

## Individualisierte, bedarfsgerechte Insulinzufuhr

# Closing the Loop – wie nahe ist man heute am künstlichen Pankreas?

Dr. med. et phil. Lia Bally<sup>a,b</sup>, Dr. med. Thomas Zueger<sup>a</sup>, PD Dr. med. Markus Laimer<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Christoph Stettler<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus, Inselspital, Universitätsspital und Universität Bern, Bern;

<sup>b</sup> Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital und Universität Bern, Bern



Im Laufe der letzten Dekaden haben sich die Behandlungsmöglichkeiten des Typ-1-Diabetes grundlegend verändert. Neue Therapiemodalitäten ermöglichen den Patienten vermehrte Autonomie und Flexibilität. Zu den wesentlichen Errungenschaften gehören die Einführung der Insulinpumpentherapie, das kontinuierliche Glukosemonitoring und schliesslich die Koppelung beider Systeme mittels mathematischer Kontrollalgorithmen. Damit wird der Regelkreis der intakten Bauchspeicheldrüse nachgeahmt, in der Fachsprache auch als «Closed-Loop» oder «künstliche Bauchspeicheldrüse» bezeichnet.

## Einleitung

Diabetes mellitus tritt immer häufiger auf. In der Schweiz leben ca. 500 000 von Diabetes betroffene Menschen, davon haben rund 30 000 einen Typ-1-Diabetes. Die Häufigkeit des Typ-1-Diabetes nimmt ebenfalls zu, wobei die verantwortlichen Ursachen und Mechanismen nach wie vor nicht geklärt sind. Menschen, die an Typ-1-Diabetes erkranken, sind lebenslang auf die Zufuhr von Insulin angewiesen, Heilungsmöglichkeiten bestehen bisher noch nicht. Auch viele Patienten mit Typ-2-Diabetes benötigen vorübergehend oder längerfristig den Einsatz einer Insulintherapie.

Ziel jeder Diabetesbehandlung ist eine Blutzuckereinstellung im individuellen Zielbereich unter Vermeidung hyper- und hypoglykämischer Exkursionen, um akute und chronische Diabetes-assoziierte Komplikationen zu vermeiden [1]. Problematisch ist dabei insbesondere, dass eine zu strenge Diabeteseinstellung das Risiko für Hypoglykämien erhöht. Erschwerend in der konventionellen Diabetesbehandlung ist der stark variierende Insulinbedarf (je nach Ernährungsweise, Aktivitäts- und Gesundheitszustand sowie Ko-Medikation), der häufige Therapieanpassungen erfordert.

Fortschritte in der Diabetestechnologie im Laufe der letzten Dekaden haben die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus erheblich verbessert. Dies trifft insbesondere für den Typ-1-Diabetes zu. Hier konnten die Autonomie und die Flexibilität der betroffenen Patienten

deutlich optimiert werden. Ursächlich dafür waren im Wesentlichen die Einführung der Insulinpumpentherapie (kontinuierliche subkutane Insulininfusion) und das kontinuierliche Glukosemonitoring. Die Koppelung beider Systeme durch mathematische Kontrollalgorithmen ermöglicht grundsätzlich in einem nächsten Schritt die Glukose-gesteuerte Insulinabgabe, die dem geschlossenen Regelkreis der intakten Bauchspeicheldrüse nahe kommt. Diese Koppelung beider Systeme wird als «Closed-Loop» oder auch als «künstliche Bauchspeicheldrüse» bezeichnet. Ziel dieser neuen Behandlungstechnologie ist die Optimierung der Diabeteseinstellung unter Vermeidung hypo- und hyperglykämischer Exkursionen (Optimierung der Blutzuckerstabilität). Die Technologie hat damit das Potenzial, die Langzeitprognose von Diabetespatienten erheblich zu verbessern. Für die betroffenen Patienten kann zudem das Selbstmanagement im Alltag deutlich vereinfacht werden. Bei allem Enthusiasmus für Fortschritt und Innovation gilt es aber, auch die Grenzen der neuen Therapiemöglichkeiten im Auge zu behalten. Damit sollen die Erwartungen an die neue Therapiemodalitäten in einem realistischen Rahmen gehalten werden. Erst dann kann ein optimaler Einsatz in der klinischen Praxis gewährleistet werden.

Im Folgenden gehen wir auf die Anwendung von Glukosesensoren, Insulinpumpen sowie deren Kombination ein, verschaffen einen Überblick über die Evidenzlage und enden mit einem Ausblick auf künftige Innovationen.



Lia Bally

## Glukose-Sensor-Systeme

Die Blutzuckerselbstmessung war bisher die Grundlage für eine gute Diabeteseinstellung. Der Blutzucker ist täglich Schwankungen unterworfen und die Messung desselben ermöglicht Patienten, sich jederzeit einen Überblick über ihre Stoffwechsellage zu verschaffen und gezielt Therapieentscheide zu fällen. Allerdings stellt der durch das Blutzuckermessgerät ermittelte Wert nur eine punktuelle Momentaufnahme dar. Der genaue Verlauf des Blutzuckerspiegels zwischen der letzten und der aktuellen Messung kann dabei nur erahnt werden und Informationen zur Dynamik des Blutzuckers (die mithin hoch sein kann) fehlen grundsätzlich, wenn nicht sehr häufig und in kurzen Intervallen gemessen wird.

Fortschritte in der Diabetestechnologie führten zum Einsatz von kontinuierlichen Glukosemesssystemen (Abb. 1), die erstmals einen tieferen Einblick in die Dynamik des Blutzuckerlaufes ermöglichen. Dabei erfolgt die Glukosemessung im Subkutangewebe mit einem für bisher durchschnittlich 6–7 Tage angelegten Nadelsensor. Das Messintervall beträgt wenige Sekunden, ein (Durchschnitts-)Wert wird dem Patienten etwa alle fünf Minuten angezeigt. Ein kleiner auf der Haut aufliegender Transmitter (Sender) übermittelt die Messwerte drahtlos an ein Anzeigegerät, etwa eine Insulinpumpe oder ein Empfängergerät (bei den neuesten Systemen auch Smartphones). Um die interstitielle Glukosekonzentration der «wahren» Glukosekonzentration im Blut anzugleichen, müssen die meisten Sensorsysteme ein- bis zweimal täglich mit einer kapillären Blutzuckermessung kalibriert werden. Die Messgenauigkeit der Sensorsysteme hat sich wesentlich verbessert, wobei bei neueren Sensorgenerationen die durchschnittliche Abweichung vom Blutzucker ca. 10% beträgt und somit in Europa und den USA für die Insulindosierung zugelassen wurden. Allerdings sind alle Sensorsysteme im hypoglykämischen Bereich ungenauer, und kapilläre Blutzuckermessungen zur Dokumentation von Hypoglykämien stellen immer noch die Referenzmethode dar. Zudem besteht grundsätzlich bei dieser Technologie eine gewisse Verzögerung der interstitiellen Glukose gegenüber der «wahren» Glukose im Blut. Diese «Lag-Time» liegt im Schnitt um etwa 10 Minuten und ist umso weniger relevant, je stabiler der Glukoseverlauf ist. Bei rasch steigenden oder sinkenden Werten kann die Differenz relevanter werden, auch hier sind dann gegebenenfalls kapilläre Referenzmessungen aktuell immer noch sinnvoll. Grosser Vorteil der Sensorsysteme ist die Information über den zu erwartenden Blutzuckerlauf (bei Bedarf unter Einstellung individueller Alarme), womit frühzeitig reagiert werden kann, um extreme Stoffwechsellagen zu vermeiden. Seit

Kurzem ist auch in der Schweiz ein alternatives Messsystem, das sogenannte «Flash-Glukosemonitoring», erhältlich, das bis zu 14 Tagen getragen werden kann, keine Kalibrierungen benötigt (das System ist vorkalibriert) und kostengünstiger ist. Der gemessene Glukosewert inklusive Glukoseverlauf der letzten acht Stunden wird durch aktives Scannen mit einem Empfängergerät oder Smartphone dargestellt. Da eine aktive Handlung (Scannen) erforderlich ist, vermittelt das «Flash-Glukosemonitoring» keine permanenten Echtzeitmesswerte und bietet entsprechend keine Warnfunktionen.

### Für die erfolgreiche Anwendung eines Sensorsystems ist die gezielte Patientenschulung essentiell.

Um ein Sensorsystem erfolgreich anzuwenden, ist die gezielte Patientenschulung essentiell, welche die Instruktion über den Umgang mit Kalibrierungen (am besten in Phasen stabiler Blutzuckerwerte) sowie die Aufklärung über die Bedeutung der Trendpfeile und die daraus resultierenden Massnahmen beinhaltet. Auch der Umgang mit einer viel grösseren Zahl an Messpunkten muss antizipiert und geübt werden. Klinische Studien haben aber gezeigt, dass durch kontinuierliche Glukosemessung (sowohl bei Pumpen- als auch bei Basis-Bolus-Insulintherapie) die Diabeteskontrolle wesentlich verbessert werden kann (HbA<sub>1c</sub>-Reduktion, weniger Hyper- und Hypoglykämien und reduzierte glykämische Variabilität). Die höchste Evidenzstufe für den Nutzen liegt bei Patienten, die ein HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,0\%$  haben und das Gerät fast täglich einsetzen ( $>70\%$  der Zeit). Bei gut eingestellten Patienten (HbA<sub>1c</sub>  $< 7,0\%$ ) ist der Nutzen optimal, wenn bei fast täglichem Gebrauch damit Hypoglykämien vermieden werden können. Das «Flash-Glukosemonitoring» wurde bisher in zwei klinischen Studien untersucht. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mit mittlerem HbA<sub>1c</sub> um 6,7% konnten Hypoglykämien substantiell (um 38%) reduziert werden bei gleichbleibendem HbA<sub>1c</sub> (IMPACT-Studie). Bei Patienten mit Insulin-therapiertem Typ-2-Diabetes konnten Hypoglykämien ebenfalls relevant (bis zu 43%) reduziert werden ohne HbA<sub>1c</sub>-Anstieg (REPLACE-Studie).

In der Schweiz ist für die Kostenübernahme eines Sensorsystems durch die Grundversicherung die fachärztliche Einholung einer Kostengutsprache bei der Krankenkasse vorgegeben, wobei gewisse Faktoren erfüllt sein müssen (HbA<sub>1c</sub>  $> 8\%$ , schwere Hypoglykämien oder stark schwankende Blutzuckerwerte). Die Kostenübernahme des «Flash-Glukosemonitoring» ist bei Patienten unter intensivierter Insulintherapie ab Juli 2017 durch die Grundversicherung gewährleistet; das Gerät muss aber durch einen Facharzt verschrieben werden.

## Insulinpumpen

Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion mittels Insulinpumpen hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer weitverbreiteten Therapieoption beim Typ-1-Diabetes (in gewissen Situationen auch beim Typ-2-Diabetes) entwickelt (Abb. 1). Insulinpumpen bestehen grundsätzlich aus einem Insulinreservoir, einem Pumpenkörper und einer elektronischen Steuereinheit zur Insulindosierung. Die meisten Insulinpumpenmodelle applizieren das Insulin über einen Schlauch, der mit einem subkutan liegenden Katheter verbunden ist. Alternativ kann eine sogenannte Patchpumpe verwendet werden, bei der die Pumpe direkt auf die Haut geklebt wird (der Katheter ist dann kurz und direkt unter der aufgeklebten Pumpe situiert).

Die Insulinpumpen werden einzig mit raschwirksamen Insulinanaloga befüllt. Dessen kontinuierliche Abgabe (sog. Basalrate) ist variabel programmierbar und kann somit individuellen Bedürfnissen angepasst werden. Des Weiteren kann die Basalrate über frei wählbare Intervalle kurzfristig und temporär reduziert (z.B. bei sportlicher Aktivität) oder erhöht (z.B. bei Krankheit) werden. Die Bolusfunktion der Pumpe ermöglicht eine Insulinapplikation für Mahlzeiten und Korrekturen. Integrierte Bolusrechner, in welche individuelle Faktoren

wie Zielblutzucker, Kohlenhydrat- und Korrekturfaktoren sowie auch aktives Insulin hinterlegt werden können, ermöglichen bei Bedarf konkrete Bolusvorschläge. Allerdings muss die Kohlenhydratschätzung immer noch durch den Anwender erfolgen und kurzfristige Änderungen der Insulinsensitivität (z.B. nach körperlicher Aktivität) müssen individuell mitberücksichtigt werden. Wünschenswert wäre deshalb eine Automatisierung der Kohlenhydratschätzung. Ein entsprechendes System wird an unserer Klinik aktuell entwickelt (Go-CARB, <http://gocarb.eu/gocarb-project/>). Dieses System basiert auf einer Smartphone-Applikation, welche die Kohlenhydratberechnung durch Fotografieren, Objekterkennung und Volumenberechnung automatisiert [2]. Modernere Insulinpumpen bieten daneben auch spezielle Bolusvarianten, mit welchen die Insulinabgabe auf bestimmte Mahlzeiten abgestimmt werden kann (z.B. zweigipfliger Bolus bei besonders fetthaltigen Speisen).

Obwohl auch rein mit modernen Insulinanaloga, optimaler Schulung und Einsatz von Hilfsmittel wie kontinuierlichem Glukosemonitoring auch mit einer Basis-Bolus-Therapie mittels Pen eine gegenüber der Pumpentherapie vergleichbare Diabeseinstellung erzielt werden kann, scheint die Lebensqualität und Therapiezufriedenheit bei Pumpenträgern höher zu sein [3].



**Abbildung 1:** Verschiedene Insulinpumpen (oben), Echtzeit- (links unten) und Flash- (rechts unten) Glukosemonitoring-Systeme. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Firmen Ypsomed, Medtronic, Roche, Dexcom und Abbott [von links nach rechts und von oben nach unten]).

## Closing the Loop – Insulinpumpe und kontinuierliches Glukosemonitoring

### Konzept des Closed-Loop und beteiligte Komponenten

Im Idealfall würde die Insulinabgabe automatisiert je nach vorherrschendem glykämischen Zustand erfolgen, analog der Insulinregulation einer intakten pankreatischen Beta-Zelle. Ein solch Glukose-gesteuertes System, das die Insulinabgabe bei ansteigender Glykämie hinauf- und bei Blutzuckerabfall hinunterreguliert, wird auch als «Closed-Loop» (geschlossener Regelkreis) oder «künstliche Bauchspeicheldrüse» bezeichnet (Abb. 2).

Übergeordnetes Steuerelement eines Closed-Loop-Systems ist ein integrierter Kontrollalgorithmus, der die Schnittstelle zwischen Glukosesensor und Insulinpumpe bildet. Technisch ist ein Closed-Loop-System mit jedem Modell einer Insulinpumpe denkbar, sofern eine Kommunikation zwischen Pumpe, Sensor und Steuerung hergestellt werden kann. Der Kontrollalgorithmus befindet sich entweder auf einem separaten Gerät (z.B. einem Smartphone) oder ist direkt in die Insulinpumpe integriert. Zwei Arten von Kontrollalgorithmen werden am häufigsten zur Steuerung von Closed-Loop-Systemen verwendet. Grobkursorisch steuert die reaktive Variante («proportional-integral-

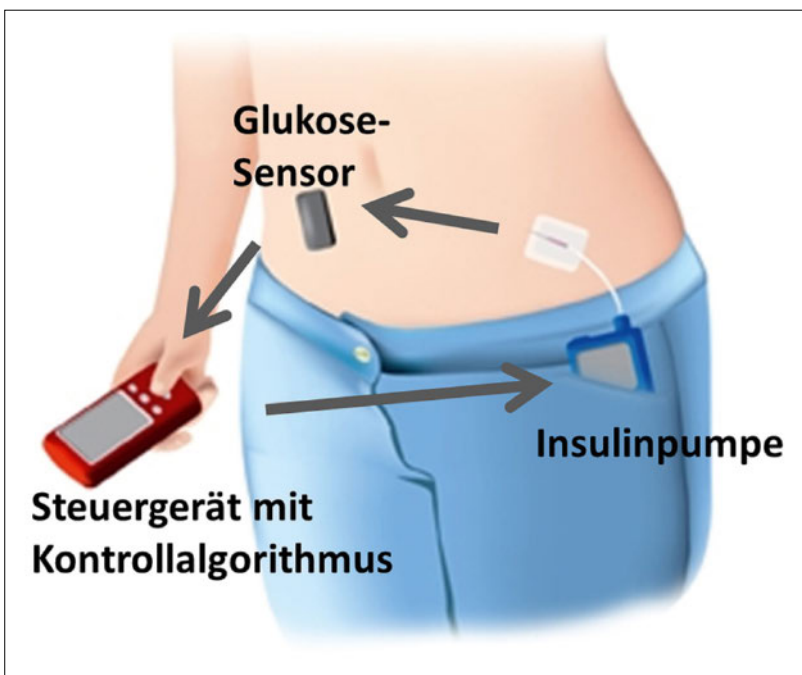
derivative control») basierend auf Abweichung von einem Glukose-Zielbereich, wohingegen die proaktive Variante («model-predictive control») vorausschauend agiert. Beide Optionen beinhalten Sicherheitsmodule, die einer zu aggressiven Insulinzufuhr entgegensteuern.

Bei den Closed-Loop-Systemen unterscheidet man grundsätzlich Systeme, die völlig ohne Einwirken des Patienten funktionieren («fully» Closed-Loop) von Systemen, die zusätzliche Informationen wie Mahlzeitenankündigung oder Bolusabgaben für Mahlzeiten benötigen. Letztere bezeichnet man auch als sogenannte «Hybrid»-Closed-Loop-Systeme. Angesichts der verzögert einsetzender Insulinwirkung sind Hybrid-Systeme in der postprandialen Glukosekontrolle den voll-autonomen Closed-Loop-Systemen beim Typ-1-Diabetes aktuell überlegen.

Closed-Loop-Systeme funktionieren entweder nur mit Insulin («single-hormone») oder verwenden zusätzlich Glukagon («dual-hormone»). Glukagon mobilisiert endogene Glukosereserven aus der Leber und ermöglicht somit zusätzlich zur Insulinabschaltung (die unter Umständen für sich alleine unzureichend ist), bevorstehenden Hypoglykämien aktiv entgegenzusteuern. Limitierend ist allerdings die mangelnde Lösungsstabilität von Glukagon, die einen täglichen Wechsel des Glukagonreservoirs und Infusionssystems impliziert. Zusätzlich muss zur Glukagonabgabe eine zweite Pumpe getragen werden. Die kombinierte Insulin/Glukagon-Abgabe führt somit zu einer höheren Systemkomplexität und damit zu einem höheren Kostenaufwand und höherer technischer Anfälligkeit. Weiter fehlen bis heute Langzeitdaten zur Sicherheit einer kontinuierlichen Glukagonabgabe. Hinzu kommt, dass die Physiologie dieses Hormons (anders als Insulin) bis heute immer noch unzureichend verstanden wird.

### Hypoglykämie-Abschalt-Systeme

Einen ersten Schritt in Richtung Closed-Loop bildete die Einführung sogenannter Sensor-unterstützter Pumpen, die eine automatisierte Teilsteuerung (sog. Hypoglykämie-Abschaltung oder «Low-Glucose Suspend») erlauben und seit 2010 kommerziell erhältlich sind. Dabei wird die Insulinabgabe vorübergehend bei Unterschreiten individuell festgesetzter Sensorwerte unterbrochen. Die Weiterentwicklung dieser Funktion führte in das vorausschauende Unterbrechen der Insulinzufuhr bei zu erwartenden niedrigen Werten je nach Trend des Sensorglukose-Abfalles (sog. vorausschauende Hypoglykämie-Abschaltung oder «Predictive Low-Glucose Suspend»). Sobald dann wieder stabile Blutzuckerwerte vorliegen, wird die Insulinzufuhr erneut gestartet. Beide Konzepte konnten in randomisierten



**Abbildung 2:** Ein Closed-Loop-System besteht aus einem Glukosesensor (Unterbauch rechts), einer Insulinpumpe (Gerät in der Hosentasche) und einem Kontrollalgorithmus, der sich entweder in einem Smartphone befindet (wie auf dem Bild) oder direkt in der Insulinpumpe integriert ist (modifiziert und abgebildet mit freundlicher Genehmigung von Dr. Roman Hovorka, Universität Cambridge, UK).

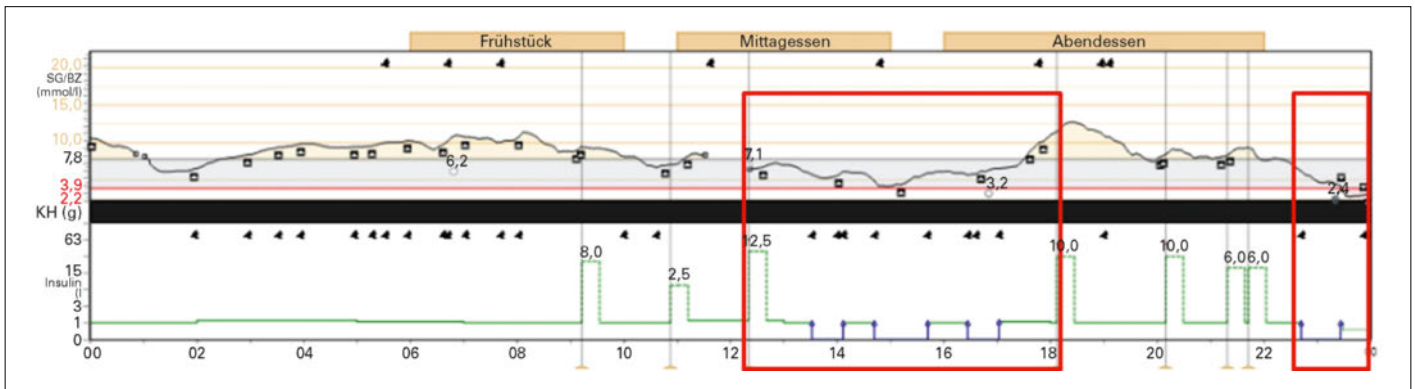


Abbildung 3: Sensorglukose-Verlauf (oben) und Insulinprofil (unten) mit automatischer Unterbrechung der Insulinzufuhr (rote Rechtecke).

klinischen Studien eine signifikante Abnahme der Hypoglykämiefrequenz und -dauer erzielen (Abb. 3).

### Closed-Loop-Systeme

Eine Automatisierung der Insulinzufuhr bei niedrigen und hohen Glukosewerten (mittels Einsatz von Closed-Loop-Systemen) wurden von verschiedenen Forschungsgruppen zunächst in Computer-Simulationsmodellen, dann unter engmaschiger klinischer Überwachung in Forschungsinstitutionen und seit 2014 auch unter Alltagsbedingungen untersucht (Abb. 4 und 5). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse – basierend auf 24 randomisiert kontrollierten Closed-Loop-Studien unter Alltagsbedingungen mit insgesamt 585 Studienteilnehmenden (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) – vermittelt einen Überblick über die Evidenzlage dieser neuen Therapiemodalität beim Typ-1-Diabetes [4]. Der primäre Endpunkt der Metaanalyse war die Zeit im Glukosezielbereich. Durch Einsatz von Closed-Loop-Systemen konnte im Schnitt die Zeit im Zielbereich (Sensorglukose zwischen 3,9–10 mmol/l) um 12,6 Prozentpunkte erhöht werden ( $p < 0,0001$ ), entsprechend 172 Minuten (also rund 3 Stunden) pro Tag. Die Meta-

analyse hat auch gezeigt, dass das Hypoglykämierisiko (definiert als Sensorglukose  $< 3,9$  mmol/l) durch Closed-Loop im Durchschnitt halbiert werden konnte. Insgesamt war der Nutzen bei kombinierten Insulin/Glukagon-Systemen in Bezug auf den Anteil der Sensorglukose im Ziel- und hypoglykämischen Bereich grösser. Allerdings wurden letztere bisher nur in sieben Studien unter supervisierten Bedingungen mit einer maximalen Studiendauer von 11 Tagen getestet und in einigen Studien diente eine übliche Pumpentherapie ohne Sensor als Kontrollarm. Nicht Gegenstand der Metaanalyse (aufgrund des nichtrandomisierten Designs) war die bisher grösste klinische Studie, in der 124 Individuen (30 Adoleszente und 94 Erwachsene) über drei Monaten mit einem «single-hormone» Hybrid-Closed-Loop-System therapiert wurden. Dabei wurde gezeigt, dass dieses System im Alltag sicher angewendet werden kann [5]. Diese Studie führte dazu, dass Ende September 2016 von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) in Rekordzeit das erste Hybrid-Closed-Loop-System (Minimed® 670G von Medtronic) zugelassen wurde. Das System ist in den USA bereits kommerziell erhältlich und wird in absehbarer Zeit auch in der Schweiz auf den Markt kommen. Zur Kollektion von Langzeitdaten und Untersuchung der neuen Therapiemodalität in einer grösseren und diversifizierteren Typ-1-Diabetes-Population laufen nun grosse multizentrische Forschungsprojekte.

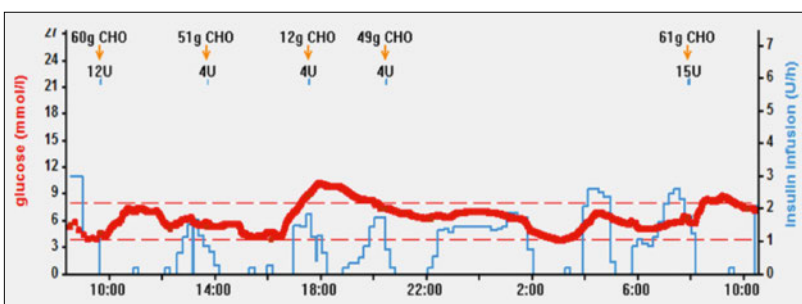


Abbildung 4: 24 h-Sensorglukose-Profil (rot) während einer Hybrid-Closed-Loop-Studie (NCT02727231). Die rote Linie stellt die kontinuierliche Glukosemessung im Unterhautgewebe dar. Die blaue Linie repräsentiert die durch den Kontrollalgorithmus gesteuerte Insulinabgabe über die Pumpe. Die senkrechten Pfeile (orange) illustrieren die vom Patienten eingenommenen Mahlzeiten, dazu in Blau die manuelle Bolusabgabe.

### Anwendung im klinischen Alltag

Auch wenn der Wunsch nach einer vollständigen Automatisierung der Insulintherapie weiterhin das Ziel bleibt, ist eine teilautomatisierte Insulintherapie bereits eine hilfreiche Realität geworden. Wie erwähnt kommt den Patienten dabei weiterhin eine wichtige Aufgabe mit entsprechender Verantwortung zu. Grundvoraussetzungen für ein erfolgreiches Funktionieren eines entsprechenden Systems umfassen den korrekten Um-



**Abbildung 5:** Florence M Hybrid-Closed-Loop-System mit Kontrollalgorithmus auf einem Smartphone (Forschungs-Prototyp; Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. Roman Hovorka, Universität Cambridge, UK).

gang mit dem Sensorsystem (Kalibrationen, Wechsel) und der Insulinpumpe (Katheterwechsel), die Bolusabgabe für Mahlzeiten, das Wissen über das Insulinwirkungsprofil sowie Kenntnisse von Hypo- und Hyperglykämieeregeln. Es gilt dabei ein sogenanntes «Deskilling» zu verhindern und sicherzustellen, dass das Krankheitsverständnis und die erworbenen Fähigkeiten zur Ausübung eines selbständigen Diabetes-Management erhalten bleiben beziehungsweise vertieft und an die neuen technischen Herausforderungen angepasst werden. Dies ist insbesondere beim Auftreten von technischen Problemen oder auch bei Bedarf einer Sensorpause essentiell. Entsprechend wichtig ist die Integration der neuen Technologien in Schulungen, edukativen Programmen und Therapieanpassungen.

## Ausblick

Automatisierte Insulin-Abgabesysteme mit integrierten Kontrollalgorithmen (Hypoglykämie-Abschaltung und Closed-Loop-Technologie) ermöglichen eine wesent-

liche Optimierung der Insulintherapie des Typ-1-Diabetes und stellen sicherlich einen Meilenstein in der Diabetesbehandlung dar. Trotz des rasanten Fortschrittes stossen die entwickelten Closed-Loop-Systeme aktuell noch an Grenzen. Hauptproblem ist dabei das verzögerte Wirkungsprofil von subkutan appliziertem Insulin. Vielversprechend ist die Entwicklung von ultraschnell wirksamen Insulinanaloga oder auch von lokalen Massnahmen (z.B. die Applikation von Wärme), um die Insulinabsorption im Subkutangewebe zu beschleunigen. Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der postprandialen Glukosekontrolle könnte im adjuvanten Einsatz von Inkretin-Mimetika liegen. Trotz Verbesserungen in der Sensortechnologie ist die Messverzögerung zwischen Blut und Gewebe insbesondere bei schnellen Blutzuckeränderungen (z.B. bei körperlicher Betätigung) ein weiterer limitierender Faktor. Um beispielsweise Sport-assoziierten Hypoglykämien effektiver entgegenzuwirken, könnten künftig dem Steuerungsalgorithmus Messsignale von Aktivitätssensoren zugeführt werden, wobei deren Genauigkeit und Artefakte eine weitere Herausforderung darstellen. Ein gezielter Einsatz von Glukagon könnte insbesondere bei Hypoglykämie-prädisponierten Patienten einen gewissen Stellenwert haben. Allerdings müssten hierzu stabile Glukagonformulierungen und Doppel-Kammer-Pumpen entwickelt werden. Auch laufen Bestrebungen, Sensoren und Insulinpumpe in einem einzigen Gerät zu integrieren (sog. Single-Port-Systeme), um die Anzahl der Komponenten, die am Körper getragen werden müssen, zu reduzieren.

Obwohl in diesem Übersichtsartikel über automatisierte Insulintherapien primär auf den Behandlungseinsatz beim Typ-1-Diabetes eingegangen wurde, ist das Konzept auch bei anderen Patientenpopulationen mit Insulinbedarf in bestimmten Situationen attraktiv [6]. Insbesondere bei hospitalisierten Patienten mit schweren Erkrankungen ist eine zufriedenstellende Diabetes-einstellung oftmals nur mit Insulin zu erreichen und der Einsatz verschiedener oraler Antidiabetika häufig nicht möglich (wegen der Gefahr von Nebenwirkungen, Interaktionen oder wegen einer Nierenfunktionsverschlechterung). Eine Steroidtherapie kann zudem eine Insulintherapie mindestens temporär notwendig machen. Allerdings ist eine optimale Insulintherapie zeit- und arbeitsintensiv und stellt im heutigen Spitalalltag eine zusätzliche Herausforderung dar. Ein vollautomatisiertes Closed-Loop-System ermöglicht eine kontinuierliche kontrollierte Insulinabgabe abgestimmt auf den glykämischen Zustand und hat somit das Potenzial, die Diabetes-einstellung bei hospitalisierten Patienten mit Insulinbedarf sicher und effektiv zu gestalten und die Qualität der Betreuung im Spital zu

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med.  
Christoph Stettler  
Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus  
Inselspital  
Freiburgerstrasse  
CH-3010 Bern  
christoph.stettler[at]insel.ch

## Das Wichtigste für die Praxis

- Closed-Loop-Systeme imitieren die Funktionsweise der intakten pankreatischen Beta-Zellen und steuern die Insulinzufuhr basierend auf Glukosemesswerten.
- Closed-Loop-Systeme ermöglichen eine individualisierte, bedarfsgerechte Insulinzufuhr, womit hyper- und hypoglykämische Exkursionen reduziert werden.
- Hypoglykämie-Abschaltssysteme, welche die Insulinzufuhr bei bestehenden oder vorausgesagten tiefen Sensorglukose-Werten unterbrechen, sind bereits auf dem Markt und können Hypoglykämien effektiv reduzieren.
- Ein erstes Hybrid-Closed-Loop-System erlangte im September 2016 die FDA-Zulassung zur Behandlung des Typ-1-Diabetes und wird in absehbarer Zeit auch in Europa in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen.
- Trotz Teil-Automatisierung der Insulinzufuhr nimmt der Patient immer noch eine aktive Rolle ein und die entsprechende Schulung wird auch in Zukunft unverzichtbar sein.
- Auch «Nicht-Typ-1»-Diabetespatienten mit Insulinbedarf können in bestimmten Situationen (z.B. während der Hospitalisation) von der Closed-Loop-Technologie profitieren.
- Die Closed-Loop-Technologie ist ein Meilenstein in der Diabetesbehandlung. Trotz beeindruckenden Fortschritts gibt es aber limitierende Faktoren (insbesondere die verzögerte Insulinwirkung). Diese bilden wichtige Anreize zur weiteren Erforschung von Optimierungsmöglichkeiten.

verbessern. Im Rahmen einer prospektiven Multizenterstudie wird ein solches System aktuell am Inselspital Bern getestet (NCT01774565).

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

- 1 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977–86.
- 2 Bally L, Dehais J, Nakas CT, et al. Carbohydrate Estimation Supported by the GoCARB System in Individuals With Type 1 Diabetes: A Randomized Prospective Pilot Study. *Diabetes Care.* 2017;40(2):e6–e7.
- 3 Group RS. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ.* 2017;356:j1285.
- 4 Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):501–12.
- 5 Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2016;316(13):1407–8.
- 6 Thabit H, Hartnell S, Allen JM, et al. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(2):117–24.