wesentliche Optimierung und Vereinfachung der

Diabetestherapie. Neben diversen pharmakologischen Verbesserungen (in der Therapie des Typ-2-Diabetes) sind insbesondere auch technische Entwicklungen dafür verantwortlich. Wesentliche Errungenschaften waren die Einführung der Insulinpumpentherapie und des kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGM) sowie letztlich die Kombination der beiden Technologien unter Zwischenschaltung mathematischer Kontrollalgorithmen. Die Koppelung der beiden Systeme wird als künstliches Pankreas oder Closed-loop-System bezeichnet, da die Insulinabgabe kontinuierlich und autonom auf den Blutzucker abgestimmt wird. Dies kann betroffenen Patienten eine wesentliche Verbesserung der metabolischen Kontrolle ermöglichen und das Selbstmanagement im Alltag vereinfachen.

» Die Diabetestechnologie ist auf Erfahrungen aus der Praxis angewiesen

Diesen vielversprechenden technischen Errungenschaften sind aktuell jedoch noch Grenzen gesetzt. Deshalb ist die Diabetestechnologie umso mehr auf Erfahrungen aus der Praxis angewiesen, um Therapiesysteme optimal auf Patientenbedürfnisse abstimmen zu können. Nachfolgend gehen wir auf die Anwendung von Insulinpumpen, von Glukosesensoren und auf die Koppelung dieser beiden Geräte ein. Dabei werden wir auch über verfügbare Systeme, deren Zielgruppen, Studienresultate sowie weitere Forschungsentwicklungen berichten.

Insulinpumpen

Erste subkutane Insulinpumpen wurden Ende der 1970er-Jahre entwickelt. Der Anteil der Patienten mit Typ-1-Diabetes, die mit einer Insulinpumpe therapiert werden, hat in den letzten 20 Jahren stark zugenommen. Dies ist einerseits auf die Verbesserung der Technik und andererseits auf den Nachweis der Wirksamkeit zurückzuführen [3].

» Die basale Insulinzufuhr kann auch kurzfristig durch Änderung der programmierten Rate angepasst werden

Die Insulinzufuhr erfolgt bei einer Pumpe kontinuierlich und nur mit schnell wirksamem Insulin. Die Insulinmenge wird für jede Stunde als sogenannte Basalrate individuell vorprogrammiert. Da der basale Insulinbedarf variieren kann, besteht die Möglichkeit, mehrere Basalprofile einzurichten. So kann beispielsweise an Werktagen ein anderes Basalprofil genutzt werden als am Wochenende. Die Insulinzufuhr kann auch kurzfristig durch prozentuale Änderung der programmierten Rate angepasst werden. Dies erlaubt eine hohe Flexibilität in der täglichen Insulintherapie.

Die Insulinabdeckung von Mahlzeiten oder hohen Blutzuckerwerten zwischen Mahlzeiten erfolgt über manuelle Bolusabgaben unter Berücksichtigung vorprogrammierter Kohlenhydrat- und Korrekturfaktoren. Insulinpumpen werden extern getragen und applizieren das Insulin über einen Katheterschlauch und

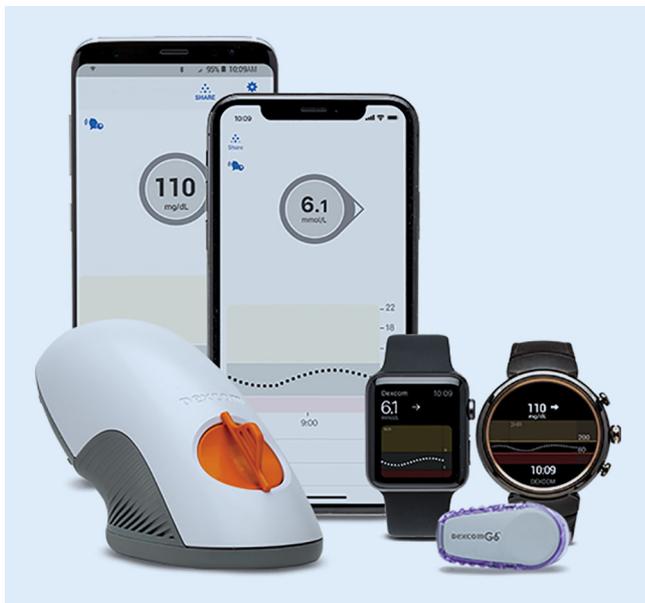


Abb. 1 ◀ Dexcom G6 System, Dexcom Inc., San Diego, CA, USA (© 2019 Dexcom). Sensor-Applikator-System (links vorne), Datenvisualisierung mittels Smartphone-App (links hinten) oder Smartwatch (rechts hinten), Transmitter (vorne rechts)

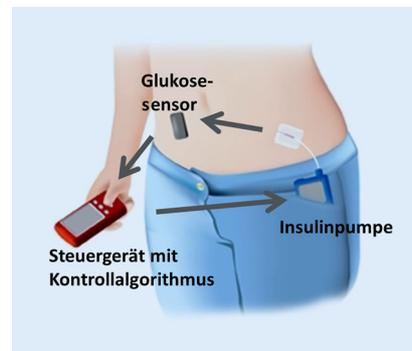


Abb. 2 ▲ Die drei Komponenten eines Closed-loop-Systems: Glukosesensor, Steuergerät mit Kontrollalgorithmus, Insulinpumpe

eine daran konnektierte subkutan liegende Kanüle. Alternativ können schlauchlose Patch-Pumpen verwendet werden, bei denen ein wegwerfbares Pumpenreservoir mit einer daran befestigten Kanüle direkt auf die Haut geklebt wird.

Kontinuierliches Glukosemonitoring

Die punktuelle Blutzuckermessung an der Fingerbeere wird zunehmend vom CGM in Echtzeit abgelöst. Dabei wird mit einem kleinen Sensor der Glukosespiegel während 24 h subkutan gemessen und über einen Transmitter, der auf der Haut klebt, automatisch per Bluetooth an ein kompatibles Smartphone oder Empfängergerät übermittelt. Glukosewerte und -trendangaben können somit in Echtzeit über das Smartphone oder ein anderes Empfängergerät überwacht werden (▣ **Abb. 1**).

Zusätzlich können individuell einstellbare Alarmer programmiert werden, die beispielsweise schon vor Erreichen von zu hohen oder tiefen Glukosewerten warnen. Diese Informationen können bei neueren Systemen auch von Followern auf deren Smartphones verfolgt werden. So können Eltern die Blutzuckerläufe ihrer Kinder überwachen, bei älteren Personen können Angehörige oder Fachpersonen über Glukoseverläufe informiert werden. Durch die kontinuierliche

Aufzeichnung erhalten Fachpersonen einen relevanten Einblick in die Blutzuckereinstellung der Patienten. Eine cloudbasierte Lösung ermöglicht das Erstellen von automatischen Auswertungen und Grafiken, womit fundierte Behandlungsentscheidungen vereinfacht werden.

» Eine cloudbasierte Lösung ermöglicht das Erstellen von automatischen Auswertungen und Grafiken

Neben den Echtzeit-CGM-Systemen gibt es Systeme, die nur durch einen aktiven Scanvorgang Messwerte generieren (sogenanntes Flash-Glukosemonitoring [FGM]). Neuere Generationen solcher Systeme bieten auch Alarmfunktionen in der Zeit zwischen den Scans an. Während ältere CGM-Systeme noch tägliche Blutzuckermessungen zur Kalibration erfordern, ist bei den neueren Modellen die Kalibration optional, das heißt, das System ist werkskalibriert, kann aber bei Bedarf durch den Anwender kalibriert werden. FGM-Systeme sind werkskalibriert ohne die Möglichkeit einer individuellen Nachkalibration durch den Nutzer.

Da CGM- und FGM-Systeme die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit und nicht direkt im

Blut bestimmen, können in Phasen mit schnellen Glukoseänderungen in einem der beiden Kompartimente erhebliche Abweichungen der Messwerte auftreten. Dabei reflektieren solche Abweichungen nicht zwingend Messfehler, sondern haben physiologische Ursachen.

Randomisierte, kontrollierte klinische Studien konnten aufzeigen, dass sowohl Patienten mit Typ-1-Diabetes als auch solche mit Typ-2-Diabetes unter Verwendung von CGM/FGM eine bessere Diabeteseinstellung haben – und das unabhängig von Alter, Geschlecht und Diabetestherapie [4–7]. Der Nutzen tritt aber nur ein, wenn die Systeme auch regelmäßig getragen werden (mindestens 80 % der Zeit) und die richtigen Therapieentscheidungen abgeleitet werden.

Künstliches Pankreas – Zusammenführung von Insulinpumpe und kontinuierlichem Glukosemonitoring

Konzept

Closed-loop-Systeme bestehen aus drei Funktionseinheiten: einem CGM-System zur kontinuierlichen Überwachung der Glukose, einem Kontrollalgorithmus, der aus den Glukosewerten die notwendige Insulinzufuhr berechnet, und einer Insulinpumpe, die damit gesteuert wird. Insulin wird entsprechend dem aktuellen Bedarf des Patienten abgegeben (herunter- oder heraufreguliert). Der Kontrollalgorithmus berücksichtigt neben der Dynamik der Glukosekonzentration

tration auch die Kinetik der subkutanen Insulinapplikation und die Glukosemessung sowie geschätzte Absorptionszeiten von Kohlenhydraten. Der große Vorteil der Closed-loop-Insulintherapie liegt in der Anpassung an die dauernd wechselnden Insulinbedürfnisse durch Einwirkungen wie körperliche Aktivität, Hormone, Krankheit und Ernährungsfaktoren. Der Kontrollalgorithmus kann entweder in die Pumpe eingebaut oder auf einem Smartphone installiert werden. Die Komponenten eines Closed-loop-Systems kommunizieren kabellos (▣ **Abb. 2**).

Zwei Typen von Kontrollalgorithmen werden meist verwendet: modellprädiktive Regler („model predictive control“ [MPC]) und Proportional-Integral-Differenzial-Regler (PID). Die Unterschiede in den Algorithmen liegen in der Art und Weise, wie verschiedene Parameter (unter anderem Insulinsensitivität, Insulinwirkung und Kohlenhydrataufnahme) berücksichtigt und inwieweit prädiktive Glukosewerte errechnet werden.

Verschiedene Typen von Closed-loop-Systemen

Den ersten Therapieansatz einer algorithmusgesteuerten Koppelung eines Glukosesensors mit einer Insulinpumpe stellt die sogenannte Hypoglykämieabschaltfunktion dar, bei der die Insulinzufuhr bei tiefen oder vorhergesagt tiefen Glukosewerten unterbrochen wird. Da die Insulinzufuhr sensorabhängig nur herunter-, aber nicht heraufreguliert wird, handelt es sich noch nicht um einen geschlossenen Regelkreis. Sobald die Insulinzufuhr auch sensorabhängig erhöht werden kann, liegt ein vollständiges Closed-loop-System vor. Bei Hybrid-closed-loop-Systemen wird die Insulinabdeckung von Mahlzeiten weiterhin vom Nutzer vorgenommen. Dies kann durch Eingabe der exakten Kohlenhydratmenge in einem Boluskalkulator erfolgen oder vereinfacht mittels Auswahl einer voreingestellten Portionengröße oder bloßer Ankündigung einer Mahlzeit geschehen (▣ **Abb. 3**). Erfolgt auch die Abgabe von Mahlzeiteninsulin vollautomatisch allein basierend auf dem Sensorglukoseverlauf, handelt es sich

Internist <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00713-y>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

M. Dimou · M. Laimer · C. Stettler · L. Bally

Wo steht das künstliche Pankreas in der Diabetestherapie?

Zusammenfassung

Das künstliche Pankreas (auch Closed-loop-System genannt) bringt uns dem jahrzehntelangen Traum einer automatisierten Insulindosierung einen Schritt näher. Das System steuert die subkutane Insulinzufuhr mit einem Kontrollalgorithmus entsprechend der Glukosekonzentration. Die Studienlage zeigt, dass damit die Blutzuckerkontrolle und Lebensqualität Betroffener deutlich verbessert werden können. Vollautomatische Closed-loop-Systeme sind jedoch noch

nicht erhältlich. Patienten müssen bei der Insulindosierung für Mahlzeiten und Korrekturen zusätzlich aktiv mitwirken. Die folgende Übersichtsarbeit zeigt den aktuellen Entwicklungsstand des künstlichen Pankreas in der Diabetestherapie auf.

Schlüsselwörter

Diabetes mellitus · Closed-loop-System · Insulinpumpen · Kontinuierliches Glukosemonitoring · Algorithmen

What is the current state of the artificial pancreas in diabetes care?

Abstract

The artificial pancreas (also referred to as closed-loop system) brings us one step closer to the decade-long dream of automated insulin delivery. The closed-loop system directs subcutaneous insulin delivery corresponding to the glucose concentration using a control algorithm. Evidence shows that closed-loop systems substantially improve glucose control and quality of life; however, fully automated closed-loop systems have not yet been accomplished.

Active input from patients is required for mealtime insulin dosing and corrections. This article provides an overview on the current state of development of the artificial pancreas in the treatment of diabetes.

Keywords

Diabetes mellitus · Closed-loop system · Insulin pumps · Continuous glucose monitoring · Algorithms

um ein vollautomatisches Closed-loop-System.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, die über keine relevante Eigeninsulinproduktion mehr verfügen, führen vollautomatische Closed-loop-Systeme noch zu keiner zufriedenstellenden postprandialen Glukosekontrolle [8]. Grund dafür ist, dass die Wirkung des subkutan verabreichten Insulins zu spät eintritt (maximaler Effekt nach etwa 60–90 min) und somit dem raschen Blutzuckeranstieg nicht optimal entgegenwirken kann. Bei Patienten mit endogenen Insulinreserven können Closed-loop-Systeme durchaus vollautomatisch zufriedenstellende postprandiale Blutzuckereinstellungen erreichen. Derzeit sind zur Therapie des Typ-1-Diabetes nur Hybrid-closed-loop-Systeme erhältlich.

Closed-loop-Systeme funktionieren entweder nur mit Insulin („single hormone“) oder verwenden zusätzlich Glu-

kagon („dual hormone“). Glukagon mobilisiert endogene Glukosereserven aus der Leber, womit Hypoglykämien effektiver reduziert werden und ein tieferer Zielbereich durch aggressive Insulinverabreichung erreicht wird. Herausfordernd bei den Dual-hormone-closed-loop-Systemen ist, dass sie Zweikammerpumpen und komplexere Software mit zwei verschiedenen Dosierungsalgorithmen benötigen. Zudem verursachen sie höhere Kosten und es fehlen Langzeitdaten über die Sicherheit einer chronischen Glukagonexposition. Bis vor Kurzem war auch die mangelnde Lösungsstabilität von Glukagon limitierend. Unterdessen haben mehrere Firmen stabile Glukagonformulierungen entwickelt, die in klinischer Testung sind. Vor diesem Hintergrund wird es voraussichtlich noch mehrere Jahre dauern, bis Dual-hormone-closed-loop-Systeme in die medizinische Anwendung gelangen.

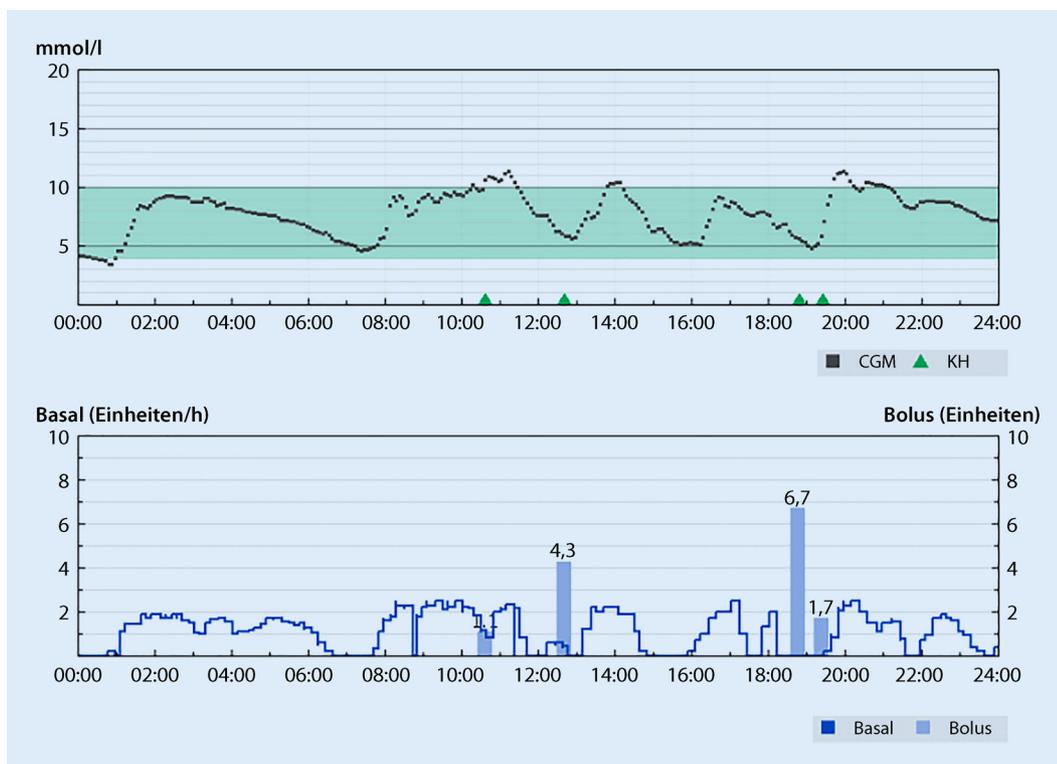


Abb. 3 ◀ Beispiel einer Hybrid-closed-loop-Anwendung aus einer laufenden Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (ClinicalTrials.gov NCT04055480). Profil des CGM (oben) und der algorithmusgesteuerten Insulinabgabe (unten, dunkelblau). Hellblaue Balken repräsentieren Essensboli, die durch Eingabe von KH (grüne Dreiecke) dosiert werden. CGM Kontinuierliches Glukosemonitoring, KH Kohlenhydrate

Evidenz für die Wirksamkeit des künstlichen Pankreas

Die Wirksamkeit des Closed-loop-Systems zur Therapie des Typ-1-Diabetes wurde seit 2011 in mehreren Studien belegt. Die Quantifizierung der Wirksamkeit erfolgt mittels prozentualer Zeit im Sensorglukosebereich zwischen 3,9 und 10,0 mmol/l (sogenannte „time in range“), bei längeren Studien wird zusätzlich die glykämische Exposition mittels Hämoglobin-A_{1c} (HbA_{1c})-Wert berücksichtigt.

Zwei Metaanalysen haben die Evidenz für die Wirksamkeit der Hybrid-closed-loop-Systeme bei Personen mit Typ-1-Diabetes im Alltag zusammengefasst [9, 10]. Die größere davon analysierte 41 randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 1043 Teilnehmern. Aus den beiden Analysen wurde gefolgert, dass Closed-loop-Systeme die Zeit im Zielbereich während 24h um etwa 10% (2,4h mehr pro Tag) erhöhen, wobei die Verbesserung der Einstellung in der Nachtperiode ausgeprägter ist (15% mehr Zeit im Zielbereich). Die Zeit mit Sensorwerten <3,9 mmol/l wird durch Closed-loop-Systeme um

etwa 1,5% reduziert (20 min weniger pro Tag). Mit Dual-hormone-closed-loop-Systemen können Hypoglykämien noch wirksamer reduziert werden [11]. Mittlere Sensorglukosewerte fielen im Schnitt 0,5 mmol/l tiefer aus, vereinbar mit der beobachteten HbA_{1c}-Reduktion von etwa 0,3% über 3 Monate. Die Glukosevariabilität ist mit Closed-loop-Systemen deutlich geringer. Keine signifikanten Unterschiede wurden in Bezug auf die verabreichte Menge von Insulin gefunden. Limitationen der Metaanalysen waren die Heterogenität in den Studienendpunkten, die kurze Studiendauer und kleine Teilnehmerzahlen.

Die Pivot-Studie, die zur Zulassung des ersten Hybrid-closed-loop-Systems führte, war keine randomisierte, kontrollierte Studie und diente primär dem Sicherheitsnachweis. Das System wurde über 3 Monate von 104 Erwachsenen und Jugendlichen angewendet und erzielte im Vergleich zur Diabeteskontrolle mit manueller Einstellung der Pumpe (Datensammlung während 2 Wochen) einen Rückgang der HbA_{1c}-Konzentration um 0,5% und einen höheren Anteil im glykämischen Zielbereich (72,2% vs. 66,7%; [12]). Sicherheit und bessere Glukose-

kontrolle konnten mit dem identischen Studiendesign auch bei 105 Kindern im Alter von 7 bis 13 Jahren nachgewiesen werden [13].

Kürzlich wurde die bisher längste Hybrid-closed-loop-Studie im *New England Journal of Medicine* publiziert [14]. Sie diente gleichzeitig als Zulassungsstudie des neuen Hybrid-closed-loop-Systems Control IQ (Tandem Diabetes Care, San Diego, Kalifornien, USA). Das System wurde über 6 Monate in einem parallel randomisierten, kontrollierten Studiendesign bei insgesamt 168 Patienten mit Typ-1-Diabetes im Alter von 14 bis 71 Jahren evaluiert (112 in der Closed-loop-Gruppe, 56 in der Kontrollgruppe). Die Zeit im glykämischen Zielbereich von 3,9 bis 10,0 mmol/l (primärer Endpunkt) wurde durch die Closed-loop-Intervention von 61 ± 17% auf 71 ± 12% verbessert (Differenz 11%, Konfidenzintervall 9–14%, $p < 0,001$) und blieb in der Kontrollgruppe unverändert bei 59 ± 14%. Auch in allen sekundären Endpunkten (mittlerer Glukosewert, Glukosevariabilität, Zeit in Hypoglykämie und Zeit oberhalb und unterhalb des Zielbereichs) zeigte die Closed-loop- im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signi-



Abb. 4 ◀ MiniMed™ 670G-System, Medtronic, Meerbusch, Deutschland. (© 2019 Medtronic. Alle Rechte vorbehalten)

fikante Verbesserung. Der HbA_{1c}-Wert konnte im Schnitt um 0,33% gesenkt werden. Vor allem schwer einstellbare Patienten profitieren von dem System, was auch durch mehrere andere Studien bestätigt wurde.

» Ein Hybrid-closed-loop-System verbesserte bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes die Blutzuckereinstellung

Closed-loop-Systeme wurden auch in spezielleren Populationen untersucht. So konnte mithilfe eines Hybrid-closed-loop-Systems bei schwangeren Patientinnen mit Typ-1-Diabetes eine deutlich bessere Blutzuckereinstellung erzielt werden [15]. Auch bei hospitalisierten Patienten mit Typ-2-Diabetes war die vollautomatische Closed-loop-Insulintherapie der konventionellen Diabetesbehandlung deutlich überlegen [16].

Insgesamt konnten alle Studien überzeugend zeigen, dass die Hybrid-closed-loop-Insulin-Therapie dazu führt, dass sich die betroffenen Patienten wohler fühlen, weniger Ängste haben und besser schlafen. Dies gilt auch für deren Angehörige sowie für die Eltern von Kindern mit Diabetes.

Kommerziell erhältliche Systeme vs. Forschungsprototypen

In den USA wurde im September 2016 das erste Hybrid-closed-loop-System von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (670G-System der Firma Medtronic, Meerbusch, Deutschland). Das System erhielt Mitte 2018 auch eine CE-Zertifizierung und ist seit Mai 2019 allen Patienten mit Typ-1-Diabetes in der Schweiz zugänglich (▣ Abb. 4). Initial wurde das 670G-System nur für Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren zugelassen, mittlerweile können damit auch Kinder ab sieben Jahren behandelt werden.

Das 670G-System kombiniert eine Insulinpumpe mit einem CGM durch das Guardian™-Sensor-3-System (Medtronic, Northridge, CA, USA). Der Kontrollalgorithmus ist in der Pumpe eingebaut und steuert die kontinuierliche Abgabe der basalen Insulindosis automatisch anhand der Sensorglukosewerte. Wie bei allen Hybridsystemen müssen Boli für Mahlzeiten weiterhin durch manuelle Eingabe der exakten Menge Nahrungskohlenhydrate abgegeben werden. Das 670G-System erfordert auch die aktive Mitwirkung des Anwenders für Kalibrationen und Abgaben von Korrekturboli auf Aufforderung. Die Standardeinstellung für den Sensorglukosezielwert ist

6,7 mmol/l und kann in Phasen der erhöhten Insulinsensitivität vorübergehend auf 8,3 mmol/l erhöht werden, beispielsweise im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität. Wenn der Automodus nicht aktiv ist, befindet sich das System im manuellen Modus, vergleichbar mit einer sensorgestützten Pumpe. Andere, noch nicht erhältliche, Hybrid-closed-loop-Systeme unterscheiden sich vom 670G-System durch

- Art des Kontrollalgorithmus,
- Kalibration nur nach Wunsch des Anwenders,
- automatische Korrekturboli,
- Personalisierung von Zielwerten und
- Art der Bolusabgabe für Mahlzeiten (beispielsweise semiquantitative Ankündigung einer kleinen, mittelgroßen oder großen Portion).

Im November 2018 erhielt das Hybrid-closed-loop-System des französischen Start-up-Unternehmens DiabeLoop (Grenoble, Frankreich) die CE-Kennzeichnung. Allerdings ist das System noch nicht kommerziell erhältlich.

» Zu den Do-it-yourself-Algorithmen gibt es keinen haftenden Hersteller

Auch weitere Firmen und Forschergruppen sind weltweit aktiv, um ihre Closed-loop-Systeme als zugelassene Medizinprodukte für die Diabetestherapie zu entwickeln und deren Sicherheit und Effizienz in klinischen Studien zu belegen. Da die Zulassungsprozesse und die Markteinführung mehrere Jahre benötigen und auch gewisse Unsicherheiten bezüglich der Kostenübernahme bestehen, haben in den letzten Jahren engagierte und technikaffine Personen selbst gebaute Closed-loop-Systeme (Do-it-yourself[DIY]-Systeme) aus bereits verfügbaren Einzelkomponenten entwickelt. Über „reverse engineering“ von Insulinpumpen und Übermittlung von CGM-Daten auf diverse elektronische Geräte wurden insgesamt drei Hybrid-closed-loop-Systeme gebaut (▣ Abb. 5), die bereits von mehr als tausend Nutzern in aktivem Austausch über soziale Medien angewendet werden [17]. Dabei stellen sich her-

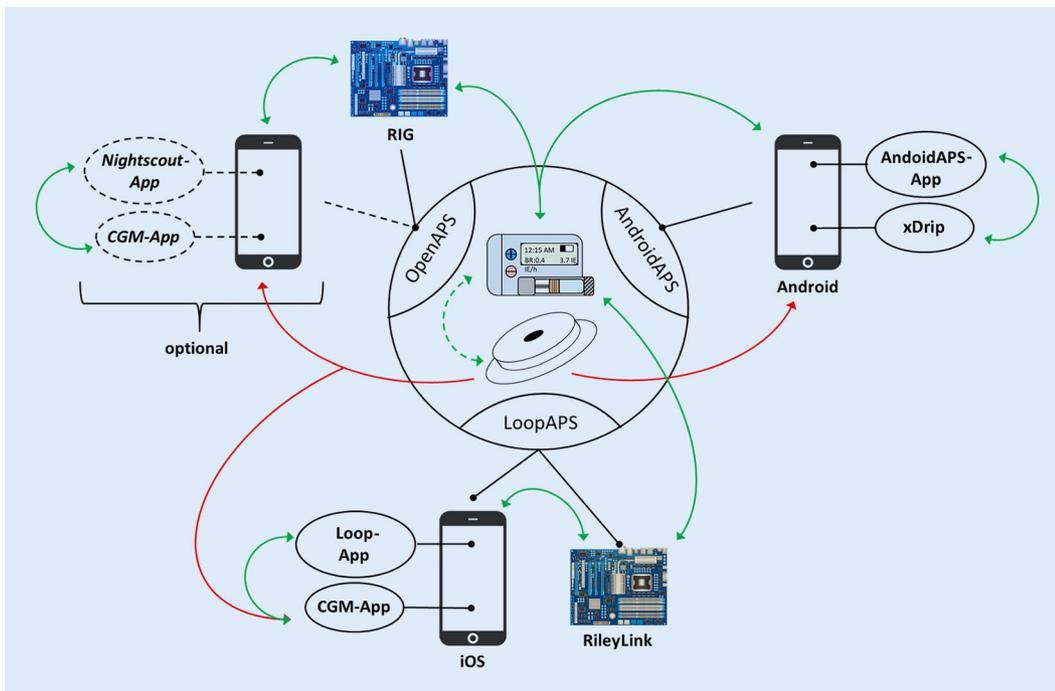


Abb. 5 ◀ Die drei Do-it-yourself-hybrid-closed-loop-Systeme OpenAPS, LoopAPS und AndroidAPS. (Modifiziert nach [18–20])

ausfordernde rechtliche Fragen, denn die DIY-Algorithmen stellen keine zugelassene (CE-gekennzeichnete) Software dar und verfügen über keinen Hersteller, der die Haftung bei Schwierigkeiten übernehmen würde. Somit erfolgt die Nutzung dieser Systeme auf eigenes Risiko.

Herausforderungen und Zukunftsaussichten

Die wesentlichen Herausforderungen, die trotz Hybrid-closed-loop-System verbleiben, sind die Blutzuckereinstellungen im Zusammenhang mit Mahlzeiten und körperlicher Aktivität. Mit der alleinigen Regulierung von Insulin ist das Vermeiden sportinduzierter Hypoglykämien oft nicht realisierbar. In Studien mit Closed-loop-Systemen, die zusätzlich Glukagon verabreichen, konnte ein besserer Schutz vor Hypoglykämien erreicht werden [21, 22]. Bei der Abdeckung von Mahlzeiten ist der verzögerte Wirkungseintritt des subkutan verabreichten Insulins herausfordernd. In der frühen postprandialen Phase fällt der Blutzucker zu hoch aus, während in der späten postprandialen Phase das Risiko für Hypoglykämien ansteigt. Somit ist bei einer Hybrid-closed-loop-Insulintherapie das frühzeitige Verab-

reichen von Essensboli umso wichtiger (etwa 20 min vor Essensbeginn; [23]).

Eine beschleunigte Pharmakokinetik von subkutan appliziertem Insulin hätte viele Vorteile. Mehrere Firmen arbeiten an „schnelleren“ Insulinen. Ein schneller absorbierbares Insulin aspart wurde 2017 in Europa eingeführt und zeigte in pharmakokinetischen Studien ein etwa 15 min schnelleres Anfluten. Erste Closed-loop-Studien an Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes konnten bei kurzfristigen Anwendungen noch keinen Nutzen zeigen [24, 25], für eine umfassende Einschätzung bedarf es weiterer Studien. Weitere ultraschnell wirksame Insuline befinden sich aktuell in klinischer Testung.

Adjuvante Therapien, die die Blutzuckerexkursionen nach Mahlzeiten reduzieren, bieten sich als weitere Optionen an, um die postprandiale Kontrolle zu verbessern. Dazu gehören Natrium-Glukose-Kotransporter-Inhibitoren mit Beschleunigung der renalen Glukoseclearance bzw. zusätzlich reduzierter Glukoseabsorption sowie Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)- und amylinbasierte Therapien mit Verzögerung der Magenentleerung und Hemmung der Glukagonantwort.

Das Tragen mehrerer Geräte am Körper und die Verwendung von diversen Fixations- und Pflastermaterialien sind weitere Faktoren, die nicht selten zu Unzufriedenheit und Einschränkungen im Alltag führen. Neben ästhetischen Problemen spielen Hautirritationen und -allergien eine wichtige Rolle. Mit verträglicheren Produkten, Miniaturisierung, Integration von Geräten und längerer Sensorlebensdauer sollten diese Herausforderungen angegangen werden. Inzwischen gibt es auch implantierbare Sensoren, die bald bis zu 365 Tage im Körper belassen werden können. Diese Sensoren sind allerdings noch nicht als Teil von Closed-loop-Systemen verwendbar.

» Neben ästhetischen Problemen spielen beim Tragen der Geräte Hautirritationen eine wichtige Rolle

Hybrid-closed-loop-Systeme werden laufend weiterentwickelt. Mehrere Systeme sind in der klinischen Entwicklung und Zulassung soweit fortgeschritten, dass sie in Kürze auf den Markt kommen werden. Dabei liegt der Fokus auf

der zunehmenden Personalisierung und auf einer schnelleren Anpassung an einen wechselnden Insulinbedarf. Ein weiteres Ziel ist die sogenannte „Interoperabilität“, wobei die Kombination verschiedener zugelassener Komponenten zu einem Closed-loop-System ermöglicht werden soll. Die Schulung der Patienten wird im Hinblick auf die zunehmende Diversität der erhältlichen Closed-loop-Systeme einen umso wichtigeren Stellenwert erhalten.

Fazit für die Praxis

- Das künstliche Pankreas – ein jahrzehntelanger Traum in der Diabetologie – rückt näher.
- Ein künstliches Pankreas basiert auf der konstanten Überwachung der Glukosekonzentration, der Verfügbarkeit von Algorithmen, die aus den Glukosewerten die notwendige Insulinzufuhr berechnen, und einer Insulinpumpe, die damit gesteuert wird.
- Mittlerweile sind solche Systeme zur autonomen Steuerung der basalen Insulinabgabe für die Therapie des Typ-1-Diabetes zugelassen und erhältlich.
- Diese Systeme werden als Hybrid-closed-loop-Systeme bezeichnet, da sie noch nicht vollautomatisch funktionieren: Patienten müssen die Insulindosierung für Mahlzeiten und Korrekturen immer noch selbstständig auslösen.
- Mehrere Studien konnten zeigen, dass das künstliche Pankreas die DiabetesEinstellung gegenüber einer konventionellen Therapie signifikant verbessert.
- Die Technologie schreitet schnell voran. In Kürze werden weitere Systeme die Zulassung erhalten.
- Langzeitstudien sind erforderlich, um insbesondere auch die Wirksamkeit bezüglich klinischer Outcomes wie diabetesassoziierter Spätkomplikationen aufzuzeigen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. L. Bally

Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus, Inselspital Bern
Freiburgstrasse, 3010 Bern, Schweiz
lia.bally@insel.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Dimou, M. Laimer, C. Stettler und L. Bally geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlogge AW et al (2018) IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138:271–281
2. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M et al (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329(14):977–986
3. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG (1978) Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1(6107):204–207
4. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D et al (2017) Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial. *Ann Intern Med* 167(6):365–374
5. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S et al (2017) Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 317(4):371–378
6. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R (2016) Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5)
7. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, Peters AL, Hirsch I et al (2017) REPLACE-BG: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 40(4):538–545
8. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV (2008) Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 31(5):934–939
9. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA (2017) Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30167-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30167-5)
10. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T et al (2018) Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 361:k1310
11. Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R (2017) Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: An open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 19(5):713–720
12. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV et al (2016) Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 316(13):1407–1408
13. Forlenza GP, Pinhas-Hameli O, Liljenquist DR, Shulman DI, Bailey TS, Bode BW et al (2019) Safety evaluation of the MiniMed 670G system in children 7–13 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 21(1):11–19
14. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC et al (2019) Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381(18):1707–1717
15. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP et al (2016) Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 375(7):644–654
16. Bally L, Thabit H, Hartnell S, Anderegg E, Ruan Y, Wilinska ME et al (2018) Closed-loop insulin delivery for glycemic control in noncritical care. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1805233>
17. Melmer A, Züger T, Lewis DM, Leibrand S, Stettler C, Laimer M (2019) Glycaemic control in individuals with type 1 diabetes using an open source artificial pancreas system (OpenAPS). *Diabetes Obes Metab* 21(10):2333–2337
18. <https://openaps.org>. Zugegriffen: 11. Nov. 2019
19. <https://androidaps.readthedocs.io/en/latest/CROWDIN/de/>. Zugegriffen: 11. Nov. 2019
20. <https://wirwartennicht.info/index.php/loop>. Zugegriffen: 11. Nov. 2019
21. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M et al (2016) Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4107-0>
22. Castle JR, ElYoussef J, Wilson LM, Reddy R, Resalat N, Branigan D et al (2018) Randomized outpatient trial of single- and dual-hormone closed-loop systems that adapt to exercise using wearable sensors. *Diabetes Care* 41(7):1471–1477
23. Boughton CK, Hartnell S, Allen JM, Hovorka R (2019) The importance of prandial insulin bolus timing with hybrid closed-loop systems. *Diabet Med*. <https://doi.org/10.1111/dme.14116>
24. Bally L, Herzog D, Ruan Y, Wilinska ME, Semmo M, Vogt A et al (2019) Short-term fully closed-loop insulin delivery using faster insulin aspart compared to standard insulin aspart in type 2

- diabetes. *Diabetes Obes Metab.* <https://doi.org/10.1111/dom.13861>
25. Dovc K, Piona C, Yeşiltepe Mutlu G, Bratina N, Jenko Bizjan B, Lepej D et al (2019) Faster compared with standard insulin aspart during day-and-night fully closed-loop insulin therapy in type 1 diabetes: a double-blind randomized crossover trial. *Diabetes Care.* <https://doi.org/10.2337/dc19-0895>