

Diabetologie 2021 · 17:627–637

<https://doi.org/10.1007/s11428-021-00777-1>

Angenommen: 5. Mai 2021

Online publiziert: 10. Juni 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Torben Biester¹ · Klemen Dovc² · Agata Chobot³ · Martin Tauschmann⁴ · Thomas Kapellen⁵¹ Kinder- und Jugendmedizin, Diabetologie, Notfallmedizin, Fachgebundene genetische Beratung DDG, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover, Deutschland² „Department of Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, UMC—University Children’s Hospital and Faculty of Medicine“, Universität Ljubljana, Ljubljana, Slowenien³ „Department of Pediatrics, Institute of Medical Sciences“, Universität Opole, Opole, Polen⁴ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich⁵ Kinderendokrinologie und Diabetologie, MEDIAN Kinderklinik „Am Nicolausholz“ Bad Kösen, Naumburg, Deutschland

AID („automated insulin delivery“)-Systeme in der Diabetologie

Hintergrund

Die häufigste zu behandelnde Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter ist der Diabetes mellitus Typ1. Aufgrund der kontinuierlich steigenden jährlichen Rate an Neuerkrankungen sind immer mehr Kinder und Jugendliche betroffen [1].

Immer niedrigere HbA_{1c}-Werte als Ausdruck der mittleren Stoffwechsellaage sind erreichbar, ohne dass damit die Gefahr der Unterzuckerungen steigt [2]. In der internationalen ISPAD-Leitlinie (ISPAD: „International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes“) wurde daher ein Therapieziel < 7 % formuliert, wenn Möglichkeiten wie Insulinpumpe und Glukosesensor für die Patienten zur Verfügung stehen. Ein niedrigerer

HbA_{1c}-Wert ist auf lange Sicht gleichbedeutend mit einem geringeren Risiko für Folgeerkrankungen.

Unverändert dagegen blieb in den letzten Jahren das Risiko für eine diabetische Ketoazidose bei Manifestation. Im Zuge des ersten Lockdowns der COVID-19-Pandemie (COVID-19: „coronavirus disease 2019“) hatte sich dieses bei Kleinkindern sogar verdoppelt [3]. Hier sind präventive Ansätze zu dessen Minimierung gefordert. Positive Beispiele gibt es z. B. aus dem Raum Stuttgart, hier führte die Aufklärung bei der Einschulung zu einer Reduktion der Ketoazidoserate [4]. Die Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie hat diese Maßnahme nun auf ganz Deutschland ausgeweitet (diabetes-kinder.de).

» In der Pädiatrie ist der Nutzungsgrad der technischen Möglichkeiten und Neuerungen besonders hoch

Der wesentliche Fortschritt in der Behandlung von Menschen mit einem Typ1-Diabetes besteht neben neuen Insulinen [5] in der stetigen Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten, deren Nutzungsgrad in der Pädiatrie besonders hoch ist. Insulinpumpen und Glukosesensoren werden in allen Altersgrup-

pen, die von Kinderärzten betreut werden, deutlich häufiger angewendet als von Erwachsenen; bei Kleinkindern beträgt die Nutzungsrate für die Insulinpumpe > 95 % [6]. Die exponentielle Zunahme der Nutzung von Glukosesensoren mit aktuell > 70 % aller pädiatrischen Patienten ist eine direkte Folge der Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung (bei Erfüllung der Indikationskriterien) im Jahr 2016. Mehr als 60 % aller Minderjährigen mit einem Typ1-Diabetes nutzen eine Insulinpumpe: Pumpe und Sensor sind damit der Standard der pädiatrischen Diabetesbehandlung.

Die Vorteile der Insulinpumpentherapie (Dosierbarkeit 20-fach feiner als bei Pens, kontinuierliche Abgabe einer bis zu halbstündlich einstellbaren Basalrate, Rechenunterstützung durch integrierten Computer) mit denen eines Glukosesensors (kein Stechen bei Notwendigkeit, sondern immer aktuelle Messwerte, Alarmfunktionen, Trendanzeige) zu kombinieren, ist also naheliegend. Außerdem werden bei Verwendung einer Insulinpumpe weniger akute Komplikationen beobachtet [7], und deren frühe Anwendung erwies sich als vorteilhaft [8].

Die vorausschauende Abschaltung der Insulinzufuhr durch eine Pumpen-Sensor-Kombination ist in Deutschland seit einigen Jahren realisiert, seit dem ver-

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Diese Form impliziert immer alle Geschlechter.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 CE-zertifizierte AID-Systeme (AID: „automated insulin delivery“)

	t:slim X2™ mit Control-IQ	MiniMed™ 780G	MiniMed™ 770G	MiniMed™ 670G	Diabeloop	CamAPS® FX
Insulinpumpe	t:slim X2™	MiniMed™ 780G	MiniMed™ 770G	MiniMed™ 670G	Kaleido (für DBLG1® mit Accu-Chek® Insight)	Dana R/S
Glukosesensor	DexCom G6®	GUARDIAN™ SENSOR 3	GUARDIAN™ SENSOR 3	GUARDIAN™ SENSOR 3	DexCom G6®	DexCom G6®
Sensordauer	10 Tage	7 Tage	7 Tage	7 Tage	10 Tage	10 Tage
Nötige Blutzuckerspiegelbestimmungen	Kein Minimum, selten	Mindestens 2-mal/Tag	Mindestens 4- bis 6-mal/Tag	Mindestens 4- bis 6-mal/Tag	Kein Minimum, selten	Kein Minimum, selten
Art des Algorithmus	MPC	PID mit „fuzzy logic“ und MPC-Anteil	PID	PID	MPC	MPC
Plattform des Algorithmus	In der Pumpe	In der Pumpe	In der Pumpe	In der Pumpe	Handgerät	Android®-Smartphone
Altersbeschränkung	> 6 Jahre	> 7 Jahre	> 7 Jahre	> 7 Jahre	12–18 Jahre (DBL4T) > 18 Jahre (DBLG1®)	> 1 Jahr (Auch für Schwangere)
Glukoseziel	110 mg/dl	100/120 mg/dl	120 mg/dl	120 mg/dl	100–180 mg/dl	80–200 mg/dl
Insuline	Humalog® und NovoRapid®	Humalog® und NovoRapid®	Humalog® und NovoRapid®	Humalog® und NovoRapid®	Humalog® und NovoRapid®	Humalog® und NovoRapid®, Fiasp®
Automatische Korrekturbolusgaben	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Möglichkeit der Datenverfügbarkeit	Download, diasend® (Sensordaten CLARITY®)	Automatisch, Care-Link™	Automatisch, CareLink™	Download Care-Link™	Download, diasend® (Sensordaten CLARITY®)	Automatisch, diasend®
Sonstiges	Nachtmodus	Per Smartphone anzusehen	Per Smartphone anzusehen	–	Variable Aggressivität	Boost-Modus
Temporäres Ziel erhöhen	Aktivitätsmodus	Temporäres Ziel (150)	Temporäres Ziel (150)	Temporäres Ziel (150)	Zen-Modus (20- bis 40-mal höher als aktuelles Ziel)	Aktivitätsziel: „ease off modus“
Verfügbar in Deutschland (03/21)	Nein	Nein	Ja	Ja	Als DBLG1® (> 18 Jahre)	Ggf. bei privater KV

MPC „model predictive control“, KV Krankenversicherung, PID „proportional integral derivative“

gangenen Jahr auch mittels eines zweiten, wissenschaftlich getesteten Systems.

Ein geschlossener Regelkreislauf, in der Forschung lange als „closed loop“ bezeichnet, ist inzwischen als sog. automatische Insulinabgabe, „automated insulin delivery“ (AID), verfügbar [9].

„Automated insulin delivery“ (AID)

Da der Begriff „hybrid closed loop“, der die automatische Insulinsteuerung mit Ausnahme der Mahlzeitenbolusgaben beschreibt, inzwischen mit einem bestimmten Produkt assoziiert ist, setzte sich international der Begriff AID als deskriptive Bezeichnung der teilautomatisierten Systeme durch. Hierbei handelt es sich um automatisierte Steuerungs-

systeme, wie sich auch in der Industrie Anwendung finden:

1. Ein Messwert wird erhoben (Gewebglukosespiegel).
2. Ein Programm errechnet aus dem aktuellen Wert und dem Zielwert die Differenz sowie die notwendige Änderung der abzugebenden Stellgröße (Insulinabgabe).
3. Das Insulin wird abgegeben und hat seinen Effekt im Körper.
4. Der Kreislauf beginnt von vorne.

Der Rechenalgorithmus unterscheidet sich in den verschiedenen Modellen und damit auch die Art, wie die Insulindosis ermittelt wird. Die einzelnen Details der Algorithmen sind sehr mathematisch und sollen hier nicht weiter ausgeführt

werden. Zusammengefasst gibt es 3 unterschiedliche Modelle [10]:

PID („proportional integral derivative“). Im Wesentlichen handelt es sich hier um ein System in stetiger Änderung des aktuellen Vorgehens, vergleichbar mit der Steuerung eines Schiffes: Ein Ziel liegt vor Augen, und die Einflüsse von Wind und Wellen müssen ständig korrigiert werden.

MPC („model predictive control“). Hierbei wird ein Referenzmodell zugrunde gelegt, wie ein System *eigentlich* funktionieren sollte; die aktuelle Entwicklung der Werte wird mit der Referenz verglichen. Daraus wird ermittelt, wie viel Veränderung in der Stellgröße notwendig ist, um ins Modell zurückzukehren.

Hier steht eine Anzeige.



„Fuzzy logic“. Hierbei handelt es sich um ein Modell der mathematischen Unschärfe, das mit Hilfe sog. Wenn-dann-Regeln die Anpassungen vornimmt. Prinzipien der „fuzzy logic“ werden z. B. in der elektronischen Steuerung von Waschmaschinen eingesetzt.

» Genauere Kenntnisse bezüglich der verschiedenen Systeme sind für eine fundierte Beratung unverzichtbar

In den Resultaten der klinischen Studien der diversen Systeme ergaben sich immer die gleichen Muster [11–13]:

- Keine schwerwiegenden Komplikationen durch Überdosierung des Insulins
- Senkung der mittleren Glukosewerte
- Höhere Reduktion der mittleren Glukosespiegel, je jünger die Kinder waren
- Verminderung der Schwankungen
- Höherer Effekt in der Nacht
- Bessere Effektivität, wenn Bolusgaben vor der Mahlzeit erfolgen
- Bei deutlicher manueller Insulinüberdosierung (Mahlzeiten) sind weiterhin Kohlenhydratgaben notwendig.

Im Vergleich zur Nutzung von nur CGM („continuous glucose monitoring“) oder vorausschauender Abschaltung zeichnen sich AID-Systeme in klinischen Studien stets durch eine erhöhte Zeit im Zielbereich aus [14]. Weitere Unterschiede bestehen in den für die Anwender spürbaren Komponenten: Je nach System kann es sein, dass trotz eines Glukosesensors neben den Kalibrierungsmessungen auch präprandiale Blutzuckerspiegelbestimmungen nötig sind. Andere Sensoren kommen laut Herstellerangabe fast ganz ohne blutige Werte aus. Weitere Systeme sind per Bluetooth®-Verbindung auf einem Smartphone aus der Ferne einzusehen und somit kontrollierbar. Es gibt auch Systeme, bei denen der Steuerungsalgorithmus nicht in der Pumpe verbaut ist, sondern sich auf einem externen Gerät befindet.

Diabetologe 2021 · 17:627–637 <https://doi.org/10.1007/s11428-021-00777-1>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

T. Biester · K. Dovc · A. Chobot · M. Tauschmann · T. Kapellen

AID („automated insulin delivery“)-Systeme in der Diabetologie

Zusammenfassung

Insulinpumpen und Glukosesensoren können laut Registerdaten die Diabetestherapie verbessern sowie die Rate akuter Komplikationen reduzieren. In der pädiatrischen Diabetologie ist daher die Nutzung mindestens eines dieser technischen Geräte Standard. Deren Kombination macht Systeme zur automatischen Insulinabgabe („automated insulin delivery“ [AID]) möglich. Viele AID-Systeme wurden in klinischen Studien getestet und erwiesen sich als sicher und effektiv. Die Versorgungssituation in Deutschland jedoch lässt derzeit nur ein System als Verordnung bei Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherungen zu, und Kinder unter 7 Jahren können damit derzeit nicht versorgt werden. Gründe hierfür sind gesetzliche Hürden und die mangelnde Zertifizierung durch die Hersteller. Die CE-Zertifizierung können zudem zu Problemen bei der Insulinverordnung führen. Open-Source-Systeme sind nicht geprüfte Varianten, um bestehende regulatorische Verhältnisse zu

umgehen. Deren Anwendung geht mit Risiken sowohl für Nutzer als auch Verordner einher. Für ihren dauerhaften Einsatz müssen sowohl Anwender als auch Behandler über fundierte Kenntnisse der Eigenschaften der einzelnen AID-Systeme verfügen. Zur Evaluation der AID-Therapie sind die metrischen Daten der Glukosesensoren, die „time in range“ und der Glukosemanagementindex die anerkannten und geeigneten Parameter, da sie eine Beratung auf Basis der realen Werte aus dem Alltag der Menschen mit Diabetes zulassen. Da alle Glukosesensoren über Cloud-basierte Software ausgelesen werden oder die Daten direkt automatisch übermitteln, ist hiermit die ideale technische Grundlage für eine telemedizinische Betreuung geschaffen, die noch der Ausgestaltung bedarf.

Schlüsselwörter

Insulin · Blutglukose · Insulinpumpe · Glukosesensor · Telemedizin

Automated insulin delivery (AID) systems in diabetology

Abstract

Insulin pumps and glucose sensors have been shown in registry data to be effective in improving diabetes therapy and reducing acute complications. Therefore, in pediatric diabetology, the use of at least one technical device is standard. The combination of both devices leads to the possibility of automated insulin delivery (AID) systems. Many AID systems have been tested in clinical trials and have proven safety and effectiveness. The supply situation in Germany currently only allows one system to be prescribed for people insured by public health insurance. Children younger than 7 years of age cannot currently be treated with this system. The reasons for this are legal hurdles and lack of certification by the manufacturers. CE certification can also lead to problems with insulin prescriptions. Open-source systems are nonregulated variants to circumvent existing regulatory

conditions. There are risks here for both users and prescribers. For continued use, thorough knowledge of the features of each AID system is necessary on both the user and practitioner side. Complete automation does not work. For the evaluation of the AID therapy, the metric data of the glucose sensors, the „time in range“ and the „glucose management index“ are the recognized and suitable parameters because they allow consultation based on the real data from the daily life of people with diabetes. Since all glucose sensors are read out via cloud-based software or obtain the data directly automatically, this provides the ideal technical basis for telemedical care, which needs further development.

Keywords

Insulin · Blood glucose · Insulin infusion systems · Glucose sensor · Telemedicine

Aufgrund der Vielfalt der Systeme ist eine genaue Kenntnis der einzelnen Aspekte notwendig, um im Rahmen z. B. einer Diabetesberatung vor einer Entscheidung für ein System die einzelnen Funktionen sowie die Vor- und Nach-

teile gut erläutern zu können, damit die Patienten eine fundierte Entscheidung auf Basis der persönlichen Schwerpunktsetzung treffen können.

Je nach regulatorischem Stand der einzelnen Ländern sind verschiedene auto-

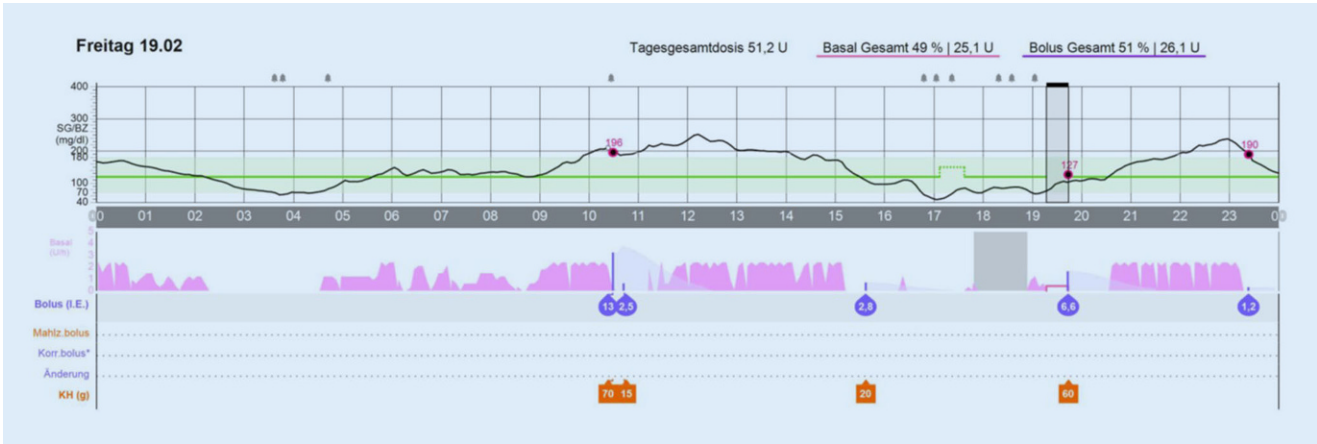


Abb. 1 ▲ Hybrid-AID-Modus mit der Pumpe MiniMed™ 670G, 1 Tag, unterer Abschnitt: *rosa Kurve* automatische Steuerung der Basalrate; bei fehlender Kurve: Insulingabe unterbrochen, *violette Balken* manuelle Bolusgaben; *AID* „automated insulin delivery“, *BZ* Blutzucker, *KH* Kohlenhydrate, *Korr.bolus* Korrekturbolus, *Mahlz.bolus* Mahlzeitenbolus, *SG* Serumglukose. (Mit freundl. Genehmigung ©Torben Biester, alle Rechte vorbehalten)

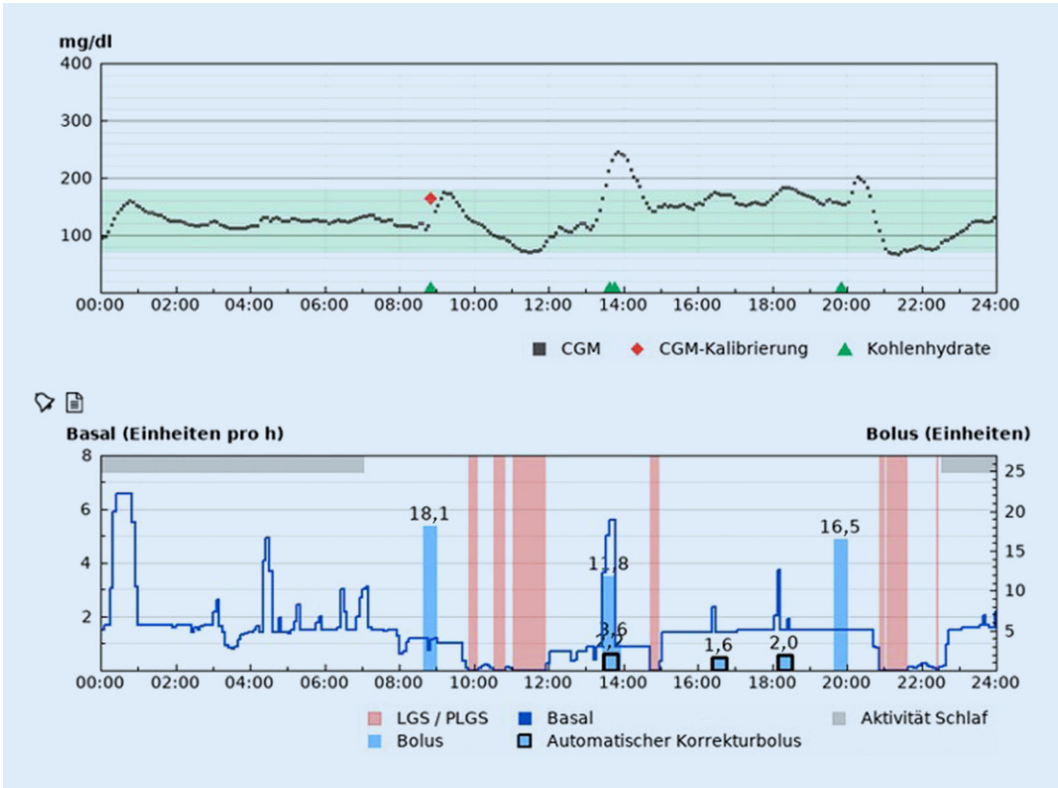


Abb. 2 ◀ Hybrid-AID-Modus mit der Pumpe t:slim X2™, Control-IQ-Steuerung, 1 Tag, unterer Abschnitt: *blaue Kurve* automatische Steuerung der Basalrate, *blaue Balken ohne Rand* manuelle Bolusgaben, *blaue Balken mit Rand* automatische Korrekturbolusgaben, *rote Balken* Unterbrechung der Insulingabe bei prädiagnostierten Werten unter 80 mg/dl, *AID* „automated insulin delivery“, *CGM* „continuous glucose monitoring“, *LGS* „low glucose suspend“, *PLGS* „predictive low glucose suspend“. (Mit freundl. Genehmigung ©Torben Biester, alle Rechte vorbehalten)

matisierte Systeme erhältlich [11, 12, 15, 16]. Eine Übersicht über die CE-zertifizierten Systeme in der EU (Europäische Union) gibt **Tab. 1**.

Obwohl inzwischen auch viele andere Systeme ein CE-Zertifikat besitzen und das CamAPS® FX auch in Deutschland erhältlich ist, ist aktuell nur die MiniMed™ 670G zu Lasten der GKV (gesetzliche Krankenversicherung) verordnungs-

fähig. In **Abb. 1, 2 und 3** sind Beispiele der in Deutschland verfügbaren Systeme abgebildet. Bei allen Systemen ist augenfällig, dass das Basalinsulin wellenförmig, durch den Algorithmus berechnet, abgegeben wird.

Nach einer getroffenen Verordnung und Schulung auf das System der Wahl müssen die Nutzer dann nicht nur die Pumpen- und die Sensortherapie beherr-

schen, sondern auch die Anwendung und Besonderheiten des automatisierten Systems kennen, denn kein aktuelles System ist ein *Selbstläufer* (siehe unten), was u. U. Schwierigkeiten bereiten kann. In den USA zeigte sich, dass viele Erwachsene, aber auch Jugendliche nach 1 Jahr die Automatisierung nicht mehr verwenden. Als ursächlich wurde eine wahrscheinlich unzureichende Schulung festgestellt,

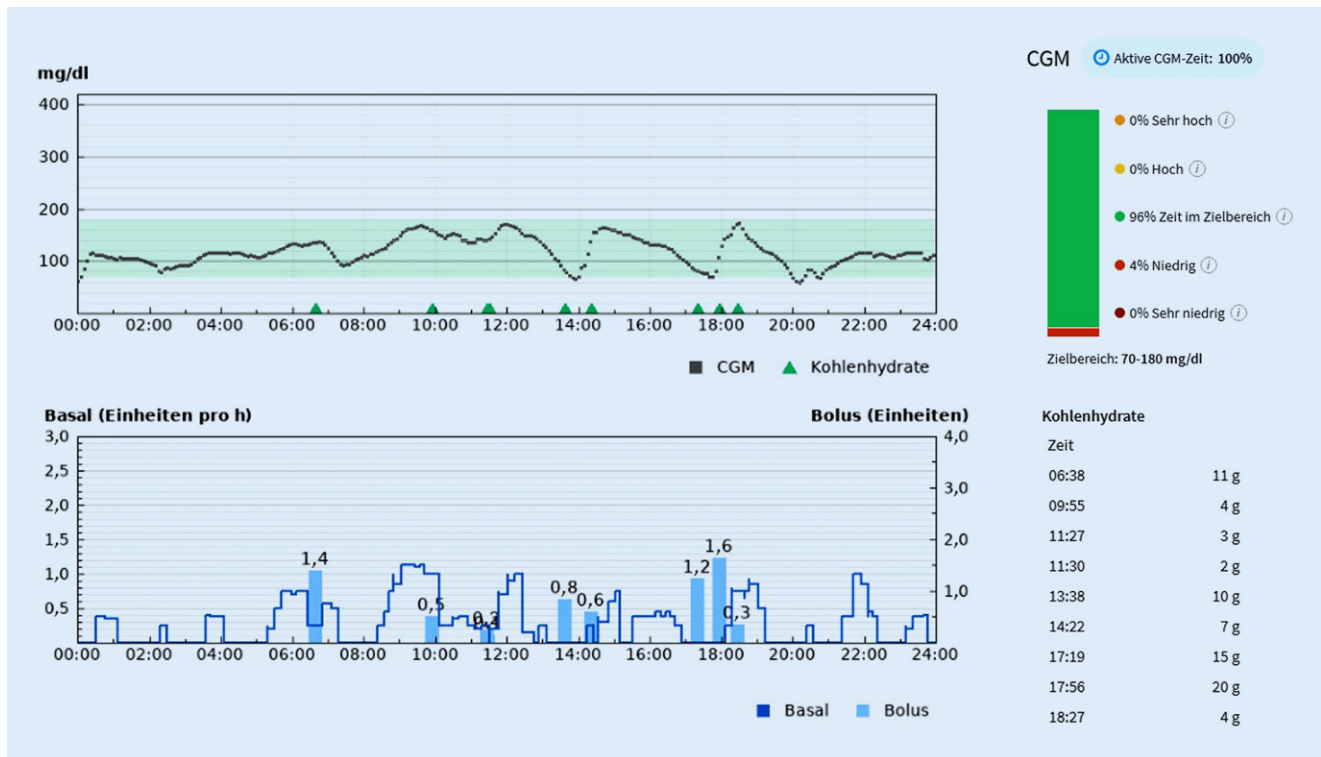


Abb. 3 ▲ Hybrid-AID-Modus mit dem CamAPS® Fx bei 6-jährigem Kind, 1 Tag, unterer Abschnitt: *blaue Kurve* automatische Steuerung der Basalrate, *Balken* manuelle Bolusgaben AID, „automated insulin delivery“, CGM „continuous glucose monitoring“. (Mit freundl. Genehmigung ©Martin Tauschmann, alle Rechte vorbehalten)

aber auch Erwartungen an den Grad der Automatisierung, den aktuelle Systeme nicht erfüllen konnten [17]. International und auch in Deutschland [18] gibt es daher inzwischen Konzepte, wie die Umstellung und Schulung auf ein solches System erfolgen könnten, um die Adhärenz und somit auch den Effekt des Systems zu erhalten.

Die erste Studie, in welcher 2 Hybrid-AID-Systeme verglichen wurden, ergab Vorteile für den Stoffwechsel bei dem System, das permissiver bei hohen Werten ist, also seltener die Automatisierung unterbricht, und das mehr Automatismus bei der Bolusabgabe besitzt, bei welchem also Bolusabgaben auf der Basis von Sensorwerten, anstatt Blutzuckermessungen, erfolgen [19].

Vollständig geschlossener Regelkreis

Ein vollständiger „closed loop“, also eine komplette, automatisierte Übernahme der Insulintherapie durch ein technisches System, ist derzeit aus vielerlei Gründen nicht möglich.

Die Anpassung der Insulintherapie basiert auf der Veränderung der Glukosesensorenwerte, bis aber postprandiale Anstiege der Gewebsglukosespiegel einen Gradienten ergeben, der auf eine Mahlzeitengabe rückschließen lässt, können 10–20 min vergehen. Anschließend wird das Insulin subkutan verabreicht, wobei auch bei neuen, ultraschnell wirkenden Insulinen mindestens 10 min für die Resorption benötigt werden. Somit bestehen bei vollautomatischen Systemen derzeit immer deutliche Peaks der Serum- und Gewebsglukosewerte nach dem Essen, die es eigentlich zu vermeiden gilt [20].

In einer kleinen Pilotstudie wurde versucht, zusätzlich zu einem kompletten „closed loop“ den SGLT-2-Inhibitor (SGLT-2: „sodium dependent glucose transporter 2“) Dapagliflozin zu verabreichen, um die Insulinwirkung um die renale Glukoseexkretion zu erweitern. Zwar erhöht sich mit Dapagliflozin die Zeit im Zielbereich, und die Auslenkung der Spiegel ist nicht ganz so hoch, aber hohe postprandiale Werte sind immer noch vorhanden [21].

In neueren Studien wird der Effekt eines sog. „meal announcement“, also eines Hinweises für das System auf eine kommende Mahlzeit, bezüglich einer rascheren Insulinausschüttung untersucht [22]. Aber keines der überprüften Systeme konnte Mahlzeiten so gut abdecken wie ein manueller Insulinbolus ca. 10 min vor dem Essen.

» Ein vollständiger „closed loop“ ist derzeit aus vielerlei Gründen nicht möglich

Für eine vollautomatische Behandlung auch von Unterzuckerungen bedarf es dann zusätzlich einer automatischen Substitution von Glukagon, denn die Insulinzufuhr kann bislang nur ausgeschaltet, aber nicht *antagonisiert* werden. Sogenannte bihormonelle Closed-Loop-Systeme befinden sich ebenfalls in der klinischen Erprobung [23]. Probleme bereiten dabei v. a. die Notwendigkeit zweier Katheter und das Entwickeln spezieller Algorithmen. Das Glukagonanalogon Dasiglucagon ist auch in

Hier steht eine Anzeige.



flüssiger Form stabil und kann somit sowohl für Pumpen als auch z. B. Fertigen zur Notfallbehandlung verwendet werden [24].

Regulatorische Aspekte

Ab Mai 2021 müssen in Europa verkehrsfähige Medizinprodukte von den Herstellern nach den Regelungen der neuen Medizinprodukteverordnung 2017/745 („medical device regulation“ [MDR]) hergestellt und geprüft sein. Die klinischen Daten aus Studien werden vom Hersteller an eine benannte Stelle übergeben, die das CE-Kennzeichen nach Überprüfung vergibt. Gegebenenfalls wird ein Expertenpanel der EU-Kommission (EXPAMED) hinzugezogen. Die Inhalte dieser Studien und ggf. die Expertenmeinung fließen dann in das CE-Kennzeichen ein. Dieses Vorgehen kann u. U. zu Problemen in der Verfügbarkeit für pädiatrische Patienten führen.

Manche Glukosesensoren sind nur für den Gebrauch an bestimmten Körperstellen vorgesehen. Für das CGM-System FreeStyle Libre ist im CE-Zertifikat nur der Gebrauch am Oberarm aufgeführt. Somit wird durch den Hersteller keine Gewährleistung für Sicherheit, Messwerte und Haltbarkeit des Geräts übernommen, wenn dieser Sensor z. B. am Bauch getragen wird, auch wenn dort das gleiche subkutane Fettgewebe vorliegt wie am Arm.

Bei Insulinpumpen kann es zu deutlichen Einschränkungen in der Auswahl der Insuline kommen. Je nach Hersteller kann es Beschränkungen geben, z. B. wenn die Geräte explizit für den Gebrauch der Insuline NovoRapid® und Humalog® bestimmt sind. Als einziges zinkfreies Insulin erwies sich Insulin Glulisin (Apidra®) bei Patienten mit einer Lipatrophie als vorteilhaft: Unter Apidra®-Nutzung sind betroffene Areale häufig rückläufig [25]. Diese einzige Option dürfte nach CE-Label dann nicht angewendet werden, da es im Rahmen des Einsatzes von Medizinprodukten keinen „off label use“, wie man ihn von Medikamenten kennt, gibt. Verordner von Medizinprodukten außerhalb der Zweckbestimmung können zum Betreiber und ggf. sogar zum Hersteller dieses

Produktes werden, mit voller Produkthaftung. Natürlich ist dies nur im Fall eines Rechtsstreits relevant, das Risiko liegt trotzdem auf Verordnerseite.

Die Folge ist, dass jemand, der sich strikt an diese Vorgabe hält, in ein verordnungsrechtliches Dilemma gerät. Wenn viele Anwender einer Insulinpumpe betreut werden, verstößt man mit einer hohen Verordnungszahl der Originalpräparate automatisch gegen die Biosimilarquote der kassenärztlichen Vereinigungen, die aktuell 27% bei den Substanzen Insulin Aspart (NovoRapid®) und Insulin Lispro (Humalog®) vorschreiben. Natürlich kann die Notwendigkeit der Verordnung aufgezeigt und belegt werden, sodass ein Regress nicht zu erwarten ist. Aufwand und Arbeit einer Prüfung sind jedoch vorhanden.

Implikationen für die Nutzung von Open-Source-Technologien

Schon lange gibt es die Bestrebung auch von Seiten der Anwender, Closed-Loop-Systeme zu entwickeln. Da die technischen Voraussetzungen für diese mit der Verbreitung leistungsfähiger Smartphones allgegenwärtig vorhanden sind, liegt es nahe, dass sich kundige Nutzer selbst entsprechende Systeme entwickeln. Aus dieser sog. Bewegung des „#wearenotwaiting“, initial in den USA, entstanden inzwischen mit vielen Insulinpumpen und Glukosesensoren kompatible Anwendungen sind. Allerdings handelt es sich hierbei auch um ein Verlassen des CE-Labels der einzelnen Produkte, sodass die Herstellerverantwortung erlischt. Wenn Ärzte dieses Vorgehen aktiv unterstützen, kann es im Falle von Haftungsfragen sogar so sein, dass der Verordner als allein verantwortlich für das Produkt gilt. Aktuell ist kein Fall bekannt, in dem nachträglich ein Arzt verklagt wurde; diese theoretische Möglichkeit jedoch veranlasste die Deutsche Diabetes Gesellschaft zu einer schriftlichen Stellungnahme, die im praktischen Alltag leider auch nicht weiterhilft. Letztlich liegt das Dilemma bei den Ärzten: Wenn Patienten ein Open-Source-System nutzen, muss trotzdem Insulin verschrieben werden. Dies zu verweigern würde nicht nur

ein u. U. langjähriges Vertrauensverhältnis kompromittieren, sondern auch dem sog. Sankt-Florians-Prinzip entsprechen: Das Dilemma würde weitergeschoben werden, denn ein Mensch mit Typ-1-Diabetes braucht nun einmal Insulin. Davon „nichts zu wissen“ kann letztlich auch kein Argument sein, denn der Verordner von Glukosesensoren ist auch dafür verantwortlich, die generierten Daten mit den Anwendern zu evaluieren – und ein AID-System ist in einem Report immer offensichtlich (■ **Abb. 1, 2, 3 und 4**).

Beruhigend ist an dieser Stelle, dass sich die Open-Source-Systeme als hoch effektiv erwiesen. Es gibt bisher keine abgeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien [26]. Aber die Erfolge, die in Einzelfallberichten, selbstberichteten Ergebnissen oder in den sozialen Medien zu finden sind, geben keinen Grund zur generellen Sorge, ■ **Abb. 4** zeigt ein Beispiel in der Anwendung.

Allerdings ist das Einrichten eines Open-Source-Systems auch nicht einfach und primär für Menschen mit ausgeprägtem technischem Verständnis geeignet. Empfehlen sollten behandelnde Ärzte es aus juristischer Sicht nicht.

Benachteiligung im Kleinkindalter

Aus den o. g. Aspekten muss geschlossen werden, dass insbesondere Kleinkinder mit einem Typ-1-Diabetes in Deutschland benachteiligt sind. Das derzeit einzige verfügbare System mit einer Hybrid-AID-Funktion, das von der GKV übernommen wird, ist erst für den Gebrauch ab 7 Jahren geeignet. Im Gegensatz zum europäischen CE-Label ist es in den USA bereits ab 2 Jahren zugelassen. Auch kommende Systeme sind erst ab einem höheren Alter anwendbar. Das verfügbare System CamAPS® Fx ist derzeit nicht verordnungsfähig, somit können Kleinkinder in Deutschland nicht mit so effizienten AID-Systemen behandelt werden wie größere Kinder. Und auch bei der Vorstufe, der prädiktiven Insulinabschaltung, gibt es derzeit nur ein Modell, das im Vorschulalter anwendbar ist. Neben der Industrie, die dafür verantwortlich ist, ihre Produkte

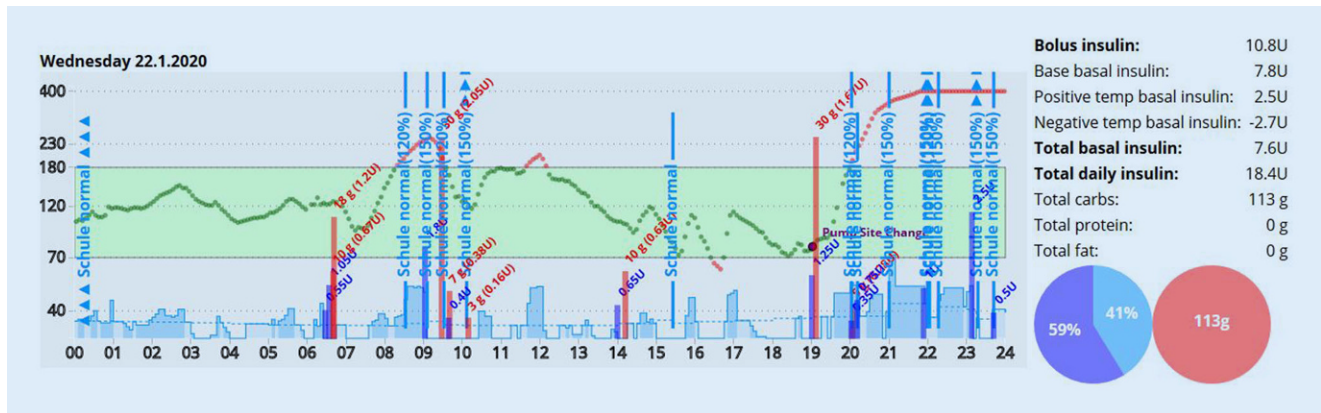


Abb. 4 ▲ Hybrid-AID-Modus mit einem AndroidAPS (Open-Source-App), 1 Tag, grüne Kurve Glukose im Zielbereich, rot Verlassen des Zielbereichs, blaue Kurve automatische Steuerung der Basalrate, rote Balken manuelle Bolusgaben mit Angabe der Kohlenhydrate, blaue Balken automatische Korrekturen, senkrechte Schrift Wechsel des Profils; AID „automated insulin delivery“. (Mit freundl. Genehmigung ©Torben Biester, alle Rechte vorbehalten)

auch im Kleinkindalter zu prüfen und dann mit einem entsprechenden CE-Label zu versehen, sind hier Organisationen von Betroffenen und Behandlern gefordert, dies einzufordern. Ein Grund für die derzeit noch nicht vorhandene Verordnungsfähigkeit des CamAPS® Fx ist die Begrenzung der gesetzlichen Verordnungsfähigkeit von Apps (digitale Gesundheitsanwendungen [DiGA]) auf die Medizinproduktklassen I und IIa. Da eine AID-App-Therapieänderungen automatisch vornehmen kann, gehört sie in die Gruppe der invasiveren Medizinprodukte IIb. Diese wurden bei der Gesetzgebung nicht berücksichtigt.

Parameter zur Beurteilung der Therapieziele

Der HbA_{1c}-Wert als einzige in Langzeitstudien validierte Größe ist seit der DCCT-Studie der Parameter, der zu Rate gezogen wird, um die glykämische Einstellung der letzten 8–10 Wochen zu beurteilen. Ein höherer HbA_{1c}-Wert geht mit einem größeren Risiko für den Eintritt von Folgeerkrankungen einher, ab 8 % (64 mmol/mol) ist der Risikoanstieg im Bezug zum HbA_{1c} exponentiell höher. Ein niedrigerer HbA_{1c}-Wert ist nicht mehr gleichbedeutend mit dem Risiko für mehr schwere Unterzuckerungen, wie es in der Vergangenheit der Fall war [2]. Daher ist der HbA_{1c}-Wert weiterhin fester Bestandteil in der Regelversorgung und der Qualitätssicherung im

Rahmen des Disease-Management-Programms (DMP).

Da der HbA_{1c}-Wert keine Aussage über die Durchführung der Behandlung, Probleme mit der Therapie, der Insulindosierung oder schwankenden Werten zulässt, ist dieser Parameter für die Therapieanpassung und Beratung ungeeignet. Mit einer kontinuierlichen Glukosemessung entfällt bis auf wenige spezielle Situationen die Notwendigkeit, ein ausführliches Blutzuckertagebuch zu führen. Dieses ist nicht erforderlich, da Insulin- und Kohlenhydratmengen bei Nutzung eines Bolusrechners automatisch aufgezeichnet werden, die glykämischen Daten werden direkt über den Sensor erfasst. Somit kann auf Basis dieser Werte, die in visualisierter oder numerischer Form die Realität abbilden, die Beratung erfolgen. Aus kumulierten Daten lässt sich ein Glukosemanagementindex (GMI) ableiten, der dem gemessenen HbA_{1c}-Wert recht nahe kommt [27].

» Therapieziele werden auf Technologie ausgerichtet

Die Zeit im Zielbereich kann ebenfalls errechnet werden: Es handelt sich um den täglichen Zeitraum, den ein Anwender im Korridor zwischen 70 und 180 mg/dl (3,9 und 10,0 mmol/l) verbringt, der in einem internationalen Konsens als der sinnvolle, permissive Stoffwechselbereich angesehen wurde.

Über 70 % eines Tages sollten in ihm verbracht werden, dann lässt sich ein HbA_{1c}-Wert < 7 % (53 mmol/mol), wie in den Leitlinien vorgesehen, erreichen. Um unangenehme Situationen zu vermeiden, sollten weniger als 4 % des Tages im hypoglykämischen Bereich < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) verbracht werden, also weniger als 1 h täglich [28]. Für die Vermeidung schwerer Unterzuckerungsereignisse sollten Werte < 54 mg/dl (3,0 mmol/l) in weniger als 1 % der Zeit auftreten. Die Zeit im Zielbereich korreliert mit dem HbA_{1c}-Wert hinsichtlich des Folgeerkrankungsrisikos [29].

Telemedizin

Mit der Nutzung aktueller AID-Geräte sind das Auslesen in eine Cloud-basierte Software bzw. die direkte Verfügbarkeit verbunden. Da es für aktuelle Systeme keine stationären Auslesemöglichkeiten mehr gibt und die Systeme CE-zertifiziert und G-BA-überprüft (G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss) sind, dürfen datenrechtliche Bedenken für das einzelne Team keine Rolle spielen, da das Evaluieren der Therapiedaten integraler Bestandteil der Behandlung ist. Weiterhin wird durch die Cloud-Anwendungen die Notwendigkeit der stets persönlichen Anwesenheit der Nutzer für die Therapieanpassung zumindest teilweise aufgehoben.

Es gibt bereits vielversprechende Ansätze, Angebote jenseits des Quartalsbe-

suchs zu schaffen, um den Familien eine fundierte Beratung oder Problemlösung auch ohne persönliches Erscheinen im u. U. weit entfernten Behandlungszentrum zu ermöglichen [30]. Leider ist die Telemedizin derzeit nur als *Nebenbetreuung* im Rahmen der GKV vorgesehen, im DMP ist sie nicht erwähnt, klare Regelungen, die eine kostendeckende Vergütung ermöglichen, fehlen derzeit.

Fazit für die Praxis

- In der pädiatrischen Behandlung des Typ-1-Diabetes ist die Nutzung von Technologien wie Glukosesensor und Insulinpumpe Standard. Deren Zusammenspiel kann eine Automatisierung bei der Insulinabgabe ermöglichen.
- Gesetzlich krankenversicherten Kindern und Jugendlichen steht derzeit nur ein AID-System (AID: „automated insulin delivery“) zur Verfügung.
- Für Kleinkinder gibt es keine regelhafte AID-Versorgung.
- Vollautomatische Systeme sind derzeit in der postprandialen Phase nicht effektiv und daher nicht marktreif.
- Eine strukturierte Schulung bleibt Grundlage einer anhaltenden und erfolgreichen Therapiedurchführung.
- Für das komplementäre Angebot einer telemedizinischen Betreuung bieten Pumpen und Sensoren eine gute Datengrundlage, um bei Anpassungen der Therapie im Alltag beraten zu können.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Torben Biester
Kinder- und Jugendmedizin,
Diabetologie, Notfallmedizin,
Fachgebundene genetische
Beratung DDG, Kinder- und
Jugendkrankenhaus AUF DER
BULT
Janusz-Korczak-Allee 12,
30173 Hannover, Deutschland
Biester@hka.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Biester erhielt Honorare für Vorträge oder Beratertätigkeit von AstraZeneca, DexCom, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Ypsomed. Seit 2021 ist er Mitglied im Expertengremium für Medizinprodukte der EU-Kommission. Er ist Prüfärzt einer Studie mit Insulinpumpen von Medtronic. K. Dovc erhielt Honorare für Vorträge von Pfizer, Novo Nordisk und Eli Lilly. T. Biester und K. Dovc sind Mitglieder im EXPAMED-Panel der EU-Kommission für Medizinprodukte. A. Chobot erhielt Honorare für Vorträge von Medtronic, Novo Nordisk und Sanofi. M. Tauschmann erhielt Honorare für Vorträge von Novo Nordisk und ist Prüfärzt einer CamAPS®-Studie in Österreich. T. Kapellen erhielt Honorare für Vorträge von Pfizer, Lilly, Sanofi und Aegerion und ist Studienleiter für eine CamAPS®-Studie in Deutschland.

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. Cherubini V, Grimsman JM, Akesson K, Birkebaek NH, Cinek O, Dovc K et al (2020) Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia* 63(8):1530–1541
2. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schober E, Karges W et al (2014) Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med* 11(10):e1001742
3. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J et al (2020) Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA* 324(8):801–804
4. Holder M, Ehehalt S (2020) Significant reduction of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents with type 1 diabetes-The Stuttgart Diabetes Awareness Campaign, Germany. *Pediatr Diabetes* 21(7):1227–1231
5. Vliebergh J, Lefever E, Mathieu C (2021) Advances in newer basal and bolus insulins: impact on type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 28(1):1–7
6. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, Rami-Merhar B, Lillenthal E, von Sengbusch S et al (2019) Temporal trends and contemporary use of insulin pump therapy and glucose monitoring among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes between 1995 and 2017. *Diabetes Care* 42(11):2050–2056
7. Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, Papsch M, Thon A, Heidtmann B et al (2020) Reduction in diabetic Ketoacidosis and severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes during the first year of continuous glucose monitoring: a multicenter analysis of 3,553 subjects from the DPV registry. *Diabetes Care* 43(3):e40–e42
8. Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM, von dem Berge T, Heidtmann B, Nagl K et al (2021) Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *Lancet Child Adolesc Health* 5(1):17–25
9. Weisman A, Bai J-W, 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 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(7):501–512
10. Doyle FJ 3rd, Huyett LM, Lee JB, Zisser HC, Dassau E (2014) Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. *Diabetes Care* 37(5):1191–1197
11. Bregon MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E et al (2020) A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 383(9):836–845
12. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME et al (2018) Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 392(10155):1321–1329
13. Nimri R, Bratina N, Kordonouri O, Avbelj Stefanija M, Fath M, Biester T et al (2017) MD-Logic overnight type 1 diabetes control in home settings: a multicentre, multinational, single blind randomised trial. *Diabetes Obes Metab* 19(4):553–561
14. Dovc K, Battelino T (2021) Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol* 30(1):1–10
15. 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
16. Amadou C, Franc S, Benhamou PY, Lablanche S, Huneker E, Charpentier G et al (2021) Diabloop DBLG1 closed-loop system enables patients with type 1 diabetes to significantly improve their glycemic control in real-life situations without serious adverse events: 6-month follow-up. *Diabetes Care* 44(3):844–846
17. Messer LH, Berget C, Vigers T, Pyle L, Geno C, Wadwa RP et al (2020) Real world hybrid closed-loop discontinuation: predictors and perceptions of youth discontinuing the 670G system in the first 6 months. *Pediatr Diabetes* 21(2):319–327
18. Biester T, Bratina N, Lange K, Biester S, Remus K, Thomas A et al (2020) Diabetesberatung zum Hybrid-AID-System bei Typ-1-Diabetes: neue Perspektiven und Therapieempfehlungen. *Diabetol Stoffwechsl* 15(02):147–156
19. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D et al (2021) A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 397(10270):208–219
20. Forlenza GP, Cameron FM, Ly TT, Lam D, Howsmon DP, Baysal N et al (2018) Fully closed-loop multiple model probabilistic predictive controller artificial pancreas performance in adolescents and adults in a supervised hotel setting. *Diabetes Technol Ther* 20(5):335–343
21. Biester T, Müller I, dem Berge T, Atlas E, Nimri R, Phillip M et al (2021) Add-on therapy with dapagliflozin under full closed loop control improves time in range in adolescents and young adults with type 1 diabetes – the DAPAdream study. *Diabetes Obes Metab* 23(2):599–608. <https://doi.org/10.1111/dom.14258>
22. Dovc K, Piona C, Yesiltepe Mutlu G, Bratina N, Jenko Bizjan B, Lepej D et al (2020) 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* 43(1):29–36
23. Blauw H, Onvlee AJ, Klaassen M, van Bon AC, DeVries JH (2021) Fully closed loop glucose control with a Bihormonal artificial pancreas in adults with type 1 diabetes: an outpatient, randomized, crossover trial. *Diabetes Care* 44(3):836–8. <https://doi.org/10.2337/dc20-2106>
 24. Hövelmann U, Bysted BV, Mouritzen U, Macchi F, Lamers D, Kronshage B et al (2018) Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of dasiglucagon, a novel soluble and stable glucagon analog. *Diabetes Care* 41(3):531–537
 25. Kordonouri O, Biester T, Weidemann J, Ott H, Remus K, Grothaus J et al (2020) Lipoatrophy in children, adolescents and adults with insulin pump treatment: Is there a beneficial effect of insulin glulisine? *Pediatr Diabetes* 21(7):1285–91. <https://doi.org/10.1111/pedi.13094>
 26. Kesavadev J, Srinivasan S, Saboo B, Krishna BM, Krishnan G (2020) The do-it-yourself artificial pancreas: a comprehensive review. *Diabetes Ther* 11(6):1217–1235
 27. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A et al (2018) Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 41(11):2275–2280
 28. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al (2019) Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 42(8):1593–1603
 29. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS et al (2019) Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 42(3):400–405
 30. von Sengbusch S, Eisemann N, Mueller-Godeffroy E, Lange K, Doerdelmann J, Erdem A et al (2020) Outcomes of monthly video consultations as an add-on to regular care for children with type 1 diabetes: A 6-month quasi-randomized clinical trial followed by an extension phase. *Pediatr Diabetes* 21(8):1502–1515



© Michael Setzplandt

Galenus-von-Pergamon-Preis 2021 - die Kandidaten

Leqvio® – erste siRNA zur Hypercholesterinämie-Behandlung

Inclisiran (Leqvio®) von Novartis ist die bisher einzige small interfering RNA zur Hypercholesterinämie-Behandlung. Dieser Kandidat für den diesjährigen Galenus-von-Pergamon-Preis induziert eine starke und anhaltende Senkung von LDL-Cholesterin und muss in der Dauertherapie nur einmal alle sechs Monate subkutan appliziert werden.

LDL-Cholesterin (LDL-C) ist der wichtigste Treiber von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Je tiefer die LDL-C-Spiegel gesenkt werden, desto ausgeprägter ist der günstige Effekt. Im Versorgungsalltag erreichen jedoch die meisten Risikopatienten trotz optimierter oraler Therapie nicht die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte.

Dauertherapie: Gabe alle sechs Monate

Inclisiran (Leqvio®) ist eine doppelsträngige kleine interferierende (small interfering) Ribonukleinsäure (siRNA). Sie hemmt die Bildung des Enzyms Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9), das eine Schlüsselrolle im Cholesterinstoffwechsel spielt. Inclisiran wird nach einer initialen Dosis und einer weiteren Dosis nach drei Monaten dann in der Dauertherapie nur alle sechs Monate subkutan injiziert.

Inclisiran wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet, in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierten Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden

Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder mit Kontraindikation für ein Statin. Eine gepoolte Analyse der drei zulassungsrelevanten Studien ORION-9, -10 und -11 zeigte eine signifikante Senkung des LDL-C-Spiegels: Mit der siRNA erreichten nach 17 Monaten 68 % der Patienten einen LDL-C-Wert von 70 mg/dl und 52 % einen LDL-C-Wert von 50 mg/dl. Dabei war die LDL-C-Senkung konsistent über alle Subgruppen hinweg. Darüber hinaus wurde die Reduktion von PCSK9, Apolipoprotein B, Nicht-HDL-C und Lipoprotein(a) dokumentiert. Als einzige mit Inclisiran assoziierte unerwünschte Wirkungen traten leichte bis mäßige Reaktionen an der Injektionsstelle auf, die ohne Folgeschäden wieder abklangen.

Infos zum Preis

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis Deutschland werden seit 1985 jedes Jahr herausragende Arzneimittel-Innovationen ausgezeichnet, die in Deutschland auf den Markt gebracht worden sind. Ziel des von der Springer Medizin Verlag GmbH gestifteten Preises ist es, die pharmakologische Forschung für innovative Arzneimittel zu fördern. Vergeben wird der Galenus-von-Pergamon-Preis in den Kategorien „Primary Care“, „Specialist Care“ und „Orphan Drugs“. Über die Zuerkennung entscheidet eine unabhängige Expertenjury. Die Verleihung findet am 21. Oktober 2021 im Rahmen eines Festaktes in Berlin statt. (kw)