

Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie mit einem integrierten Algorithmus bei Erwachsenen Personen mit Diabetes mellitus Typ 1

Einfluss auf das Auftreten von Hypoglykämien

Eine Systematische Literaturarbeit

Zusammenfassung der Bachelorthesis/-arbeit

Autorinnen: Sonja Beutler
Sarah Briggeler

Referent: Bernhard Auer-Böer, MSc

Berner Fachhochschule Departement Gesundheit
Bachelor of Science Pflege, Vollzeitstudiengang 2017

Zusammenfassung erstellt: Bern, den 31.03.2021

Einleitung

In der Schweiz leben rund eine halbe Million Menschen mit Diabetes (Bundesamt für Statistik, 2018). Dabei tritt bei ca. 10 Prozent der Betroffenen der Diabetes mellitus Typ 1 und bei ca. 90% der Diabetes mellitus Typ 2 auf (Bundesamt für Gesundheit, 2018). Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Diabetes mellitus Typ 1, welcher sich laut Kurz und Rey (2018) im jungen Erwachsenenalter manifestiert. Man geht davon aus, dass beim Diabetes mellitus Typ 1 ein Virusinfekt eine Autoimmunerkrankung auslöst, was dazu führt, dass die Zellen im menschlichen Körper, welche Insulin produzieren, zerstört werden (Kurz & Rey, 2018). Durch die Zerstörung dieser Zellen wird kein Insulin mehr produziert und der Blutzuckerwert steigt an. Deshalb benötigen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 eine lebenslange Zufuhr von Insulin. Das Insulin sorgt dafür, dass der erhöhte Blutzuckerwert wieder auf den Normwert sinkt (Kurz & Rey, 2018). Um den Blutzuckerwert erfassen zu können, verwendet man in den meisten Fällen ein Blutzuckermessgerät (Döbele & Becker, 2016). Eine andere Methode umfasst die kontinuierliche Glukosemessung (Gehr & Biester, 2018). Die benötigte Dosis von Insulin wird individuell an die Betroffenen angepasst (Lechleitner et. al., 2019). Die Verabreichung des Insulins erfolgt durch Injektionen, welche in verschiedene Arten vorkommen können. Dadurch sind die Betroffenen täglichen Injektionen ausgesetzt. Die Betroffenen müssen sich mit der Durchführung und Bedeutung der Glukosemessung und der Insulin-Injektion auskennen (Haak et al., 2019). Eine Therapie mit der Insulinpumpe geht einen Grossteil dieser Herausforderungen an und vereinfacht das Leben der Betroffenen massgeblich. Wie auch bei den Insulininjektionen gibt es bei der Insulinpumpentherapie verschiedene Systeme. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der artifiziellen Pankreas, auch closed-loop System genannt. Bei diesem System werden die kontinuierliche Glukosemessung und die Insulinpumpentherapie miteinander verknüpft. Eine Kontrolleinheit, bestehend aus Algorithmen, welche die entsprechende Insulindosis anhand des gemessenen Glukosewertes berechnet, gehört ebenfalls zum closed-loop System dazu (Forst & Zi, 2016). Die täglichen Insulininjektionen und Blutglukosekontrollen durch die betroffene Person fallen bei dieser Art der Therapie weg, da die Insulinpumpe und die Glukosemessung am Körper der Betroffenen getragen werden. Die Insulinzufuhr wird kontinuierlich über die Pumpe abgegeben. Somit wird die Funktion der Bauchspeicheldrüse imitiert (Frankhauser, 2018). Solche automatisierten Insulinabgabesysteme mit Kontrollalgorithmen streben einen stabilen Wert der Blutglukose an, um Hypoglykämien entgegenwirken (Kurz & Rey, 2018). Eine Hypoglykämie ist gegeben, wenn die Glukosekonzentration bei 3.9mmol/l oder darunterliegt. Ursachen für solche Entgleisungen sind laut Kurz und Rey (2018) die Überdosierung des injizierten Insulins, Alkoholgenuß

oder eine zu starke körperliche Anstrengung. Schwere Hypoglykämien können bis zum Hirntod führen und müssen daher früh erkannt werden. Das Auftreten von vermehrten schweren Hypoglykämien sind Indikationen für den Einsatz von automatisierten Insulinabgabesystemen mit integriertem Kontrollalgorithmus, welcher zur Früherkennung von Hypoglykämien beiträgt (Maitre et al., 2016).

Forschungsfrage und Zielsetzung

Welchen Einfluss hat eine sensorunterstützte Insulinpumpentherapie mit einem integrierten, kontrollierenden und steuernden Algorithmus auf das Auftreten von Hypoglykämien im Alltag bei erwachsenen Personen mit Diabetes mellitus Typ 1?

Ziel der Arbeit ist es, eine pflegerelevante Antwort auf die Forschungsfrage zu erarbeiten und deren Implementierung in die Pflegepraxis. Letztendlich wird angestrebt, Erkenntnisse bezüglich der Beratung und Schulung von betroffenen Personen, sowie deren Prävention von Hypoglykämien bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einer closed-loop Insulinpumpentherapie und integriertem steuernden Kontrollalgorithmus zu liefern.

Methode

Auf den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) über PubMed und Cumulativ Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Mithilfe von Schlüsselbegriffen, welche nach einer vertieften Auseinandersetzung mit der Fragestellung festgelegt wurden, konnten 11 Studien gefunden werden. Anhand vorgegebener Checklisten wurde die Qualität der einzelnen Studien eingeschätzt.

Resultate und Diskussion

Die Fragestellung dieser Arbeit lässt die Art des integrierten Kontrollalgorithmus offen. Deshalb werden die Resultate in prädiktive und nicht prädiktive Algorithmen aufgeführt. Zum Schluss werden die Resultate der Studie aufgeführt, welche einen nicht prädiktive und einen prädiktiven Algorithmus im direkten Vergleich untersucht.

Nicht prädiktive Algorithmen

Der Einfluss von nicht prädiktiven Algorithmen auf das Auftreten von Hypoglykämien bei Erwachsenen Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 wurde in der Studie von Rosetti et al. (2017) und derjenigen von Ly et al. (2017) untersucht. Beide Studien untersuchten das Auftreten von Hypoglykämien anhand einer Interventionsgruppe im Vergleich zu einer

Kontrollgruppe, wobei in der ersten Gruppe ein closed-loop System mit integriertem proportional-integral-derivative-Algorithmus (PID) verwendet wurde und in der Kontrollgruppe eine sensorunterstützte Therapie. Letztere wird auch open-loop System genannt.

Vergleichbar sind die verwendeten Studien, indem beide bei ihren Probanden den mittleren Glukosewert, sowie die verbrachte Zeit in einem Glukosebereich von 70-180 mg/dl und unterhalb von 70 mg/dl messen.

Die Studie von Rosetti et al. (2017) unterscheidet sich von der Studie von Ly et al. (2017) bei der Dauer, während welcher die Glukosemessung an den Probanden durchgeführt wurde, dem Setting der Durchführung, der Grösse und Heterogenität, der Dauer des Diabetes der Probanden, sowie dem Evidenzlevel der beiden Studien. Alle Kriterien sprechen für die höhere Gewichtung der Ergebnisse der Studie von Rosetti et al. (2017). Aus den Ergebnissen der Studie von Rosetti et al. (2017) kann resultiert werden, dass sich der Gebrauch einer sensorunterstützten Insulinpumpe mit integriertem Algorithmus positiv auf die Einstellung der Glukosekonzentration auswirkt, ohne das Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien zu verstärken. Aus den Ergebnissen der Studie von Ly et al. (2017) kann geschlossen werden, dass die nicht prädiktiv steuernden Algorithmen in einer nicht klinischen Umgebung einen positiven Einfluss haben auf das seltenere Auftreten von Hypoglykämien bei erwachsenen Personen mit Diabetes mellitus Typ 1. Für den Alltagsgebrauch werden die von Rosetti et al. (2017) verwendeten Instrumente empfohlen, da bei diesen die Eingabe der Anzahl Kohlenhydrate und der abgegebenen Insulinboli vor den Mahlzeiten wegfallen.

Aus den Ergebnissen lässt sich schliessen, dass sich nicht prädiktive Algorithmen in klinischer Umgebung positiv auf den mittleren Glukosewert sowie auf die verbrachte Zeit im Ziel-bereich der Glukosekonzentration auswirken. In einer nicht klinischen Umgebung hingegen, konnte dies nicht mit einem statistisch signifikanten Unterschied nachgewiesen werden. Bezüglich der verbrachten Zeit im hypoglykämischen Bereich kann mit den vorliegenden Ergebnissen keine aussagekräftige Schlussfolgerung gezogen werden, da sich die Ergebnisse der beiden Studien in diesem Punkt stark unterscheiden.

Prädiktive Algorithmen

Acht der verwendeten Studie vergleichen die Auswirkung auf das Auftreten von Hypoglykämien und der verbrachten Zeit im hypoglykämischen Bereich bei betroffenen Personen mit prädiktiven Algorithmen mit sensorunterstützten oder open-loop Therapien. Die prädiktiven Algorithmen werden unterteilt in diejenigen, welche als Reaktion auf Abweichungen aus dem Zielbereich des Glukosewertes die Basalratenzufuhr unterbrechen

und diejenigen, welche als Reaktion auf die vorhergesehenen Abweichungen der Glukosekonzentration die Basalratenzufuhr anpassen.

Unterbruch der Basalrate

Die Studien von Abraham et al. (2016), Forlenza et al. (2018) und Abraham et al. (2017) untersuchten in den Interventionsgruppen jeweils die Auswirkungen eines predictive low glucose management system (PLGM), welcher die Glukosewerte 30 Minuten im Voraus berechnete im Vergleich zur herkömmlichen sensorunterstützten Pumpentherapie (SAP) in der Kontrollgruppe. Die Studien unterscheiden sich im Setting, der Dauer der Durchführung der Studie, der Grösse des Samples, sowie dem programmierten Schwellenwert für die Abschaltung der Insulinzufuhr.

Aus den Ergebnissen kann gefolgert werden, dass sich der Gebrauch von PLGM Systemen positiv auf ein weniger häufiges Auftreten von Hypoglykämien auswirkt. Betroffene Personen verbringen durch die Anwendung von PLGM Systemen weniger Zeit im hypoglykämischen Bereich als mit der Anwendung der SAP-Therapie. PLGM Systeme tragen zudem massgebend dazu bei, die verbrachte Zeit im Zielbereich der Glukosekonzentration zu erhöhen.

Anpassung der Basalrate

Ebenfalls prädiktive Algorithmen wurden in den Studien von Finan et al. (2016), Thabit et al. (2015), Kropff et al. (2015), Anderson et al. (2016) und Cameron et al. (2017) untersucht. Im Unterschied zu Abraham et al. (2016), Forlenza et al. (2018) und Abraham et al. (2017) jedoch ohne programmierten Schwellenwert des Glukosewertes, welcher bei Unterschreitung die direkte Abschaltung der Insulinzufuhr zur Folge hat. Die Studien wurden nach zuvor festgelegten Kriterien untereinander verglichen. Am stärksten gewichtet wurden nach dem kritischen Vergleich die Ergebnisse der Studie von Thabit et al. (2015) und derjenigen von Kropff et al. (2015). Ein Grund dafür ist das am Alltagsnahesten gewählten Setting. Aus den Ergebnissen der verwendeten Studien kann gesagt werden, dass prädiktive Algorithmen, welche die Basalratenzufuhr anhand des vorausgesagten Glukosewertes anpassen, die verbrachte Zeit im Zielbereich erhöhen können. Der mittlere Glukosewert wird durch die Anwendung von MPC Algorithmen nicht signifikant beeinflusst. Die Zeit im hypoglykämischen Bereich kann durch die Anwendung der entsprechenden Algorithmen vermindert werden und schweren Hypoglykämien weitgehend vorgebeugt werden. Hybrid closed-loop Systeme weisen in Bezug auf das Auftreten von Hypoglykämien jedoch immer noch die besseren Ergebnisse auf, als komplette artificial pancreas, welche keine zusätzliche Informations-abgabe an das System durch die betroffenen Personen erfordern.

Vergleich nicht prädiktive und prädiktive Algorithmen

Der direkte Vergleich zwischen einem nicht prädiktiven (PID) und einem prädiktiven (MPC) Algorithmus wurde einzig in der Studie von Pinsker et al. (2016) untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass sich der MPC positiv auf den mittleren Glukosewert und die verbrachte Zeit im Zielbereich des Glukosewertes auswirkt. Obwohl die Resultate aufgrund der tieferen Werte der verbrachten Zeit im hypoglykämischen Bereich und der Anzahl Hypoglykämie Ereignisse tendenziell für den PID Algorithmus und nicht für den MPC Algorithmus sprechen, lassen sich bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien aus dieser Studie keine aussagekräftigen Schlüsse ziehen.

Schlussfolgerung

Der Arbeit, auf welche sich diese Zusammenfassung bezieht, kann entnommen werden, dass die Anwendung von sensorunterstützten Insulinpumpen mit integriertem steuernden Kontrollalgorithmus einen positiven Einfluss auf das Auftreten von Hypoglykämien bei erwachsenen Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 haben. Für eine nachhaltige Implementation von closed-loop Systemen in die Praxis und dem Aufrechterhalten der Patientensicherheit wird empfohlen, dass der Umgang mit closed-loop Systemen in Institutionen einheitlich gestaltet wird, Standards und Leitlinien erstellt werden und das Personal gut geschult wird. Obwohl die Technologie mit den intelligenten Programmierungen der Funktion eines natürlichen Pankreas nahe kommt, gilt weiterhin ein Appell an die Eigenverantwortung der betroffenen Personen, um ihre Sicherheit auch in ihrer privaten Umgebung zu gewährleisten.

Literaturverzeichnis

Abraham, M. B., de Bock, M., Paramalingam, N., O'Grady, M. J., Ly, T. T., George, C., ...

Jones, T. W. (2016). Prevention of Insulin-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes with Predictive Low Glucose Management System. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 18(7), 436–443. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0364>

Abraham, M. B., Nicholas, J. A., Smith, G. J., Fairchild, J. M., King, B. R., Ambler, G. R., ... on behalf of the PLGM Study Group. (2017). Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-Term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, dc171604. <https://doi.org/10.2337/dc17-1604>

Anderson, S. M., Raghinaru, D., Pinsker, J. E., Boscari, F., Renard, E., Buckingham, B. A., ... Kovatchev, B. (2016). Multinational Home Use of Closed-Loop Control Is Safe and Effective. *Diabetes Care*, 39(7), 1143–1150. <https://doi.org/10.2337/dc15-2468>

Bundesamt für Gesundheit. (2018). Bundesamt für Gesundheit. Abgerufen 30. März 2020, von Diabetes website: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/diabetes.html>

Bundesamt für Statistik. (2018). Bundesamt für Statistik. Abgerufen 5. März 2020, von Diabeteswebsite: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/diabetes.html>

Cameron, F. M., Ly, T. T., Buckingham, B. A., Maahs, D. M., Forlenza, G. P., Levy, C. J., ... Bequette, B. W. (2017). Closed-Loop Control Without Meal Announcement in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 19(9), 527–532. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0078>

Döbele, M., & Becker, U. (2016). Blutzuckermessung. In M. Döbele & U. Becker (Hrsg.), *Ambulante Pflege von A bis Z* (S. 69–71). https://doi.org/10.1007/978-3-662-49885-9_21

- Finan, D. A., Dassau, E., Breton, M. D., Patek, S. D., McCann, T. W., Kovatchev, B. P., ... Venugopalan, R. (2016). Sensitivity of the Predictive Hypoglycemia Minimizer System to the Algorithm Aggressiveness Factor. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 10(1), 104–110. <https://doi.org/10.1177/1932296815593292>
- Forlenza, G. P., Li, Z., Buckingham, B. A., Pinsky, J. E., Cengiz, E., Wadwa, R. P., ... Beck, R. W. (2018). Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care*, 41(10), 2155–2161. <https://doi.org/10.2337/dc18-0771>
- Forst, T., & Zijlstra, E. (2016). Wie nah sind wir am artifiziellen Pankreas? *Info Diabetologie*, 10(4), 36–43. <https://doi.org/10.1007/s15034-016-0786-3>
- Frankhauser, B. (2018, Oktober 30). d-journal—Zeitschrift von diabetesschweiz. Abgerufen 10. März 2020, von I have a dream website: <https://www.d-journal.ch/diabetes-aktuell/i-have-a-dream-ein-computer-uebernimmt-ihr-diabetes-management/>
- Gehr, B., & Biester, T. (2018). Kontinuierliche Glukosemessung: Auf dem Weg zum Standard in der Diabetestherapie. *Der Diabetologe*, 14(6), 417–432. <https://doi.org/10.1007/s11428-018-0383-2>
- Haak, T., Gözl, S., Fritsche, A., Fuchtenbusch, M., Siegmund, T., Schnellbacher, E., ... Droßel, D. (2019). Therapie des Typ-1-Diabetes: Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057–013; 2. Auflage), Stand: 30. Juni 2018. *Der Diabetologe*, 15(2), 135–145. <https://doi.org/10.1007/s11428-019-0458-8>
- Kropff, J., Del Favero, S., Place, J., Toffanin, C., Visentin, R., Monaro, M., ... Magni, L. (2015). 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: A randomised crossover trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(12), 939–947. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00335-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00335-6)
- Kurz, A., & Rey, J. (2018). *Pflege konkret-Innere Medizin* (7. Aufl.). München: Elsevier GmbH.

- Lechleitner, M., Kaser, S., Hoppichler, F., Roden, M., Weitgasser, R., Ludvik, B., ... Clodi, M. (2019). Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2019). *Wiener klinische Wochenschrift*, 131(S1), 77–84. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1493-6>
- Ly, T. T., Weinzimer, S. A., Maahs, D. M., Sherr, J. L., Roy, A., Grosman, B., ... Buckingham, B. A. (2017). Automated hybrid closed-loop control with a proportional-integral-derivative based system in adolescents and adults with type 1 diabetes: Individualizing settings for optimal performance: Individualizing settings for hybrid closed-loop. *Pediatric Diabetes*, 18(5), 348–355. <https://doi.org/10.1111/pedi.12399>
- Maitre, S., Jaafar, J., Gastaldi, G., & Philippe, J. (2016). Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*, 16(35). <https://doi.org/10.4414/smf.2016.02701>
- Pinsker, J. E., Lee, J. B., Dassau, E., Seborg, D. E., Bradley, P. K., Gondhalekar, R., ... Doyle, F. J. (2016). Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care*, 39(7), 1135–1142. <https://doi.org/10.2337/dc15-2344>
- Rossetti, P., Quirós, C., Moscardó, V., Comas, A., Giménez, M., Ampudia-Blasco, F. J., ... Vehí, J. (2017). Closed-Loop Control of Postprandial Glycemia Using an Insulin-on-Board Limitation Through Continuous Action on Glucose Target. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 19(6), 355–362. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0443>
- Thabit, H., Tauschmann, M., Allen, J. M., Leelarathna, L., Hartnell, S., Wilinska, M. E., ... Hovorka, R. (2015). Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2129–2140. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509351>