

# Ein System zur Automatisierten Insulin-Dosierung (AID):

## Was ist das?

(Version 0.7, Stand: 25.8.2019)

Lutz Heinemann, AGDT und Science Consulting in Diabetes GmbH, Neuss

### Inhaltsverzeichnis

Einleitung .....	2
Biologie der Glukosehomöostase .....	3
Diabetes und Insulintherapie .....	3
Terminologie .....	4
Algorithmen zur Steuerung der Insulinzufuhr .....	6
Konzepte von AID-Systemen.....	8
Komponenten von AID-Systemen.....	11
Warum hat die Entwicklung von AID-Systemen so lange gedauert?.....	13
Verfügbare AID-Systeme und welche werden kommen.....	14
Was für ein AID-System hätten Patienten mit Diabetes gerne? .....	15
Nachteile von AID-Systemen.....	16
Evidenz für die Verwendung von AID-Systemen .....	17
Rolle der DSPen / DBs .....	18
Bedeutung von DIY-Ansätzen für die Entwicklung von AID-Systemen .....	18
Zusammenfassung und Ausblick.....	20
Tabelle 1 .....	21

## **Einleitung**

Die Aufrechterhaltung einer physiologischen Glukosekonzentrationen im Blut (= Homöostase) ist eine zentrale Notwendigkeit für die Funktionsfähigkeit des menschlichen Körpers. Störungen der „Glukosehomöostase“, wie sie z.B. bei der chronischen Erkrankung Diabetes mellitus auftreten, können ernsthafte Probleme verursachen. Es gibt daher seit langen Bemühungen, künstlich die biologischen Prozesse nachzuahmen, die für die Glukosehomöostase (= Aufrechterhaltung des Blutglukosespiegels in einem beachtlich engen physiologischen Bereich) notwendig sind. Insbesondere wird seit langem versucht, die glukosestimulierte Insulinsekretion aus den Langerhans'schen Inseln in der Bauchspeicheldrüse (= dem Pankreas) nachzubilden; die ersten Geräte zur Nachahmung dieser Funktion wurden in den 1970er Jahren entwickelt. Dazu werden Prinzipien aus Technik, Informationstechnologie, Chemie und Biologie angewendet. Nach vielen Jahrzehnten mit regelmäßigem Ankündigen, dass eine solche „technische Heilung“ des Diabetes in wenigen Jahren möglich sei, wird dieser Traum vieler Patienten nun langsam und schrittweise wahr; dabei lag die wesentliche Ursache für die lange Wartezeit in der „Nichtverfügbarkeit“ von ausreichend exakt messenden Glukosesensoren. Andere Gründe dafür, dass die Entwicklung von AID-Systemen so lange gedauert hat, sind eine Reihe von weiteren Faktoren: So ist die Nachahmung biologischer Prozesse nicht trivial, diese Prozesse sind in der Regel komplex und nichtlinear. Die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase ist ein wesentlicher Bestandteil des menschlichen Stoffwechsels und die Dynamik der Glukosehomöostase ist sowohl auf zellulärer als auch auf systemischer Ebene komplex.

Die aktuellen Systeme zur Automatisierten Insulin-Dosierung (AID) erlauben dabei noch keine vollständige Abdeckung des Insulinbedarfs von Patienten mit Diabetes, sondern sie decken den nahrungsunabhängigen Insulinbedarf während der Nacht und zwischen den Mahlzeiten ab (Hybrid-AID-Systeme). Die Abdeckung des Insulinbedarfs zu den Mahlzeiten bedarf immer noch des Eingriffs des Patienten. Wenn AID-Systeme zukünftig auch die Mahlzeiten abdecken können (= Full-AID-System; solche Systeme sind in der klinischen Entwicklung weit vorangeschritten), muss der Patient umfassend geschult sein, dass er das System beherrschen kann, vergleichbar mit einem Piloten, der ein Flugzeug auch ohne Autopilot fliegen können muss.

Ziel dieser Zusammenstellung ist es, einen Überblick über die Grundlagen, Terminologie, Entwicklungsstand und verschiedene andere Aspekte von AID-Systemen zu geben. Dabei wird auf das Zitieren der einschlägigen Literatur verzichtet, auch weil dies einer raschen Weiterentwicklung unterliegt. Durch die Strukturierung des Textes soll der Leser die Möglichkeit haben, die für ihn relevanten Abschnitte rasch erkennen zu können.

Wichtige Aussage ist, dass die aktuell verfügbaren AID-Systeme keinen wirklichen Ersatz für eine funktionsfähige Bauchspeicheldrüse darstellen! Ein engagierter Patient kann mit AID-Systemen eine wesentliche Verbesserung seiner Glukosekontrolle erreichen, aber keine „Heilung“ seines Diabetes.

### **Biologie der Glukosehomöostase**

Bei einem gesunden Menschen wird die Glukosehomöostase durch ein hochentwickeltes Netzwerk bewirkt, das auf einer ganzen Reihe von verschiedenen Signalmolekülen und Signalwegen basiert. Neben dem zentralen Nervensystem sind Hormone und Neuropeptide aus dem Gehirn, die Bauchspeicheldrüse, die Leber, der Darm, das Fettgewebe und das Muskelgewebe beteiligt. Das Wissen über die komplexen physiologischen Mechanismen wird immer noch ständig erweitert.

Eine Schlüsselrolle innerhalb dieses Netzwerks nimmt das Pankreas (= die Bauchspeicheldrüse) ein; dies ist ein komplexes Organ mit exokrinen und endokrinen Bestandteilen. Die exokrinen Bestandteile sind wichtig für die Verdauung von Nahrungsstoffen, die endokrinen Bestandteile stellen spezielle Zellkomplexe dar, die Hormone absondern. Diese Eiweißmoleküle haben eine zentrale Rolle bei der Blutglukoseregulation. Die endokrinen Zellen werden nach ihrem Entdecker als Langerhans'sche Inseln bezeichnet und machen nur 1-2% des Pankreas aus. Von den endokrinen Hormonen sind das Insulin und dessen Gegenspieler (= Antagonist), das Glucagon, wichtig für die Glukosehomöostase. Die Ausschüttung von Insulin aus den Betazellen (einem Teil der Langerhans'schen Inseln) wird durch die Glukosekonzentration in dem Blut gesteuert, welches durch die Langerhans'schen Inseln fließt. Diese Kopplung der Insulinsekretion an die Glukosekonzentration wird durch eine Vielzahl von Modulatoren beeinflusst, diese verstärken oder hemmen die Insulinsekretion. Die Insulinsekretion zwischen den Mahlzeiten und während der Nacht ist niedrig, nach Mahlzeiten steigt sie um ein Vielfaches an. Dies ist notwendig, damit die im Darm ins Blut absorbierte Glukose in bestimmte Körperzellen aufgenommen werden kann. Insulin stellt eine Art Signal für die Glukoseaufnahme dar, d.h. die Aufnahme der resorbierten Glukose in z.B. Muskelzellen, Fettzellen wird dadurch vermittelt, in den Zellen wird die Glukose dann weiterverarbeitet und gespeichert.

### **Diabetes und Insulintherapie**

Störungen der Insulinsekretion durch eine Autoimmunerkrankung führen zum Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM); Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) (>90% aller Patienten mit Diabetes) weisen eine Kombination aus gestörter Insulinwirkung an den insulin sensitiven Geweben im Körper (z.B. der Muskulatur) und unzureichender Beta-

Zellfunktion auf. Patienten mit T1DM haben einen absoluten Insulinmangel, daher ist es zwingend notwendig, das Insulin durch subkutane Zufuhr zu ersetzen. Dies gilt auch für eine Subgruppe von Patienten mit T2DM, die im Verlaufe ihrer Erkrankung ebenfalls auf Insulin angewiesen sind. Durch geeignete Zufuhr der richtigen Menge an Insulin im Verhältnis zur Aufnahme von Kohlenhydraten mit den Nahrungsmitteln wird die Glukosekonzentration im Blut mehr oder weniger gut in einem akzeptablen Bereich (70-180 mg/dl; 3,9 -10,0 mmol/l) gehalten. Das Insulin wird durch mehrfache tägliche Injektionen (MDI) oder (quasi-kontinuierlich-)kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) mit Insulinpumpen zugeführt. Dabei ist die Güte der Glukosekontrolle, die durch diese Formen der exogenen Insulinzufuhr erreicht wird, nicht so gut, wie dies der menschliche Körper durch die endogene Insulinsekretion erreicht, was neben der Abgabe in den großen Kreislauf anstatt in die Pfortader der Leber daran liegt, dass die Aufnahme (= Absorption) des Insulins aus dem Insulindepot unter der Haut ins Blut deutlich verschieden verläuft im Vergleich zur Abgabe des Insulins aus den Beta-Zellen in den Blutstrom. Diese zeitliche Verschiebung führt zu einer schlechteren Regulation der Glukosekonzentration im Körper der Patienten und führt dazu, dass diese entweder zu niedrig sind (= Risiko von Unterzuckerungen / Hypoglykämien) oder zu hoch (= Risiko von Überzuckerungen / Hyperglykämien). Neben den Risiken, die mit diesen akuten Ereignissen verbunden sind (z.B. Bewusstlosigkeit bei schweren Hypoglykämien), steigt das Risiko von diabetesassoziierten Folgeerkrankungen an, wenn die Güte der Glukosekontrolle langfristig deutlich schlechter ist als bei stoffwechselgesunden Menschen.

Patienten mit Diabetes stehen somit vor einem lebenslangen Optimierungsproblem, um eine strenge glykämische Kontrolle aufrechtzuerhalten und Hyperglykämie zu reduzieren, ohne ihr Risiko für Hypoglykämie zu erhöhen. Der Blutglukosespiegel ist sowohl das messbare Ergebnis dieser Optimierung als auch das wichtigste Rückmeldesignal an den Patienten bei der Kontrolle seines Diabetes.

### **Terminologie**

Ein erhebliches Problem bei AID-Systemen ist, dass eine Reihe von verschiedenen Begrifflichkeiten in diesem Kontext verwendet werden; die ungenaue Verwendung von verschiedenen Begriffen (sei es aus Unkenntnis oder aus Marketinggründen) führt zu einer gewissen Konfusion. So suggeriert eben der Begriff „künstliche Bauchspeicheldrüse“ einen vollständigen Pankreasersatz, wobei hier die exokrinen Anteile nicht von Belang sind, der größte Teil der Funktionen des Pankreas wird nicht nachgeahmt, der Fokus liegt auf dem endokrinen Anteil, d.h. der Sekretion von Insulin und Glucagon in Relation zur vorherrschenden Glukosekonzentration.

AID-Systeme unterscheiden sich von sensorunterstützten Pumpen (Sensor-Augmented Pumps, SAP) dadurch, dass bei SAP entweder die CGM-Messwerte nur angezeigt werden oder dass eine Unterbrechung der Insulininfusionsrate nur erfolgt, wenn die Gefahr einer Hypoglykämie besteht (prädiktives Hypoglykämie-Management). Eine subtilere Steuerung der Insulininfusion erfolgt erst bei einem AID-System.

Verschiedene andere Begriffe, die in diesem Zusammenhang verwendet werden, sind:

- Closed-Loop-System,
- bionisches Pankreas,
- geschlossenes Insulinverabreichungssystem,
- automatisierte basale Insulindosierung (ABID)
- hybrides geschlossenes Insulinverabreichungssystem,
- geschlossene Regelung des Glukosespiegels,
- hybrides geschlossenes System „zu Hause“,
- automatisierte Insulinverabreichungssysteme (AID) und
- ambulante Pankreasgeräte.

In diesem Manuskript wird der Begriff „**Automatisierte Insulin-Dosierung** (AID) verwendet, nicht nur weil die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) ihn in diesem Zusammenhang verwendet, sondern weil er die Gegebenheiten in einem Begriff geeignet beschreibt. Ein Konsens über die Terminologie des im Zusammenhang mit AID-Systemen verwendeten Vokabulars ist deshalb wichtig, damit nicht von verschiedenen Vorstellungen und Zielen ausgegangen wird. Auch solch eine Stellungnahme stellt daher ein Versuch dar, zu einer Harmonisierung und Klärung bei der Terminologie zu kommen. Hier wird auch der Wunsch an die Hersteller formuliert, sich bei den jeweiligen Produkten und der zugehörigen Werbung an diese Terminologie zu halten, insbesondere auch, um bei den Patienten nicht falsche oder zu hohe Erwartungen zu wecken. AID-Systeme werden heute schon und in naher Zukunft noch viel mehr eine wichtige neue Option für eine wesentlich verbesserte Diabetestherapie darstellen. Aber es gilt, die verschiedenen AID-Systeme deutlich voneinander abzugrenzen, um keine überhöhten Erwartungshaltungen zu generieren. Eine wirkliche „Heilung“ des Diabetes in jeder Hinsicht wird es in absehbarer Zeit durch solche Ansätze nicht geben, eine wesentliche Verbesserung und substantielle Erleichterung im Alltag schon!

Um Missverständnisse aller an der Verfügbarkeit und dem Einsatz von AID-Systemen interessierten Gruppierungen zu vermeiden, ist es wichtig, dass Regulierungsbehörden, akademische Gruppen und Hersteller eine einheitliche Terminologie verwenden.

## **Algorithmen zur Steuerung der Insulinzufuhr**

Das Verständnis sowohl der physiologischen als auch der pathophysiologischen Vorgänge bei Diabetes ermöglichen eine Beschreibung der Glukosehomöostase durch mathematische Gleichungen. Auf Basis mathematischer Modelle können dann im Computer Simulationen dazu durchgeführt werden, wieviel Insulin als Reaktion auf einen Anstieg in den gemessenen Glukosekonzentrationen zugeführt werden sollte. Dabei erfolgt die Steuerung der Insulinabgabe primär auf der Grundlage der gemessenen Glukosewerte. Andere vielfältige Faktoren haben jedoch auch einen modulierenden Einfluss auf den Glukosewert als Stellgröße. Die Möglichkeit, verschiedenste Faktoren, Belastungssituationen und Patiententypen ohne jedes Risiko simulieren zu können (in-silico-Simulationen), ist sehr hilfreich und wird auch von den Zulassungsbehörden akzeptiert. So können die Wirkungen verschiedener Insuline, die unterschiedlich schnell ins Blut aufgenommen werden, ausgetestet werden, ohne dass reale Patienten einem Risiko ausgesetzt werden. Es gibt eine Reihe von verschiedenen mathematischen Ansätzen (= Algorithmen) zur Berechnung der optimalen Insulindosis unter Berücksichtigung all der Faktoren, die in diesem Zusammenhang eine Bedeutung haben, z.B. das Ausmaß der körperlichen Bewegung, wann war die letzte Mahlzeit, wie hoch ist der aktuelle Glukosewert etc. Die Algorithmen werden als Software-Code im Computer implementiert (die Software steckt entweder in dem CGM-System oder in der Insulinpumpe, einem eigenen Handheld-Gerät oder einem Smartphone), nach erfolgter Berechnung steuert das Computerprogramm die Insulinpumpe an und initiiert die Insulininfusion. Im Prinzip soll genauso viel Insulin infundiert werden durch die Insulinpumpe, dass die Glukosekonzentration mehr oder weniger konstant bleibt. Wenn die Algorithmen die „richtige“ Insulindosis berechnen, wird dies durch ein vergleichsweise konstantes Glukoseprofil sichtbar, bei dem die Schwankungen in der Glukosekonzentration geringer sind als bei der konventionellen Insulintherapie mit subkutaner Insulinapplikation mit Pen oder Insulinpumpe. Dies macht sich in signifikanten Verbesserungen bei einigen Parametern bemerkbar, die aus dem Glukoseprofil berechnet werden können

Die Algorithmen sind recht komplexe Programme, die eine Vielzahl von Signalverarbeitungsschritten, Steuerungsstrategien, Berechnungsschritten, Verifikationen und Sicherheitschecks beinhalten. Dadurch soll sichergestellt werden, dass die Systeme nicht irrtümlich zu viel Insulin applizieren, was mit dem Risiko von Hypoglykämien assoziiert ist.

Von den diversen möglichen Algorithmen werden vier am häufigsten verwendet:

1. Proportional-integral-derivative (PID)-Algorithmen: Basierend auf dem Glukosemesswert wird die Insulininfusionsrate entsprechend der Differenz des gemessenen Wertes vom Glukose-Sollwert berechnet, wobei die Berechnung durch proportionale, integrale und derivative Anteile beeinflusst wird;

2. Model-Predictive Control-(MPC)-Algorithmen: Die Vorhersage zukünftiger Glukosewerte basiert auf Trends in der aktuellen Vergangenheit bei den gemessenen Glukosewerten und führt zur entsprechenden Anpassung der Insulininfusionsrate;
3. Fuzzy-Logik-Algorithmen: Hierbei wird das Know-how des Klinikers in Form von Algorithmen genutzt, um aus dem CGM-Messwert die geeignete Insulininfusionsrate zu berechnen. Dabei ist die Fuzzy-Logik eine „unscharfe“ Logik, d.h. die Parameter werden laufend angepasst an die Situation. Man hat ein Glukoseverlaufsmuster, man kennt die Gleichungen, man iteriert die Parameter, bis das gerade auftretende Muster beschrieben ist.
4. „Bi-Hormonale Algorithmen“: Hierbei wird die Infusionsrate von Insulin oder von Glucagon berechnet, diese Gegenspieler werden auch in den Langerhans'schen Inseln so sezerniert, dass die Glukosekonzentration weder zu weit ansteigt noch zu weit absinkt.

Welcher dieser Algorithmen sich auf Dauer durchsetzen wird, ist noch nicht absehbar; es gibt von jedem der vier „Hauptalgorithmen“ diverse Varianten und es gibt Mischformen. Die Abdeckung des basalen Insulinbedarfs ist dabei vergleichsweise einfach und ist mit unterschiedlichen Algorithmen recht gut möglich, komplizierter wird es bei der Abdeckung des prandialen Insulinbedarfs: Während der basale Insulinbedarf vieler Patienten in der Größenordnung von ca. 1 Einheit Insulin pro Stunde liegt, kann der Bedarf bei einer Mahlzeit bei 10 bis 30 Einheiten liegen, die in möglichst kurzer Zeit appliziert werden sollen. Insgesamt betrachtet, ist die Entwicklung von Algorithmen sehr im Fluss und es wird ständig über neue Ansätze berichtet. Gleichzeitig gilt es, sich bei der Entwicklung eines AID-Systems zu einem Zeitpunkt auf einen bestimmten Algorithmus festzulegen, da dieser auch ein Teil des Medizinproduktes ist, das zur Zulassung gelangt. Patienten, die sich ihre AID-Systeme, selbst bauen, (s.u.), können dagegen permanent den Algorithmus modifizieren und optimieren.

Bei den meisten AID-Ansätzen werden „Mikro-Boli“ von Insulin infundiert, d.h. die Systeme berechnen, dass zu einem gegebenen Zeitpunkt eine ermittelte Insulindosis notwendig ist, um ein optimales Glukosemanagement zu erreichen. Diese Dosis wird von der Pumpe infundiert unter Berücksichtigung, wieviel Insulin in der Zeit vorher appliziert wurde und was möglicherweise noch an Restwirkung vorhanden ist, was wiederum zu einem zu starken Absinken der Glukosekonzentration führend würde.

Die „Technik“ kann nur auf Veränderungen in den Glukosewerten reagieren, d.h. im Prinzip kann jeder Glukoseanstieg durch eine Mahlzeit bedingt sein. Damit das System zu einem geeigneten Zeitpunkt eine ausreichende Insulinmenge zuführt, ist ein entsprechender Hinweis des Nutzers an das System notwendig. Wenn das System zu viel Insulin appliziert, besteht das Risiko von Hypoglykämien! Im Prinzip läuft das System hinterher: Wenn

ausschließlich Insulin subkutan infundiert wird, kann die Wirkung des Insulins nicht mehr „gebremst“ werden. Bei AID-Systemen, die zusätzlich auch Glucagon appliziert wird (s. Dual-Hormone-Ansätze), gibt es diese Option, was eine relevante Sicherheitsoption darstellt. Wenn das Insulin an anderen Stellen infundiert würde, wo es rascher ins Blut absorbiert wird, z.B. in die Bauchhöhle, wäre die Steuerung des Glukoseverlaufes einfacherer und sicherer. Wenn in Zukunft die Daten von einer Vielzahl von AID-Nutzern öffentlich verfügbar sind (durch Datenspende der Nutzer), könnte eine Verbesserung der Algorithmen durch Einsatz von Künstlicher Intelligenz / Big-Data-Analyse erreicht werden. Algorithmen der nächsten Generation werde vermutlich individualisiert bzw. personalisiert sein: Wie der individuelle Patient auf Nahrungsmittel, Insulin, körperliche Bewegung etc. reagiert, wird von dem Algorithmus berücksichtigt.

### **Konzepte von AID-Systemen**

Ein AID-System ist ein Medizinprodukt, das aus der Kombination eines rtCGM-Systems mit einer tragbaren Insulinpumpe besteht. Beide Systeme werden durch einen Algorithmus gesteuert, der auf einem Mini-Computer (heute meistens ein Smartphone oder die Insulinpumpe) implementiert ist. Dieses geschlossene System infundiert automatisch Insulin zur Kontrolle der Glukosekonzentration, es ahmt somit die physiologischen Mechanismen der Glukosehomöostase (d.h. der Glukose-stimulierten Insulinsekretion bei stoffwechselgesunden Menschen) nach. Solch ein System befreit Patienten mit Diabetes von der permanenten Verpflichtung, auf die Güte der Glukosekontrolle zu achten und sie haben in einem gewissen Sinne eine Entlastung von ihrer Erkrankung. Der permanente Zwang zum Selbstmanagement ist eine erhebliche psychische Belastung der Patienten (und ihrer Angehörigen), die Angst vor schweren Hypoglykämien auch, sind sie doch in vielen Fällen mit Notarzteinsätzen und Krankenhauseinweisungen verknüpft. Die permanente Euglykämie – gepaart mit einem wesentlich reduzierten Risiko von Unter- oder Überzuckerungen – ist dabei nicht nur für die Patienten positiv, sie reduziert auch das Risiko von akuten Komplikationen und diabetesassoziierten Folgeerkrankungen, denn die Therapie der Folgeerkrankungen ist ein wesentlicher Kostenfaktor bei der Diabetestherapie. Dazu kommt die Reduzierung des Leidens der Patienten, die mit diesen verbunden sind (Erblindung, Dialyse-Pflichtigkeit und Schmerzen). Bei einer optimalen Funktion der AID-System muss der Patient sich auch weniger täglich mit seiner Krankheit beschäftigen, abgesehen von dem Aufwand für die Aufrechterhaltung der Funktion der Technik: Batteriewechsel, Wechsel des Insulininfusionssystems, Legen von neuen Glukosesensoren, Datenhandhabung etc. Es gibt nicht nur ein Konzept für die automatisierte Insulindosierung, sondern eigentlich eine ganze Reihe von verschiedenen Ansätzen. Diese unterscheiden sich recht deutlich in dem angestrebten Ziel, ihren Eigenschaften, im Aussehen und den verwendeten Komponenten.

Eine amerikanische Patientenorganisation (die Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)) hat vor einigen Jahren ein bekanntes sechsstufiges Entwicklungskonzept (getrennt nach unterschiedlichem Automatisierungsgrad) vorgestellt, wovon erfreulich viele Stufen nun konkret verfügbar sind:

1. Bei der ersten Generation von Systemen wird die Insulinzufuhr basierend auf Messdaten eines rtCGM-Systems automatisch reduziert, wenn die Glukosewerte auf einen vorgegebenen Wert absinken oder abzusinken drohen, zur Vermeidung von hypoglykämischen Glukosewerten. Solche Systeme (z.B. die 640G oder die Veo von Medtronic) sind eine Variante der Sensor-Augmented-Pump (SAP) und seit einer Reihe von Jahren erfolgreich im Einsatz, d.h. die Patienten weisen eine deutlich verbesserte Glukosekontrolle auf, mit niedrigeren HbA1c-Werten ohne Zunahme von Hypoglykämien.
2. Bei (Hybrid)- AID-Systemen der zweiten Generation wird die Insulinzufuhr zur Sicherung des nahrungsunabhängigen, basalen Insulinbedarfs automatisch reguliert. Für die Insulinabdeckung der Mahlzeiten muss der Nutzer den Bolus selbst abrufen, der auf Basis der eingegebenen Kohlenhydratmenge vorgeschlagen wird. Solche Systeme sind seit kurzem auch in Europa auf dem Markt. Wichtig dabei ist, dass – wie erwähnt – weder die 670G von Medtronic noch die DBGL1 von Diabeloop vollständige AID-Systeme sind, sondern Hybrid-AID-Systeme, sie stellen aber wichtige Zwischenschritte auf dem Weg zu Full-AID-Systemen dar!

Bei der 670G wird die adaptive basale Insulininfusion durch die Glukosewerte des Sensors gesteuert unter Berücksichtigung des Sollwertes von 120 mg/dl. Dann läuft die 670G im Auto-Modus (im manuellen Modus arbeitet die 670G wie die 640G).

3. Bei vollständig geschlossenen AID-Systemen erfolgt auch die Abdeckung des prandialen Insulinbedarfs vollautomatisch, es wird allerdings nur Insulin infundiert. Es bleibt abzuwarten ob diese Systeme völlig ohne Informationen auf den Mahlzeitenbeginn, der Zusammensetzung der Mahlzeit (je nach Fettgehalt kann die blutglukosesteigernde Wirkung sehr unterschiedlich sein) und den Kohlenhydratgehalt der Mahlzeit auskommen können. Es gibt Hinweise darauf, dass eine recht grobe Angabe zur Mahlzeitengröße in vielen Fällen reicht. In Zukunft können selbstlernende AID-Systeme mit Hilfe von Künstlicher Intelligenz vermutlich die glykämischen Reaktionen des jeweiligen Nutzers bei verschiedenen Nahrungsmitteln durch Analyse der CGM-Profile in die Berechnung der Insulindosis einbeziehen (= weiterentwickelte Boluskalkulatoren).

AID-Systeme, die auch den Insulinbedarf bei Mahlzeiten abdecken, sind in dem Entwicklungsprozess zu Medizinprodukten weit fortgeschritten und werden vermutlich in den nächsten Jahren verfügbar werden.

4. Bei den AID-Systemen der dritten Generation (die aber bereits in der Entwicklung sind) wird neben Insulin auch dessen Gegenspieler, das Glucagon bei Bedarf automatisch infundiert. Diese bihormonellen (Insulin u. Glucagon) Systeme (es wird auch die Option der Infusion eines dritten Pankreas-Hormons (Amylin) diskutiert), stellen die höchsten Anforderungen bei der klinischen Entwicklung und dem „Zulassungsprozess“, insbesondere weil wässrige Glucagon-Formulierungen nicht stabil sind, sie müssen täglich erneuert werden, was auch einen Kostenfaktor darstellt, genau wie der zusätzliche Infusionsset und die komplexeren Pumpen. Es sind eine Reihe von Glucagon-Formulierungen in der Entwicklung (aber noch nicht zugelassen!), die stabiler sind und schon mit AID-Systemen erfolgreich getestet wurden. Bei den AID-Systemen bei den zwei Hormone infundiert werden die aktuell in der klinischen Entwicklung sind, wird nur der Bedarf während der Nacht und zwischen den Mahlzeiten abgedeckt, nicht auch der von Mahlzeiten. Dies wird erst bei zukünftigen Entwicklungsstufen der Fall sein.

Die JDRF, als weltweit größter gemeinnütziger Geldgeber für Forschung im Bereich T1DM, unterstützt die Entwicklung von AID-Systemen auf verschiedenen Ebenen, sei es durch konkrete Forschungsförderung, auf politischer Ebene und durch Kommunikation mit Gesundheits- und Zulassungsbehörden.

Vermutlich wird auch das beste AID-System nicht wirklich die physiologische Situation ersetzen können, insbesondere bedingt durch die verzögerter Insulinabsorption bei der subkutanen Insulinzufuhr im Vergleich zur endogenen Insulinsekretion, bei das Hormon direkt in das Blut ausgeschüttet und zur Leber transportiert wird, wirkt das Insulin immer ein wenig zu spät. Dabei hängt die Güte der Glukosekontrolle, die mit AID-Systemen erreicht wird, auch von den körperlichen Belastungen ab: Ein Marathonlauf oder ein langer Marsch, oder KH-reiche Mahlzeiten mit zuckerhaltigen Getränken bringen das System auch bei stoffwechselgesunden Menschen an den Anschlag. Anekdotische Erfahrungen von Patienten, die Do-it-yourself (DIY) AID-Systeme mit teilweise auch automatischer Abdeckung des prandialen Insulinbedarfs nutzen, zeigen eine beachtliche gute Glukosekontrolle auch nach Mahlzeiten (s.u.).

Eine Möglichkeit, die Glukosekontrolle durch AID-Systeme weiter zu verbessern, ist es weitere Informationen mit zu berücksichtigen. So liefern Smartphones beispielsweise auch Daten zum Bewegungsmuster seines Nutzers. Durch Wearables können weitere biometrische und physiologische Parameter gemessen werden (wie z.B. die Herzfrequenz, die Atmungsfrequenz, die Hautfeuchtigkeit, die Hauttemperatur), solche multivariablen oder adaptiven Systeme können bei den Algorithmen in AID-Systemen berücksichtigt werden.

## Komponenten von AID-Systemen

Ein elektromechanisches AID-System stellt ein geschlossenes Arzneimittelabgabesystem dar, welches aus

1. einem rtCGM-System,
2. einer Pumpe zur subkutanen Infusion von Insulin (und Glucagon, s.u.),
3. einem „Mini-Computer“ mit entsprechender Benutzeroberfläche und Feedback-Mechanismen (z.B. Alarmer, Indikatoren, andere Meldungen an Benutzer) sowie
4. einem darin implementierten Steuerungsalgorithmus besteht.

Hinzu kommt die Notwendigkeit einer stabilen Kommunikation dieser Komponenten untereinander und einiges an weiterem Zubehör, wie Ersatz-Glukosesensoren für die CGM-Systeme (diese müssen spätestens alle 10 bis 14 Tage gewechselt werden), Infusionssets für die Insulinpumpen, Insulin, Batterien, Blutglukosemesssysteme (inklusive Teststreifen) für die Kalibrationsmessungen der CGM-Systeme sowie bei Bedarf (z.B. bei Hypoglykämie-Symptomatik), Ladekabel, Software zum Datendownload auf einen Computer, sowie Software zur Datenanalyse. Für Notfälle sollten Patienten (und deren Angehörige) auch eine Glucagon-Spritze greifbar haben. Die Nutzung von Smartphones durch integrierte AID-Apps hat den Vorteil, dass die Patienten diese „Mini-Computer“ sowieso mit sich führen, die permanente Weiterentwicklung dieser Geräte, das Risiko von Viren, Problemen bei Software-Updates, Cybersecurity etc. macht vor dem Hintergrund des Bedarfs eines erheblichen Teils der Rechnerkapazitäten der Smartphones für die AID-Funktion (= schnelle Batterieerfüllung), diese Komponente kritisch. In diesem Sinne ist die Nutzung von dedizierten Geräten sicherer und es ist einfacher dafür eine Zulassung durch die regulatorischen Behörden zu bekommen.

Für die Kommunikation der Komponenten untereinander ist eine drahtlose Kommunikation am elegantesten. Dabei ist diese mit einem nicht unerheblichen Energieverbrauch verbunden und es kommt im Alltag immer wieder zu Störungen. Für die Kommunikation stehen verschiedene Technologien zur Verfügung: Drahtlose Hochfrequenztechnik, wie IEEE 802.11, Bluetooth oder Zigbee.

Die Interaktion der Nutzer mit dem AID-System sollte möglichst benutzerfreundlich erfolgen; eine eigenständige Nutzerforschung (die läuft unter der Abkürzung „UX“) soll dazu beitragen, dass die Bedienung möglichst intuitiv und einfach ist, was dazu beiträgt, die Akzeptanz solcher Systeme bei Patienten zu erhöhen. Außerdem hilft es Klinikern, die bei der Nutzung anfallenden Daten und Informationen besser analysieren und interpretieren zu können. Das Ausmaß der notwendigen Interaktion unterscheidet sich bei den verschiedenen AID-Systemen voneinander, in Zukunft sollte bei vollautomatisch funktionierenden Systemen die

Menge an zusätzlichen Informationen, die der Nutzer eingeben muss, so knapp wie möglich sein.

Bei den meisten AID-Systemen wird eine konventionelle Insulinpumpe mit einem sichtbaren Insulininfusionsset (IIS) genutzt. Der Vorteil der meist kleineren Patch-Pumps (PP) ist, dass dies kleiner und leichter sind, auf die Haut aufgeklebt werden und kein sichtbares IIS aufweisen, also deutlich diskreter und benutzerfreundlicher sind. Solche PP sehen weniger nach Medizinprodukten aus und sind möglicherweise auch kostengünstiger. Dabei gibt es bisher nur relativ wenige PP auf dem Markt in Deutschland und es gilt abzuwarten, wann sich dies ändert und ob diese durch Verwendung von höherkonzentriertem Insulin länger verwendet werden können und nicht alle paar Tage gewechselt werden müssen. Dabei ist es notwendig, dass die PP kleine Insulindosen mit einer ausreichenden Güte infundieren können; bei einem in Deutschland verfügbaren PP (der Omnipod von Insulet) ist dies bei niedrigen Infusionsraten nicht der Fall. Eine neue Variante dieser PP basiert auf dem gleichen Pumpmechanismus, weist aber wesentlich verbesserte Kommunikationseigenschaften auf, die für die Integration dieser PP in ein AID-System wichtig sind. Der Hersteller dieser PP hat ein eigenes AID-System schon weit in der klinischen Entwicklung vorangetrieben.

Insgesamt führt dieser Regelkreis dazu, dass automatisiert und kontrolliert die Menge an Hormonen zugeführt wird, die zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase notwendig sind. In der Praxis müssen Patienten sich in mehr oder weniger regelmäßigen Abständen um ihr AID-System kümmern und die Glukosesensoren der CGM-Systeme und Infusionssets bei den Pumpen zu wechseln oder die Batterie des Smartphones aufzuladen. Dazu kommen Alarme und Hinweise der verschiedenen Komponenten. Es gilt ,auf diese rasch und geeignet zu reagieren, was bedeutet, dass der Nutzer verstehen muss, warum das System welchen Hinweis gibt und wie dieser zu interpretieren ist – etwas, mit dem sich manche Patienten schwer tun oder keine Bereitschaft dazu zeigen (s.o. bei den praktischen Erfahrungen mit der 670G). Die Nutzung eines AID-Systems bedeutet nicht, dass der Patient von seiner Diabetes-Therapie vollständig entlastet ist, eher ist das Gegenteil der Fall.

Die Insulinzufuhr erfolgt bei den meisten AID-Systemen in Form von „Mikro-Boli“. Die AID-Systeme berechnen auf Grund der aktuellen Informationen eine gewisse (kleine) Insulindosis, diese wird von der Pumpe unmittelbar abgegeben. Die Insulinzufuhr erfolgt also nicht konstant, sondern kann je nach Bedarf erheblich unterschiedlich hoch sein. Nach körperlicher Aktivität, welche zu einer Steigerung der Insulinsensitivität führt, kann diese runtergehen, während sie bei Erkrankungen (wie einer Erkältung mit Fieber) deutlich hochgeht, da die Insulinsensitivität abnimmt. Bei der 670G wird die wechselnde Insulinsensitivität so berücksichtigt, dass diese die Sensitivität täglich anhand der

Infusionswerte der letzten 6 Tage bestimmt. Die Toleranz des Algorithmus regelt diese Unterschiede.

### **Warum hat die Entwicklung von AID-Systemen so lange gedauert?**

Einer der Gründe für die lange Entwicklungsdauer von AID-Systemen liegt an den notwendigen Komponenten, die nicht in ausreichender Form und Güte zur Verfügung standen. Die verfügbaren CGM-Systeme der ersten Generation, die Ende der 90er verfügbar waren, zeigten sich als zu unzuverlässig für diesen Einsatzzweck. Es sind jedoch nicht nur die Fortschritte beim kontinuierlichen Glukosemonitoring in Echtzeit (rtCGM), auch die Verkleinerung und Perfektionierung der Insulinpumpen in den letzten Jahren und insbesondere die Fortschritte bei der begleitenden Technologie haben dabei eine große Rolle gespielt: Die Verfügbarkeit leistungsfähiger Computer in Handgröße (= Smartphones) und ausdauernde Batterie-Kapazitäten waren für die Entwicklung einer tragbaren "künstlichen Bauchspeicheldrüse" (= Artificial Pancreas) essentiell. Da auf allen diesen Gebieten mit weiteren Entwicklungen und signifikanten Verbesserungen zu rechnen ist, werden sich die AID-Systeme in den nächsten Jahren wesentlich weiterentwickeln, was der Sicherheit und Effizienz der Systeme zu Gute kommen wird.

Ein weiterhin bestehendes Problem ist der verzögerte Wirkungseintritt und die lange Wirkdauer des applizierten Insulins. Es werden zwar üblicherweise raschwirkende Insulinanaloga infundiert, die Wirkung des Insulins dauert aber nach wie vor zu lange an und ist für eine optimale vollautomatische Regelung semi-optimal. Auch kann sich die Wirkung von nacheinander infundiertem Insulinboli aufsummieren und dadurch ausgeprägter sein als intendiert. Die Entwicklung von noch ultraschnellwirkenden Insulinanaloga ist deshalb ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung.

Bedingt durch die fortschreitende Digitalisierung unserer Welt lassen sich die Daten von AID-Systemen direkt in eine Cloud senden, um dort weiter verarbeitet und zurück an das AID-System zurückgesendet zu werden, auch wenn letzteres aus regulatorischen Gründen schwierig ist. Die für die Insulininfusionsraten notwendigen Berechnungen können also entweder lokal im Smartphone erfolgen oder über die Cloud in einem Zentralrechner. Beide Ansätze weisen Vor- und Nachteile auf, vermutlich ist die parallele Nutzung beider Optionen sinnvoll. Wenn die Daten eines Patienten bereits in der Cloud vorliegen, entfällt die Notwendigkeit, diese bei seiner nächsten Arztvisite auf sein AID-System herunterzuladen, während der Visite kann der Fokus auf dem Gespräch mit dem Diabetologen liegen und nicht auf technischen Abläufen sowie der Datenauswertung und eine Visite kann effizienter ablaufen.

## **Verfügbare AID-Systeme und welche werden kommen**

Aktuell sind eine Reihe von weiteren AID-Systemen in der klinischen Entwicklung, teilweise weit fortgeschritten, auch wenn sie bisher keine CE-Markierung haben und deshalb nicht auf den europäischen Markt gebracht werden dürfen (Tabelle 1). Fast immer handelt es sich um Hybrid-AID-Systeme. Die Vielzahl der Entwicklungen reflektiert, dass viel Geld, vornehmlich in den USA, aber auch in anderen Ländern, in die Entwicklung von AID-Systemen investiert wird. Das würden Investoren und Hersteller von CGM-Systemen und / oder Insulinpumpen sicher nicht tun, wenn sie nicht an die Zukunft von AID-Systemen in großen Märkten glauben würden. Schon heute übersteigen die Umsätze von CGM-System die von Teststreifen von Blutglukosemessgeräten.

In den USA laufen aktuell eine Reihe von klinischen Studien mit AID-Systemen, auch Studien über einen längeren Zeitraum, die erheblich von den dortigen öffentlichen Forschungsstrukturen finanziell unterstützt werden. Diese Studien sind in einem öffentlich zugänglichen Verzeichnis für klinische Studie aufgelistet. Dabei wird nur ein Teil dieser Studien mit dem Produkt eines bestimmten Herstellers durchgeführt, andere verfolgen rein wissenschaftliche Fragestellungen. Kürzlich publizierte Metaanalysen von Studien mit AID-Systemen aus den letzten Jahren belegen, dass eine bessere Glukosekontrolle von Patienten mit T1DM erreicht wird als bei der sensorunterstützten Therapie mit Insulinpumpen (SAP), insbesondere gilt dies bei jüngeren Patienten.

Die verschiedenen AID-Systeme unterscheiden sich im Detail deutlich voneinander, auch aus Patentrechtlichen Gründen, was bedingt, dass die Eigenschaften jedes dieser Systeme erneut evaluiert werden muss für die Erlangung einer CE-Markierung. Wohl auch aus Sicherheitsgründen wird die Markteinführung von vollständig automatischen Systemen wohl noch einige Zeit dauern.

Einen interessanten anderen Ansatz verfolgt in den USA die zuständige Gesundheitsbehörde FDA: Sie hat ein CGM-System zugelassen, was als „interoperabel“ betrachtet wird, es kann deshalb als „iCGM-System“ bezeichnet werden. Dies bedeutet, dass die generierten Daten in einer Form bereitgestellt werden, die von Algorithmen ohne eine Hürde genutzt werden können. Im gleichen Sinne wurde in den USA eine Insulinpumpe als ACE-Pumpe zugelassen, die mit anderen Komponenten zusammengeschaltet werden kann. Wenn nun Algorithmen ebenfalls eine Zulassung bekommen (und weitere CGM-Systeme und Insulinpumpen), können sich Patienten in Zukunft ein AID-System nach ihren eigenen Vorstellungen und Wünschen aus einer Art Baukastensystem zusammenbauen. In diesem Zusammenhang treten allerdings rechtliche Fragen auf: Wer ist für das neu entstehende Gesamtmedizinprodukt haftbar, wer macht den Service für welche Komponente dieses Produktes etc.

Ein weiterer Grund warum die meisten AID-Systeme aus den USA kommen, ist vermutlich darin zu sehen, dass die dortige Behörde für solche Systeme (die FDA) schon vor einer Reihe von Jahren eine Leitlinie für die Entwicklung von AID-Systemen publiziert hat, in der auch Leistungs- und Sicherheitsstandards festgelegt sind. Die FDA fördert zudem die Kommunikation zwischen akademischen und industriellen Forschern, finanziert öffentliche Konferenzen zum Thema mit und findet Mittel und Wege, die Studien- und Zulassungszeit für AID-Systeme zu verkürzen (und nicht zu verlängern, wie dies in Deutschland der Fall ist). Die dadurch erreichte Klarheit bei den Anforderungen für eine Zulassung hat die klinische Entwicklung solcher Systeme in den USA deutlich gefördert. Dieser Prozess wurde in den USA auch durch die Lobby-Arbeit der JDRF massiv vorangetrieben. In Europa gibt es leider weder auf regulatorischer Seite noch von der Patientenseite her eine vergleichbare Aktivität. Die Kosten für die Entwicklung von AID-Systemen sowie deren Herstellung und das „In-den-Markt-bringen“, dazu die Bereitstellung der notwendigen Serviceleistungen etc. sind erheblich, daher sind die Preise, die die Hersteller verlangen müssen, ebenfalls erheblich. Es wird eine gesellschaftspolitische Diskussion geben müssen, ob die Solidargemeinschaft zur Deckung dieser Kosten bereit ist oder nicht, zumindest bei einem Teil der Patienten sind diese an der Entstehung ihrer Erkrankung beteiligt.

### **Was für ein AID-System hätten Patienten mit Diabetes gerne?**

Es ist der sehr verständliche Wunsch von Patienten, dass der Diabetes „irgendwie“ geheilt würde, d.h. Insulin nicht nur in ausreichender Menge immer zur Verfügung steht, sondern auch die Insulinwirkung an den insulinempfindlichen Geweben im Körper wie bei Stoffwechselgesunden Menschen ist. Mit Fokus auf der Insulinzufuhr gibt es eine Reihe von Ansätzen, mit denen dies versucht wird:

- Beim biotechnologischen Ansatz werden verkapselte Beta-Zellen in eine Matrix aus biotechnologisch hergestelltem Gewebe implantiert. Dabei können diese Zellen entweder im Reagenzglas hergestellt werden oder Tieren entnommen werden. Diese Zellen reagieren auf die Glukosekonzentration in der sie umgebenden Flüssigkeit (= wobei dies kein Blut ist) und setzen Insulin in annähernd richtiger Menge zum (nahezu) richtigen Zeitpunkt frei. Aktuell ist jedoch kein Ansatz bekannt, der in absehbarer Zeit als Produkt zur Verfügung steht. Dies gilt es vor diversen entsprechenden Ansätzen zu erfolgreichen Entwicklungen in den letzten Jahrzehnten zu sehen, die aber alle nicht wirklich erfolgreich waren und nach wie vor (auch in Deutschland) in der klinischen Forschung sind. Im gleichen Sinne gilt es, Transplantationen von Beta-Zellen (oder Langerhans'schen Inseln) zu sehen, die Gewinnung solcher insulinproduzierenden Zellen ist zwar möglich, z.B. durch biotechnologische Ansätze, aber dies bleibt auf absehbarer Zeit einzelnen Patienten vorbehalten und erreicht keine größere

Verbreitung. Es gibt weiterhin experimentelle Ansätze, um eine Regeneration von Beta-Zellen bei Patienten mit Diabetes zu erreichen. Sie sind attraktiv, weil sie eine tatsächliche langfristige Heilung bedeuten würden, bislang jedoch gibt es eine Reihe von Hürden bei der erfolgreichen Umsetzung.

- Bei den verschiedenen Ansätzen, ein Smart-Insulin zu entwickeln sieht es ähnlich aus; Die Idee ist, ein Insulindepot in den menschlichen Körper einzubringen, wo das Insulin in Abhängigkeit von der vorherrschenden Glukosekonzentration nach Bedarf kontrolliert freigegeben wird. Auch hierbei gibt es immer wieder beeindruckende Berichte, die große Hoffnungen wecken, Produktreife hat bislang kein Ansatz erreicht.

### **Nachteile von AID-Systemen**

Bei dem hier präsentierten technischen Ansatz ist die Umsetzung in ein von vielen Patienten nutzbares Produkt zurzeit am besten gegeben. Die Nachteile davon gilt es aber ebenfalls zu sehen:

1. Der Patient muss mehrere Geräte sichtbar an seinem Körper tragen, was der Umwelt zeigt, dass dieser Mensch anders / krank ist. Manche Patienten berichten über ein geändertes Körpergefühl beim Tragen der Geräte („Roboter“). Der Wunsch nach Diskretion könnte nur dann erfüllt werden, wenn CGM-System und Insulinpumpe implantierbar wären und damit nicht mehr sichtbar. Zumindest ein rtCGM-System geht in diese Richtung, allerdings wird der Transmitter auf der Haut oberhalb des implantierten Glukosesensors getragen. Es gibt auch Bemühungen, mehrere Funktionen in einem Gerät zu kombinieren.
2. Die Geräte werden auf der Hautoberfläche mit einem Pflaster fixiert. Wenn nun immer wieder dieselben Hautareale genutzt werden, kommt bei manchen Patienten zur Entwicklung von ausgeprägten Hautreaktionen, die so stark sein können, dass die Geräte nicht mehr verwenden können. Dies ist insbesondere der Fall, wenn die Patienten allergische Reaktionen auf bestimmte Klebstoffe (= Kunststoffe) entwickeln, die zum Teil auch in den Plastikmaterial enthalten sind, die für die Gehäuse der Geräte verwendet werden.
3. Im Zusammenhang mit der Herstellung, Transport, Lagerung und Nutzung dieser Geräte fällt eine beachtliche Menge an Verpackungsmaterial an, die Geräte selber sind in vielen Fällen ebenfalls als Einmalartikel konzipiert. Hinzu kommen Batterien, elektronische Bauteile und Teile der Geräte, die mit Körperflüssigkeiten in Kontakt gekommen sind und deshalb ein Infektionsrisiko darstellen. Insgesamt fällt eine Menge Müll an, der geeignet entsorgt werden sollte.
4. Die Kosten, die im Zusammenhang mit AID-Systemen entstehen, sind beachtlich (ca. 20 Euro/Tag, also so viel wie CSII und rtCGM, insgesamt ca. 7500 Euro/Jahr). Für den

betroffenen Patienten und dessen Angehörigen sind sie ein erheblicher Gewinn an Lebensqualität, für die Gesundheitssysteme, bedingt durch die hohe Anzahl von Patienten, eine erhebliche ökonomische Belastung, auch wenn andere Erkrankungen und deren Therapien deutlich höhere Kosten zur Folge haben. Dagegen aufzurechnen ist die weitgehende Vermeidung von schweren Hypoglykämien, die bessere Leistungsfähigkeit und das reduzierte Risiko der Entwicklung von Folgeerkrankungen.

### **Evidenz für die Verwendung von AID-Systemen**

In den letzten zehn Jahren hat es massive Fortschritte sowohl bei der Entwicklung von AID-Systemen als auch bei der Evaluierung von deren Sicherheit und Effizienz in klinischen Studien gegeben. Dabei wurde die Nutzung von AID-Systemen nicht nur in klinischen Forschungszentren unter kontrollierten Bedingungen evaluiert, sondern in jüngster Zeit vermehrt auch in ambulanten "realen" Umgebungen, d.h. unter Alltagsbedingungen von Patienten mit Diabetes. Bei praktisch all diesen Studien führte die Nutzung der untersuchten AID-Systeme zur einer Reduktion der Schwankungsbreite der Glukosekonzentrationen, was mit einer Verbesserung der Time-in-Range sowie einer Reduktion der Anzahl von Hypoglykämien (und einer Reduktion der Zeit mit Glukosewerten unterhalb der Schwellenwerte von 54 und 70 mg/dl) einhergeht. Dies ermöglicht auch die Wahl von niedrigeren Zielwerten für die Diabetestherapie, dabei ist die Messgüte der aktuell verfügbaren CGM-Systeme im niedrigen Glukosebereich nicht optimal. Eine signifikante Verbesserung beim HbA1c wurde nur bei einem Teil der Studien beobachtet, die nicht alle eine ausreichende Studiendauer aufwiesen und bei denen das Vorgehen vielfach eher vorsichtig war.

Mit den bisher zugelassenen AID-Systemen, z.B. mit der 670G von Medtronic (die wichtigste Studie wurde in JAMA publiziert) oder der DBGL1 von Diabeloop (deren wichtigste Studie wurde in Lancet Endocrinology publiziert), gibt es nur eine eingeschränkte Anzahl von klinischen Studien, weitere klinische Studien laufen aktuell. Für die 670G liegen Real-World-Daten von 77.668 Patienten vor: Sie haben im Mittel eine Time-in-Range von 72% und einen berechneten HbA1c von ca. 7%. Solche Auswertungen von einer großen Anzahl von Patientendaten haben eine erhebliche Aussagekraft. Für die Akzeptanz durch die Kostenträger wäre es ausgesprochen hilfreich, wenn es mehr solche Studien gäbe; idealerweise würden diese Studien von den Herstellern gesponsert, aber von unabhängigen Stellen unter den Bedingungen des deutschen Gesundheitssystems durchgeführt (wie z.B. die HypoDE-Studie, publiziert in Lancet).

Klinische Studien werden vielfach mit Arzneimitteln durchgeführt. Diese bleiben nach ihrer Zulassung über viele Jahre hinweg praktisch unverändert im Einsatz. Im Gegensatz dazu, ist die Entwicklungsgeschwindigkeit bei den meisten Medizinprodukten ausgesprochen hoch, so

gibt es in kurzen Intervallen neue Generationen bei CGM- Systemen und Insulinpumpen. Die Entwicklungsgeschwindigkeit bei den Smartphones ist noch höher. Gleichzeitig werden diese Systeme unter Alltagsbedingungen von einer beachtlich großen Anzahl von Patienten genutzt, die dabei gemachten Erfahrungen (s.o., „Real World-Evidence“ (RWE)) stellen eine andere Quelle von Informationen über die Sicherheit und den Nutzen dieser Medizinprodukte dar. Die große Menge von Daten, die AID-Systeme bei ihrer Nutzung quasi ständig generieren, kann durch deren Anbindung an eine Cloud in Zentralrechner geladen und dort ausgewertet werden. In den USA gibt es gut 200.000 Nutzern der 670G; eine aktuell bei Diabeteskongressen gezeigte Analyse der Daten von vielen Nutzern zeigte ausgesprochen positive Ergebnisse. Allerdings gibt es auch Berichte von kleineren Patientengruppen, nach denen die Patienten nicht durchweg zufrieden mit dem System waren. Viele Patienten haben das System wohl sogar zurückgegeben, was sich auf zu hohe (= falsche) Erwartungen der Patienten zurückzuführen lässt. In den USA sind viele Patienten weder im Umgang mit ihrer Diabeteserkrankung noch mit der Insulinpumpe ausreichend geschult. Die 670G generiert im Alltag recht viele Alarmer, insbesondere wenn die Einstellungen nicht optimal sind, was die Patienten und deren Angehörige stört, und sie verlangt häufige Kalibration durch konventionelle Blutglukosemessungen. Insgesamt benötigt die 670G (und damit der Diabetes) mehr Aufmerksamkeit als viele Patienten sich erhofft haben. In Deutschland hat die AGDT in Zusammenarbeit mit der DDG das Konzept eines AID-Registers entwickelt. Dies soll es ermöglichen, die Daten von Nutzern der AID-Systeme unter Alltagsbedingungen zu erfassen. Aktuell ist leider nicht klar, ob es dafür die notwendige Unterstützung durch die Gesundheitspolitik geben wird. Die Gelder für die Produkte bringt die Solidargemeinschaft auf, für die Evaluierung der Sinnhaftigkeit von deren Nutzung aber nicht.

### **Rolle der DSPen / DBs**

In Anbetracht der Komplexität der AID-Systeme, insbesondere wenn Probleme auftreten, werden die Nutzer sich in erster Linie an Diabetes-Schwerpunktpraxen (DSPen) wenden. Die Mitglieder der Diabetes-Teams, die Diabetologen und die Diabetesberaterinnen müssen deshalb adäquat zum Thema AID fortgebildet werden. Soll dies durch die Hersteller erfolgen oder durch die DDG, den BVND oder die AGDT?

### **Bedeutung von DIY-Ansätzen für die Entwicklung von AID-Systemen**

Die mangelnde Verfügbarkeit von kommerziellen AID-Systemen, die zu einer nachvollziehbaren Frustration von Patienten führt, hat eine „Gegenbewegung“ getriggert, d.h. Patienten bauen ihre AID-Systeme selber (Do-it-yourself; DIY). Es gibt verschiedene Ansätze durch Zusammenbau von verfügbaren CGM-Systemen und Insulinpumpen unter

Nutzung von kleinen Computern oder Smartphones mit selbstentwickelten Algorithmen, um solche Systeme zu verwirklichen (OpenAPS, AndroidAPS und Tidepool Loop).

Eine Gruppe von einigen Tausend Nutzern („Looper“) ist weltweit hochaktiv mit der Optimierung dieser Systeme beschäftigt und steht in enger Kommunikation miteinander. Es gibt auch Bemühungen, ein solches System durch eine Nicht-für-Profit-Organisation (Tidepool) soweit zu entwickeln, dass diese in den USA offiziell als Medizinprodukte zugelassen wird. Für die Steuerung wird ein iPhone und ein Apple Watch verwendet, für die Glukosemessung und Insulininfusion sollen handelsübliche Systeme verwendet werden. Damit könnten DIY AID-Systeme im Prinzip auch von größeren Patientengruppen genutzt werden, allerdings gilt es, hierbei eine Reihe von Aspekten zu beachten, vor allem legale Fragen (Heinemann 2019 D&S). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) hat zur Klärung solcher Probleme ein Gutachten erstellen lassen, welches auf der Homepage der DDG zu finden ist. Ein zweckfremder Einsatz von Hilfsmitteln (in diese Kategorie fallen CGM-Systeme und Insulinpumpen, dabei gehören diese Geräte vielfach den Krankenversicherungen!) ist vom Medizinproduktegesetz nicht gestattet, die Hilfsmittel dürfen eigentlich nur zum beabsichtigten Zweck („Intended Use“) verwendet werden! In dem Moment, wo sie in einem anderen Zusammenhang verwendet werden, durch die Zusammenkopplung der verschiedenen Komponenten bei einem AID-System entsteht ein neues, eigenständiges Medizinprodukt und damit entfällt für die Hersteller die Haftungsverpflichtung.

Einzelberichte von DIY AID-Nutzer zeigen jedoch, dass sie eine beachtlich gute Glukosekontrolle unter Alltagsbedingungen über eine lange Zeit hinweg erreichen. Manche Glukoseprofile zeigen eine konstante horizontale Linie auf! Aktuell bauen die Nutzer solcher Systeme (sie nennen sich „Looper“) ein eigenes Meldesystem auf, um Probleme, die im Alltag mit Sicherheit auftreten werden, besser erkennen zu können. Die regulatorischen Behörden in Deutschland haben sich noch nicht zur Nutzung von DIY AID-Systemen geäußert, dagegen hat die zuständige amerikanische Behörde jüngst eine entsprechende Warnung herausgegeben.

Es gibt bei vielen Patienten mit Diabetes unklare und überzogene Vorstellungen dazu, was und wie DIA AID-Systeme funktionieren: „Da brauchst Du nur eine App runterzuladen“. Es gilt deshalb, durch balancierte Informationen ein geeignetes Erwartungsmanagement zu erreichen, unrealistische Erwartungen müssen vermieden werden. Looper müssen versuchen zu vermeiden, dass die „falschen“ Patienten Zugang zu DIY AID-Systemen bekommen!!

„Loopen“ verlangt einen interessierten und informierten Patienten, der versteht, was er tut, nur dann kann er eine gute Glukosekontrolle erreichen. Viele von diesen Patienten haben vor der Nutzung eines DIA AID-Systems auch schon ein gutes Diabetesmanagement

gehabt, die Technik erleichtert es ihnen aber noch dieses noch weiter zu verbessern. Trotzdem benötigt das Looping viel Aufmerksamkeit und ganz sicher ist, dass der Diabetes nicht verschwindet!

### **Zusammenfassung und Ausblick**

Ausgehend von den aktuellen Kosten für die Nutzung von AID-Systemen ist wohl sicher, dass es aus Kostengründen kein AID-System für Alle Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes geben wird! Selbst wenn sich die Kosten für CGM-Systeme deutlich reduzieren und bedingt durch höhere Stückzahlen die Kosten für AID-Systeme insgesamt runtergehen, werden die Gesamtkosten bei diesem Ansatz (bei Fokus auf der reinen Diabetestherapie) bei einigen Tausend Euro pro Jahr liegen. Es bleibt also abzuwarten, wie die Entwicklung in Deutschland konkret abläuft, wenn z.B. ein Patient bereits eine fortschrittliche Insulinpumpe hat (z.B. eine 640G), für die die Krankenversicherung ja schon bezahlt hat, wird diese gegen eine 670G ausgetauscht werden?

Es kann davon ausgegangen werden, dass bei allen Komponenten von AID-Systemen in den nächsten Jahren signifikante Weiterentwicklungen geben wird, bei CGM-Systemen werden nicht nur die Kosten runtergehen, es wird die Messgüte weiter verbessert werden, sei es durch die Verbesserung der eigentlichen Glukosesensoren oder Verbesserung bei der Signalfilterung und den Kalibrierungsalgorithmen.

## **Tabelle 1**

Firmen und Organisationen die AID-Systeme (oder zumindestens Komponenten davon) entwickeln (in alphabetischer Reihung, ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

- Abbott Diabetes Care
- Admetsys
- Beta Bionics
- Bigfoot Biomedical
- Dexcom
- Insulet
- Medtronic
- Roche Diabetes Care
- Senseonics
- Seventh Sense Biosystems
- Tandem
- Tidepool
- TypeZero Technologies
- Xeris Pharmaceuticals
- Ypsomed