

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

Einfluss auf das Auftreten von Hypoglykämien

Bachelor-Thesis

Sonja Beutler

Matrikel-Nr. 17-267-279

Sarah Briggeler

Matrikel-Nr. 17-267-238

Berner Fachhochschule Departement Gesundheit

Bachelor of Science Pflege, Vollzeitstudiengang VZ 2017

Referent

Bernhard Auer-Böer, MSc

Bern, 29.06.2020

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchten wir uns bei allen herzlich bedanken, die uns während der Verfassung dieser Bachelor-Thesis unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit dazu beigetragen haben.

Ein grosser Dank geht an unseren Dozenten und Betreuer der vorliegenden Arbeit Herr Bernhard Auer-Böer. Ohne die konstruktive Kritik während dem Erarbeitungsprozess sowie den hilfreichen Anregungen, wäre dies nicht im selben Rahmen möglich gewesen. Ebenfalls bedanken wir uns bei unseren Kolleginnen für das Korrekturlesen der Arbeit. Unseren Dank aussprechen möchten wir zudem unseren Familien, Mitbewohnern und Freunden, welche uns während dem ganzen Prozess zur Seite standen, uns stets ermutigt und mit wertvollen Tipps unterstützt haben.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	6
1.1	Ausgangslage und Problemstellung	6
1.2	Fragestellung	9
1.3	Zielsetzung	9
2	Theoretischer Bezugsrahmen	10
2.1	Diabetes mellitus Typ 1	10
2.1.1	Diabetesformen	10
2.1.2	Epidemiologie	11
2.1.3	Krankheitsursache	11
2.1.4	Diagnostik	11
2.1.5	Akutkomplikationen	12
2.1.6	Insulinarten	13
2.2	Insulintherapiearten	15
2.2.1	Insulinpumpentherapie	15
2.2.2	Künstliche Bauchspeicheldrüse	16
3	Methode	19
3.1	Literaturrecherche	19
3.1.1	Suchbegriffe	19
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.2	Literaturauswahl	22
3.2.1	Flussdiagramm	23
3.2.2	Ausschluss nach Volltextanalyse	24
3.2.3	Einschluss nach Volltextanalyse	24
4	Ergebnisse	26
4.1	Tabellarische Übersicht der Studien	26
5	Synthese der Ergebnisse	38
5.1	Nicht Prädiktive Algorithmen	38
5.2	Prädiktive Algorithmen	39
5.2.1	Unterbruch der Basalrate	40
5.2.2	Anpassung der Basalrate	43
5.3	Vergleich nicht prädiktive und prädiktive Algorithmen	47

6	Diskussion	49
6.1	Nicht prädiktive Algorithmen	49
6.2	Prädiktive Algorithmen	51
6.2.1	Unterbruch der Basalrate	51
6.2.2	Anpassung der Basalrate	54
6.3	Vergleich nicht prädiktive und prädiktive Algorithmen	59
7	Beantwortung der Fragestellung	61
8	Stärken und Schwächen der Arbeit	62
9	Schlussfolgerung	63
9.1	Empfehlung für die Praxis	63
9.2	Forschungsbedarf	64
10	Literaturverzeichnis	66
11	Tabellenverzeichnis	71
12	Abkürzungsverzeichnis	72
13	Anhang	74
13.1	Evidenzlevel	74
13.2	Begründung für den Ausschluss der Studien	75
13.3	Studienverzeichnis der ausgeschlossenen Studien	77
14	Selbstständigkeitserklärung	80

ABSTRACT

Einleitung: Rund 50'000 Menschen leben schweizweit mit der chronischen Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus Typ 1. Eine Akutkomplikation dieser Erkrankung stellt die Hypoglykämie dar. Gemäss dem aktuellen Wissensstand trägt ein closed-loop System mit einem integrierten steuernden Kontrollalgorithmus dazu bei, Hypoglykämien frühzeitig zu erkennen und entsprechend der Programmierung zu reagieren. Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, welchen Einfluss eine künstliche Bauchspeicheldrüse auf das Auftreten von Hypoglykämien bei erwachsenen Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 hat.

Methode Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE über PubMed und CINAHL durchgeführt. Insgesamt wurden elf Studien inkludiert, welche anhand von vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt wurden. Die Qualität deren wurde anhand von ausgewählten Checklisten beurteilt.

Ergebnisse: Die Anwendung eines closed-loop Systems mit einem nicht prädiktiven Algorithmus tendiert dazu, das Auftreten einer Hypoglykämie zu minimieren. Das Auftreten von Hypoglykämien unter der Anwendung eines prädiktiven Algorithmus, welches die Basalrate komplett unterbricht oder die Basalrate kontinuierlich anpasst, wird signifikant minimiert. Beim Vergleich eines prädiktiven und nicht prädiktiven Algorithmus besteht kein signifikanter Unterschied auf das Auftreten von Hypoglykämien.

Diskussion Die Qualität der elf eingeschlossenen Studien wird als ausreichend bis hoch eingeschätzt. Aufgrund der verschiedenen Designs der untersuchten closed-loop Systeme und der unterschiedlichen Settings, ist die Vergleichbarkeit der Studien nur bedingt gegeben. Dennoch kann bestätigt werden, dass sowohl nicht prädiktive als auch prädiktiv programmierte Kontrollalgorithmen einen positiven Einfluss auf das Auftreten von Hypoglykämien haben.

Schlussfolgerung Aufgrund der Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit wird die Anwendung von künstlichen Bauchspeicheldrüsen für erwachsene Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 als eine evidenzbasierte Therapiemöglichkeit im Hinblick auf das Auftreten von Hypoglykämien angesehen. Damit das Gesundheitspersonal aber auch die betroffenen Personen Zuhause das closed-loop System sicher und eigenständig anwenden können, wird die Erarbeitung von Standards und Leitlinien zu den verfügbaren künstlichen Bauchspeicheldrüsen und eine umfassende Patientenedukation empfohlen.

Key Words Diabetes mellitus type 1, Hypoglycemia, Insulin infusion systems, Artificial Intelligence, Algorithms, Closed-loop system, sensoraugmented insulin pump, Artificial pancreas, low glucose suspend

1 EINLEITUNG

1.1 Ausgangslage und Problemstellung

Schweizweit leben rund eine halbe Million Menschen mit der chronischen Stoffwechselerkrankung Diabetes. Dies macht laut dem Bundesamt für Statistik (2018) schätzungsweise fünf Prozent der Gesamtbevölkerung ab 15 Jahren aus. 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).

Kurz und Rey (2018) beschreiben den Diabetes mellitus als eine chronische Stoffwechselförderung. Bei noch nicht diagnostizierten Diabetikern und Diabetikerinnen lässt ein erhöhter Blutglukosewert auf die Erkrankung hinweisen. In der Klinik wird Diabetes in verschiedene Arten unterschieden. Die gängigsten Formen sind Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (Kurz & Rey, 2018). Diese Arbeit bezieht sich ausschliesslich auf den Diabetes mellitus Typ 1. Laut Kurz und Rey (2018) manifestiert sich dieser am häufigsten im jungen Erwachsenenalter. Es wird davon ausgegangen, dass die Erkrankung durch Virusinfekte ausgelöst wird. Durch den Virusinfekt wird eine Autoimmunreaktion ausgelöst, dessen Auslöser die insulinproduzierenden Zellen des menschlichen Körpers zerstört (Kurz & Rey, 2018). Insulin sorgt dafür, dass ein erhöhter Blutglukosespiegel wieder auf den Normwert sinkt. Kann der Körper aufgrund der Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen kein Insulin mehr produzieren, herrscht im Körper der Betroffenen ein absoluter Insulinmangel (Kurz & Rey, 2018).

Zu Beginn äussert sich der Insulinmangel durch einen erhöhten Blutglukosespiegel. Dieser kann mittels eines Blutzuckermessgeräts ermittelt werden. Durch den Blutropfen auf dem Teststreifen wird die Blutglukosekonzentration ausgerechnet und auf einem Display angezeigt (Döbele & Becker, 2016). Eine weitere Methode, um den Glukosewert im Blut nachweisen zu können, ist die kontinuierliche Glukosemessung. Bei der kontinuierlichen Glukosemessung, kurz auch CGM genannt, wird die interstitielle Flüssigkeit, welche den Gewebezucker repräsentiert, fortwährend gemessen. Die Glukosedaten werden in Echtzeit mittels eines Geräts an den Empfänger gesendet (Gehr & Biester, 2018). Damit dieser Blutglukosespiegel nicht ständig erhöht ist, benötigen Betroffene mit Diabetes mellitus Typ 1 eine lebenslängliche endogene Zufuhr von Insulin. Ziel der Behandlung ist es, den Blutglukosewert möglichst normal einzustellen (Kurz & Rey, 2018). Die benötigte Dosis von Insulin wird individuell an die Betroffenen angepasst. Dabei muss auf das Ausmass des fehlenden Insulins, dessen Intensivität, der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des jeweiligen Insulinpräparats, der zugeführten Kohlenhydrate und den ge-

planten körperlichen Aktivitäten geachtet werden (Lechleitner et al., 2019). Die Verabreichung des Insulins erfolgt durch Injektionen, welche in verschiedene Arten unterschieden werden. Die Injektion des Insulins kann mittels Spritze oder Pen erfolgen. Der Unterschied zwischen diesen zwei Injektionsarten liegt beim Insulindepot: Bei der Spritzeninjektion wird das Insulin direkt aus der Insulinampulle entnommen und bei der Insulininjektion mit dem Pen ist die Insulinpatrone bereits integriert. Mithilfe von Drehungen kann die gewünschte Dosis festgelegt werden (Hien, Böhm, & Claudi-Böhm, 2014). Mit den erwähnten Insulininjektionsarten sind die Betroffenen tagtäglich Injektionen ausgesetzt. Betroffene, welche sich das Insulin mit einer Spritze oder einem Pen injizieren, begegnen im Alltag verschiedenen Herausforderungen. Einerseits müssen sie Kenntnisse über die Durchführung und Interpretation der Glukosekontrolle erwerben und besitzen. Andererseits müssen sie den Ablauf der Injektion, die Injektionsbereiche und dessen ständigen Wechsel kennen. Alle betroffenen Personen mit Diabetes mellitus müssen die Folgen und die Korrektur von Fehlern bei der Insulindosierung kennen und wissen, wie sie damit umgehen müssen (Haak et al., 2019). Eine Therapie mit der Insulinpumpe geht einen Grossteil dieser Herausforderungen an und vereinfacht das Leben der Betroffenen. Wie auch bei den Insulininjektionen gibt es bei der Insulinpumpentherapie verschiedene Arten. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der artifiziellen Pankreas, auch closed-loop System genannt. Bei diesem System werden zwei Technologien, welche bereits festen Bestand in der Therapie von Diabetes mellitus sind, kombiniert. Zum einen wird die kontinuierliche Glukosemessung und zum anderen die Insulinpumpentherapie miteinander verknüpft. Eine Kontrolleinheit mit entsprechenden Algorithmen ist ebenfalls im closed-loop System vorhanden, um die entsprechende Insulindosis anhand des gemessenen Glukosewertes zu berechnen (Forst & Zijlstra, 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).

Ein weiterer Vorteil der automatisierten Insulinabgabesysteme mit integrierten Kontrollalgorithmen ist, dass sie eine wesentliche Optimierung der Insulintherapie des Typ-1-Diabetes ermöglicht (Weisman, Bai, Cardinez, Kramer, & Perkins, 2017).

Eine optimale Insulintherapie strebt zusätzlich einen stabilen Wert der Blutglukose an und will somit Entgleisungen des Blutglukosewertes entgegenwirken (Kurz & Rey, 2018). Mithilfe des HbA1c-Wertes kann der durchschnittliche Glukosewert im Blut über eine bestimmte Zeit festgelegt werden. Der HbA1c Wert wird unter Berücksichtigung des kli-

nischen Kontextes und kardiovaskulären Risikofaktoren individuell festgelegt. Je strenger das Therapieziel ist, desto höher ist das Risiko einer Hypoglykämie. Ein normal eingestellter Blutglukosewert weist einen Wert von unter 6,1 mmol/l (Kurz & Rey, 2018). Eine Hypoglykämie ist gegeben, wenn die Glukosekonzentration bei 3.9mmol/l oder darunterliegt. Ziel dieser Definition ist es, potenzielle Schädigungen zu verhindern (Maitre, Jaafar, Gastaldi, & Philippe, 2016). Ursachen für solch eine Entgleisung sind laut Kurz und Rey (2018) die Überdosierung des injizierten Insulins, Alkoholgenuss oder eine zu starke körperliche Anstrengung. Folgen von mittelgradigen und schweren Hypoglykämien können Symptome der Neuroglykopenie wie Konzentrationsschwäche, ein plötzliches Koma oder bei schweren Hypoglykämien über mehrere Stunden der Hirntod sein. Schwere Hypoglykämien müssen daher früh erkannt und analysiert werden, um eine allfällige Hypoglykämie- Unempfindlichkeit zu erfassen. 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).

1.2 Fragestellung

Durch die oben beschriebene Ausgangslage ergibt sich folgende Forschungsfrage: „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?“

1.3 Zielsetzung

Durch eine gezielte systematische Literaturrecherche und der darauffolgenden Analyse, soll eine pflegerelevante Antwort auf die, im vorangehenden Abschnitt hergeleitete, Forschungsfrage erarbeitet werden. Die gewonnenen Erkenntnisse dienen den Autorinnen dieser Arbeit für die Implementierung in ihre eigene Pflegepraxis. Diese Arbeit soll zusätzlich Erkenntnisse zur Beratung und Schulung von betroffenen Personen, sowie der Prävention von Hypoglykämien bei Menschen mit Diabetes Typ 1 mit einer closed-loop Insulinpumpentherapie mit integriertem steuernden Kontrollalgorithmus liefern. Das erlangte Wissen durch die systematische Literaturanalyse soll ebenfalls als Hilfestellung für Pflegefachpersonen dienen. Pflegende können mit den gewonnenen Erkenntnissen dieser wissenschaftlichen Arbeit, Informationen an Betroffene weitergeben und sie so bei Fragen und Entscheidungen unterstützen und begleiten. Um Pflegefachpersonen in der Praxis zu erreichen, wird für diese Arbeit die Publikation angestrebt.

2 THEORETISCHER BEZUGSRAHMEN

Im folgenden Kapitel werden die zentralen Themen der Bachelor-Thesis anhand des aktuellen Wissensstandes ausführlich dargestellt.

2.1 Diabetes mellitus Typ 1

Symptome wie übermässiger Durst, häufiges Wasserlassen, körperliche Schwäche mit Leistungsknick, Gewichtsverlust und Müdigkeit lassen darauf schliessen, dass eine Person an Diabetes mellitus Typ 1, auch Zuckerkrankheit genannt, erkrankt ist (Kurz & Rey, 2018; Schweizerische Diabetesgesellschaft, 2020). Klinisch lässt sich zeigen, dass die Betroffenen bei einem nicht therapierendem Diabetes mellitus Typ 1 unter einem stark erhöhten Blutglukosespiegel leiden. Dieser erhöhte Blutglukosespiegel führt zu den oben genannten Symptomen (Kurz & Rey, 2018).

2.1.1 Diabetesformen

Diabetes mellitus ist laut Petersmann et al. (2020) ein Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, dessen Leitbild eine chronische Hyperglykämie ist. Diese heterogene Stoffwechselstörung kann mit der Zeit beträchtliche Schäden an diversen Organen ausüben wie zum Beispiel an das Herz, an den Nieren und an den Augen (World Health Organisation, 2020). Zusätzlich können sowohl die Blutgefässe als auch die Nerven geschädigt werden (Kurz & Rey, 2018). Der Diabetes mellitus lässt sich anhand der amerikanischen Diabetesgesellschaft ADA in 4 Hauptkategorien unterscheiden. Die Gliederung richtet sich anhand der Ätiologie. Die erste Hauptkategorie bildet den Diabetes mellitus Typ 1, die zweite den Diabetes mellitus Typ 2, die dritte beschäftigt sich mit anderen spezifischen Diabetes-Typen und die letzte Hauptkategorie der amerikanischen Diabetesgesellschaft umfasst den Gestationsdiabetes (AMBOSS, 2020).

Betroffene mit Diabetes mellitus Typ 1 leiden unter einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion (Kurz & Rey, 2018). Der Unterschied zum Diabetes mellitus Typ 2 ist, dass die Pankreas gar kein Insulin mehr produziert. Folglich müssen sich die Betroffenen regelmässig und ein Leben lang exogen Insulin injizieren. Daher ist die Krankheit auch unter dem Namen insulinabhängiger Diabetes bekannt. Typischerweise tritt der Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalters auf (Kurz & Rey, 2018). Beim Diabetes mellitus Typ 2 hingegen, wird der Körper dem Insulin gegenüber resistent (World Health Organisation, 2020).

2.1.2 Epidemiologie

Alle Altersgruppen und Gesellschaften weltweit sind von Diabetes mellitus betroffen (International Diabetes Federation, 2019). In der Schweiz leben rund 500'000 Personen mit der Autoimmunerkrankung Diabetes mellitus. (Schweizerische Diabetesgesellschaft, 2020). Dabei leiden schätzungsweise 10% der rund 500'000 betroffenen Menschen unter Diabetes mellitus Typ 1 (Bundesamt für Gesundheit, 2018). Laut der International Diabetes Federation (2019) leiden aktuell weltweit 9.3% der Menschheit an Diabetes mellitus. Diese Zahl der Betroffenen steigt voraussichtlich im Jahr 2045 auf 10.9%. Dies bedeutet eine Zunahme von ca. 300 Millionen Menschen in einem Zeitabstand von 25 Jahren. Grund für die zunehmende Verbreitung von Diabetes mellitus ist aus Sicht der International Diabetes Federation (2019) auf das komplexe Zusammenspiel mehrerer Faktoren zurückzuführen.

2.1.3 Krankheitsursache

Wie oben bereits beschrieben, entsteht der Diabetes mellitus Typ 1 auf Grund eines Insulinmangels. Die Insulinproduzierenden Zellen in der Pankreas, auch B-Zellen genannt, werden durch Autoimmunreaktionen zerstört und produzieren zu wenig Insulin. Je mehr B-Zellen zerstört werden, desto weniger Insulin kann von der Pankreas produziert werden. Dies kann so weit gehen, dass der Pankreas gar kein Insulin mehr produziert. Dies hat zur Folge, dass die Betroffenen einen absoluten Insulinmangel vorweisen. Durch das fehlende Insulin kann die Glukose vom Blut nicht in die Zellen aufgenommen werden. Aus diesem Grund leiden die Betroffenen an einer Erhöhung des Blutglukosespiegels. (Menche, 2016).

2.1.4 Diagnostik

Betroffene mit einem unbekanntem Diabetes mellitus Typ 1 und mit auftretenden Symptomen wie das häufige Wasserlassen und der übermässige Durst, sollten unverzüglich einen Arzt aufsuchen. Infolgedessen kann ein diabetisches Koma, welches durch den erhöhten Blutglukosespiegel verursacht wird, vermieden werden. Neben einem Anamnesegespräch und der körperlichen Untersuchung des Betroffenen wird zusätzlich der Nüchternblutglukosewert gemessen. Normwerte der Nüchternblutglukose befinden sich zwischen $<90\text{mg/dl}$ und 100mg/dl ($<5.0\text{mmol/l}$ - $<5.6\text{mmol/l}$). Werte welche als diagnostisches Kriterium für einen Diabetes mellitus stehen, befinden sich zwischen $>110\text{mg/dl}$ und $>126\text{mg/dl}$ ($>6.1\text{mmol/l}$ - $>7.0\text{mmol/l}$). Erstere Werte stehen für die kapillär gemessenen Glukosegehalte im Blut, letztere für die venös gemessenen Glukosegehalte. Hierbei muss beachtet werden, dass die venös gemessenen Glukosegehalte in der Regel

10-15% über den kapillär gemessenen Glukosegehalte liegen. Klagt der Betroffene zusätzlich über Diabetessymptome, so kann auch hier die Diagnosestellung gesichert werden (Kurz & Rey, 2018; Schewior-Popp, Sitzmann, & Ullrich, 2017).

Zusätzlich kann zu den oben gelisteten Diagnosestellungen ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden. Bei diesem Test wird den Betroffenen zu Testbeginn 75g Glukose, aufgelöst in 300ml Wasser zum Trinken abgegeben. Begleitend wird vor und 120 Minuten nach Testbeginn eine Blutentnahme durchgeführt. Ein Diabetes mellitus kann nachgewiesen werden, wenn der Blutglukosewert bei $>200\text{mg/dl}$ ($>11.1\text{mmol/l}$) liegt (Schewior-Popp et al., 2017).

Für Rückschlüssige Informationen bezüglich der Qualität der Blutglukoseeinstellung in den vergangenen zwei bis drei Monaten kann der HbA1c-Wert (glykosyliertes Hämoglobin) hinzugezogen werden. Die Glukose lagert sich an den Hämoglobinmolekülen an. Dieser Vorgang wird Glykosierung genannt (Schewior-Popp et al., 2017). Der HbA1c-Wert wird alle drei Monate neu bestimmt, da die Glukose bis zu drei Monaten an den Hämoglobinmolekülen haften bleibt, bevor sich diese abbauen (Menche, N, 2016).

Das C-Peptid, welches ein Mass für die körpereigene Insulinproduktion darstellt, kann in Zweifelsfällen bei der Differenzierung von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 bestimmt werden (Kurz & Rey, 2018; Schewior-Popp et al., 2017).

2.1.5 Akutkomplikationen

Diabetische Akutkomplikationen werden in die Hypo- und Hyperglykämie unterschieden. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Hypoglykämie. Hypoglykämische Ereignisse können sich innert wenigen Minuten entwickeln. Diese erfordert ein sofortiges Handeln. Hypoglykämien werden grob in zwei Formen unterschieden. Zum einen gibt es eine klinisch leichte Hypoglykämie und zum anderen eine schwere Hypoglykämie. Bei der leichten Hypoglykämie sind die Betroffenen bei Bewusstsein und können die Hypoglykämie selbst beheben. Bei einer auftretenden schweren Hypoglykämie wird jedoch fremde Hilfe benötigt, da die Betroffenen bewusstseinsgestört bis komatös sein können und somit handlungsunfähig sind (Kurz & Rey, 2018). Ab wann eine Hypoglykämie besteht, ist wie die Begrifflichkeit dessen, nicht einheitlich definierbar. Die American Diabetes Association (2020) spricht von einer Hypoglykämie, wenn der Glukosegehalt bei und unter 70mg/dl (3.9mmol/l) liegt. Bei anderen Fachgesellschaften wird von einem Wert von und unter 50mg/dl (2.8mmol/l) von einer Hypoglykämie ausgegangen (Kurz & Rey, 2018). Typische Auslöser für hypoglykämische Ereignisse sind unzureichende Nahrungsaufnahme, überhöhte körperliche Aktivitäten, Alkoholgenuss und eine Überdosierung der Diabetesmedikamente. Durch diese Auslöser fällt die Glukose im Blut unter den Norm-

bereich und die Betroffenen leiden unter Heißhunger, Nausea, Vertigo und Kopfschmerzen. Weiter ist zu beobachten, dass die Betroffenen tachykard und zittrig werden. Neuroglykopenische Symptome wie Verwirrung, Benommenheit, Sprachstörungen, Paresen und Krampfanfälle treten auf, wenn der akuter Glukosemangel auch im Gehirn vorkommt. Die neuroglykopenische Symptome können bis zur Bewusstlosigkeit und neurologischen Ausfällen, welche sich ähnlich wie ein Schlaganfall präsentieren, führen (Kurz & Rey, 2018).

2.1.6 Insulinarten

Für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 müssen sich die Betroffenen exogen durch eine Insulinspritze, ein Insulin-Pen oder einer Insulinpumpe die entsprechende Insulinart zuführen (Kurz & Rey, 2018). Grundsätzlich wird zwischen kurzwirksamen Mahlzeiteninsulinen und langwirksamen Basalinsulinen unterschieden (Forst, 2018). Die kurz wirkenden Insuline sind dafür zuständig, den prandialen Insulinbedarf abzudecken. Die lang wirkenden Insuline hingegen hemmen die endogene Glukosefreisetzung. Dies ist insbesondere in der Nacht der Fall. Die Wirkung der jeweiligen Insulinarten ist von der Absorption aus dem subkutanen Gewebe abhängig (Forst, 2018). Erhältlich sind Insuline, die gentechnisch produziert werden und jene, welche dem menschlichen Insulin identischen sind. Letztere werden Humaninsuline genannt (Kurz & Rey, 2018).

Beim Humaninsulin setzt die Wirkung nach 10-15 Minuten ein. Die maximale Wirkung ist nach ca. drei Stunden erreicht und insgesamt hält die Wirkung des Insulins bis zu acht Stunden an. Dies ist für die Versorgung des postprandialen Insulinbedarfs jedoch nicht geeignet, da die Absorption länger andauert. Somit können zwischen den Mahlzeiten Hypoglykämien auftreten. Aufgrund dessen werden für die Versorgung des postprandialen Insulinbedarfs schnellwirkende Insulinanaloga verwendet. Diese führen eine schnellere Absorption herbei. Das Hypoglykämierisiko wird dadurch minimiert. Die maximale Wirkung der schnellwirkenden Insulinanaloga wird nach 40-70 Minuten erreicht. Insgesamt hält die Wirkung ca. vier Stunden an und ist somit viel kürzer als die der Humaninsuline. Die schnellere Absorption der schnellwirkenden Insulinanaloga führt letztendlich zu einer verbesserten postprandialen Blutzuckerkontrolle und Reduktion von hypoglykämischen Ereignissen. Derzeit sind die Insulinanaloga Lispro (Humalog®), Aspart (Novorapid®) und Glulisin (Apidra®) verfügbar (Forst, 2018).

Zusätzlich zu den kurzwirksamen Insulinen, wird den Betroffenen ein langwirksames Insulin verabreicht. Diese werden eingesetzt, um die hepatische Glukosefreisetzung zu hemmen. Die langwirksamen Insuline führen zu einer verzögerten Absorption aus dem subkutanen Gewebe und entwickeln eine verlängerte Wirkung. Somit ist die Halbwertszeit dieser Insuline verlängert. Durch die verlängerte Halbwertszeit wird die Variabilität

innerhalb der Wirkung dieser Insuline reduziert. Das führt dazu, dass die Wirkkurve der lang wirkenden Insuline stabiler ist (Forst, 2018). Im kommenden Abschnitt werden die lang wirkenden Insuline nähergebracht. Die Zuteilung der jeweiligen Insuline folgt nach dessen vorhandenen Insulinmoleküls.

Die NPH-Insuline (Huminsulin Basal®) weisen eine Wirkungsdauer von ca. 13-16 Stunden auf. Damit die Basalabdeckung über 24 Stunden erreicht wird, müssen sich die Betroffenen das Insulin mindestens zweimal täglich injizieren. Die Halbwertszeit dieser Insuline liegt bei fünf bis 10 Stunden. Betroffene müssen darüber informiert werden, dass nächtliche Hypoglykämien aufgrund der kurzen Halbwertszeit entstehen können. Des Weiteren wird das Insulin glargin U 100 (Lantus®) als Deckung des Basalinsulins verwendet. Die maximale Wirkungsdauer liegt bei 21-27 Stunden und die Halbwertszeit bei sieben bis 13 Stunden. Durch diese erhöhte Halbwertszeit kann besonders den nächtlichen Hypoglykämien entgegengewirkt werden. Das Insulin detemir (Levemir®) muss von den Betroffenen ein- bis zweimal täglich injiziert werden. Die Halbwertszeit liegt bei fünf bis sieben und hat eine maximale Wirkungsdauer von ca. 16-23 Stunden. Zusätzlich gibt es noch das Insulin degludec (Tresiba®). Dies weist aktuell die längste Halbwertszeit (ca. 25 Stunden) unter den lang wirkenden Insulinen auf, was zu einer Reduktion von nächtlichen Hypoglykämien führt. Tresiba hat eine maximale Wirkungsdauer von über 42 Stunden (Forst, 2018).

2.2 Insulintherapiearten

Bei Typ 1 Diabetikern ist eine Insulintherapie immer und lebenslang erforderlich. Diese kann in drei Arten unterteilt werden. Die konventionelle Insulintherapie (CT), die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) und die Insulinpumpentherapie (kontinuierliche subkutane Insulininfusion CSII) (Kurz & Rey, 2018).

Bei der CT injizieren die Betroffenen vor dem Frühstück und Abendessen ein Mischinsulin. Das Verhältnis liegt meist bei 2/3 morgens zu 1/3 abends der Gesamtdosis. Mischinsuline bestehen aus einer Mischung von kurzwirksamen- und Verzögerungsinsulin. Laut Kurz & Rey (2018) sind diese in verschiedenen Mischungsverhältnissen erhältlich. Dadurch kann mit unterschiedlichen Wirkprofilen den verschiedenen Stoffwechselbedürfnissen Rechnung getragen werden. Der Vorteil dieser Therapie ist, dass pro Tag nur 1-2 Injektionen nötig sind. Die CT wird vorwiegend bei Typ-II-Diabetikern eingesetzt. Bei Typ-I-Diabetikern wird sie nur als Notlösung eingesetzt, wenn der Patient nicht bereit oder nicht dazu fähig ist, mehrmals täglich Blutglukosemessungen und Insulininjektionen durchzuführen.

Bei der ICT injizieren sich Betroffene morgens und abends ein Verzögerungsinsulin (Basalrate) nach dem Basis-Bolus-Prinzip. Zusätzlich ist die Gabe eines kurzwirksamen Insulins zu den Hauptmahlzeiten erforderlich. Die Menge wird anhand des unmittelbar zuvor gemessenen aktuellen Blutglukosewerts und dem Kohlenhydratgehalt der vorgesehenen Mahlzeit bestimmt. Ein Vorteil der ICT ist die grössere Flexibilität der Betroffenen in der Gestaltung des Alltags.

Die CSII wird laut Kurz & Rey (2018) verwendet, wenn weder mit der CT noch der ICT gute Ergebnisse zu erzielen sind oder wenn eine strenge Stoffwechseleinstellung benötigt wird. Bei der CSII wird mittels einer Pumpe, die ausserhalb des Körpers getragen wird, über eine in der Bauchdecke subkutan liegende Katheternadel kurzwirksames Insulin appliziert. Der Vorteil dieser Therapie ist die Flexibilität der Insulinpumpe. Zudem fallen die notwendigen täglichen Insulin-Injektionen wie bei der CT und ICT weg (Kurz & Rey, 2018).

2.2.1 Insulinpumpentherapie

Wie bei der ICT wird bei der Insulinpumpentherapie das kurzwirksame Insulin-Analoga (NovoRapid®, Humalog®, Liprolog® oder Apidra®) nach dem Basis-Bolus-Prinzip verabreicht. Die durch den Arzt programmierte individuelle Basalrate wird durch die geringe und kontinuierliche Abgabe einer vorprogrammierten Insulinmenge gedeckt. Vor den Hauptmahlzeiten rufen die Betroffenen zusätzlich den Mahlzeitenbolus ab (Kurz & Rey, 2018).

Die Basalrate kann vom Patienten selbstständig für eine beliebige Zeitdauer an den unmittelbaren Bedarf angepasst werden. Bei körperlicher Aktivität kann diese gesenkt und bei höherem Bedarf wie z.B. bei Krankheit gesteigert werden. Mit der Insulinpumpentherapie fällt die Injektion mit dem langwirksamen Basis-Insulin weg. Aufgrund des daraus entstandenen fehlenden Insulindepots darf die Pumpe nie für mehrere Stunden vom Körper getrennt sein. Vor kohlenhydratreichen Mahlzeiten müssen Betroffene nach wie vor manuell per Knopfdruck einen Insulinbolus abgeben. Dabei kann entweder eine unmittelbare Gabe erfolgen oder ein "verzögerter" Bolus über eine bestimmte Zeit abgegeben werden. Zweiter wird auch als "Dualbolus" genannt und wird bei Fett- oder Proteinreichen Mahlzeiten eingesetzt (Frankhauser, 2018).

Die Insulinpumpenmodelle können in zwei Gruppen eingeteilt werden. In «Schlauchpumpen» (mit Infusionsset) und «schlauchlose» Varianten. Beide bestehen aus einem Insulinreservoir im Innern der Pumpe und einem Katheter im subkutanen Gewebe. Während der Katheter bei der «Schlauchpumpe» über ein Infusionsset mit dem Insulinreservoir verbunden ist, befindet sich dieser bei der «schlauchlosen» Pumpe direkt am Gehäuse des Insulinreservoirs, welche auf die Haut geklebt wird und daher auch Patchpumpe genannt wird (Frankhauser, 2018).

2.2.2 Künstliche Bauchspeicheldrüse

Die künstliche Bauchspeicheldrüse (engl. artificial pancreas AP) besteht aus drei Komponenten: Die Insulinpumpe, dem Glukosesensor und einer Software. Letztere verbindet die beiden Systeme durch mathematische Kontrollalgorithmen. Während die ersten zwei Komponenten bereits etabliert und in der Praxis oft anzutreffen sind, wird an der dritten schon lange intensiv geforscht (Frankhauser, 2018).

Die Kopplung der Insulinpumpentherapie und dem kontinuierlichen Glukosemonitoring ermöglicht die Glukose-gesteuerte Insulinabgabe, die dem geschlossenen Regelkreis der intakten Bauchspeicheldrüse nahekommt und daher auch als «closed-loop» bezeichnet wird (Frankhauser, 2018).

Glukosesensoren

Durch Glukosemesssensoren kann der Verlauf der Glukosewerte nachvollzogen werden. Für die Diabetestherapie ist die Genauigkeit der Blutglukosemessgeräte von hoher Bedeutung, da anhand der gemessenen Werte die Insulindosis berechnet wird. Schlüter (2015) erläutert, dass die Insulindosisberechnungen in Simulationsstudien bei einem 5%-Messfehler zu 8–23% fehlerhaften Insulindosisberechnungen und bei einem 10%-Messfehler zu 16–45% fehlerhaften Insulindosisberechnungen geführt haben.

Für die kontinuierliche Aufzeichnung der Gewebeglukosekonzentration (continuous glucose monitoring CGM) werden Nadelsensoren in das subkutane Gewebe eingesetzt, welche dort die Gewebeglukosekonzentration messen. Diese Werte werden auf ein externes Gerät übertragen. CGM Systeme müssen bisher durch Glukosemessungen mit Kapillarblut kalibriert werden. Die Nadelsensoren können fünf bis sieben Tage getragen werden, bevor sie ausgewechselt werden müssen.

Ein weiteres System für die Messung der Gewebeglukose ist das Flash-Glukose-Monitoring (FGM). Der Nadelsensor wird dabei an einem Sensorgehäuse als Patch am Oberarm ebenfalls in das subkutane Gewebe eingesetzt. Die Sensoren messen regelmässig den Glukosewert und speichern diesen auf einen Mikrochip. Mit dem Empfängergerät kann der Sensor gescannt werden, damit die Werte abgelesen werden können. Ein Algorithmus berechnet aus den Werten einen Trend, welcher ebenfalls auf dem Empfängergerät angezeigt wird. Da die Daten nur durch aktives scannen übertragen werden, sind beim FGM keine Alarmfunktionen oder Hypoglykämie-Warnungen vorhanden. Aus diesem Grund ist FGM für Patienten mit Hypoglykämie Problematik kein Ersatz. Der Sensor kann die Glukoseverläufe acht Stunden speichern. Um Lücken in der Glukosekurve vorzubeugen, sollte der Sensor daher mindestens alle acht Stunden gescannt werden. Getragen werden kann dieser 14 Tage lang, bevor er gewechselt werden muss. Laut Schlüter (2015) ist eine Kalibrierung während diesen 14 Tagen nicht nötig.

Die Kombination einer Insulinpumpentherapie mit CGM wird laut Steineck et al. (2017) sensorunterstützte Pumpentherapie genannt (engl. sensor augmented pump therapy, SAP). Dabei stellt das CGM der Insulinpumpe gemessene Glukosewerte zur Verfügung.

Software

Das übergeordnete Steuerelement zwischen der Insulinpumpe und dem Glukosesensor ist ein integrierter Kontrollalgorithmus. Sofern eine Kommunikation zwischen den drei Komponenten hergestellt werden kann, wäre aus technischer Sicht ein closed-loop System mit allen Insulinpumpenmodellen möglich. Der Algorithmus ist entweder direkt in die Insulinpumpe integriert, oder befindet sich extern auf einem separaten Gerät wie z.B. auf einem Smartphone oder Computer (Bally, Zueger, Laimer, & Stettler, 2018).

Laut Cameron et al. (2017) lassen sich die bisher entwickelten Kontrollalgorithmen in drei Grundtypen unterteilen. Diese sind der proportional-integral-derivative (PID) control, der model predictive control (MPC) und der fuzzy logic control. Der PID ist eine reaktive Variante und basiert auf Abweichungen von einem Glukosezielbereich. Der MPC hingegen agiert als proaktive Variante vorausschauend und gehört somit zu den prädiktiven Algorithmen. Auf diejenigen mit der fuzzy logic control wird in dieser Arbeit nicht eingegangen.

Schlüter (2015) schildert, dass der Algorithmus die Vorschläge für Insulindosen für schnell wirkende Insuline anhand eines Kohlenhydrat-Faktors (KE-Faktor oder BE-Faktor) berechnet, des Korrekturfaktors, der Insulinwirkdauer sowie dem Blutglukosezielwert/ -bereich. Ebenfalls berechnet der Algorithmus die noch aktive Insulinwirkung der letzten Insulingabe. Je nach Restinsulinwirkung wird die Insulindosierung für die aktuelle Injektion entsprechend reduziert.

Closed-loop Systeme die völlig ohne Einwirken des Patienten funktionieren, werden «fully» closed-loop genannt. Systeme, welche zusätzliche Informationen wie Mahlzeitenankündigung oder Bolusgaben für Mahlzeiten benötigen, sind sogenannte «Hybrid» closed-loop Systeme. Laut Bally et al. (2018) sind die Hybrid-Systeme den voll autonomen closed-loop Systemen bezüglich der postprandialen Glukosekontrolle aktuell überlegen. Als Grund dafür wird die Verzögerung der einsetzenden Insulinwirkung beschrieben. Ein erster Schritt in Richtung der closed-loop Systeme, bildete die Einführung von sensor-unterstützten Pumpen. Diese enthalten eine automatisierte Teilsteuerung für die Hypoglykämie-Abschaltung und sind als low-glucose suspend Systeme bekannt. Die Insulinabgabe wird dabei beim Unterschreiten eines individuell festgelegten Sensorwertes vorübergehend unterbrochen. Daraufhin folgte die vorausschauende Funktion des predictive low-glucose suspend (PLGS). Sobald wieder stabile Blutglukosewerte vorliegen, wird die Insulinzufuhr erneut gestartet (Bally et al., 2018).

3 METHODE

In diesem Kapitel wird das methodische Vorgehen zur Literaturrecherche, sowie die Auswahl der verwendeten Studien für die vorliegende Thesis beschrieben.

Eingeschlossene Studien werden nachfolgend unter "Ergebnisse" zusammengefasst und unter "Diskussion" analysiert und interpretiert.

3.1 Literaturrecherche

Nach vertiefter Auseinandersetzung mit der Fragestellung, wurden Schlüsselbegriffe festgelegt, um die Datenbanksuche möglichst umfassend zu gestalten.

Gesucht wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) über PubMed und Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL). Die Literaturrecherche wurde während einem Zeitraum von vier Wochen getätigt. Die Schlüsselbegriffe wurden in die Themen Diabetes mellitus Typ 1, Hypoglykämie, sensorunterstützte Insulinpumpen und die künstliche Bauchspeicheldrüse eingeteilt. Diese werden mit den Bool'schen Operatoren AND verknüpft. Für die Verknüpfung der Begriffe innerhalb eines Themenbereichs wurde der Operator OR verwendet, damit möglichst alle Ergebnisse eingeschlossen werden. Auf den Gebrauch des Operators NOT wurde verzichtet. Die Auswahl wurde durch die eingesetzten Filter und Ausschlusskriterien eingegrenzt.

3.1.1 Suchbegriffe

Die Studien und Reviews wurden mit den folgenden MeSH-Begriffen gesucht.

- Diabetes mellitus, type 1
- Hypoglycemia
- Insulin infusion systems
- Artificial Intelligence
- Algorithms

Weiter wurden die folgenden nicht-MeSH Begriffe verwendet.

- Closed-loop system
- sensoraugmented insulin pump
- Artificial pancreas
- low glucose suspend

Die Publikation der einzelnen Studien wird auf eine Zeitspanne von 5 Jahren begrenzt. So werden möglichst aktuelle Ergebnisse erzielt. Zusätzlich werden die Sprachen Deutsch und Englisch als Limite gesetzt, um das Verständnis der Studien und der darauffolgenden Analyse gewährleisten zu können. Des Weiteren wird die Limite +19 gesetzt, da sich die Fragestellung auf Erwachsenen Personen bezieht.

Auf PubMed wurde die Suche durch den Filter von gezielten Artikeltypen weiter eingeschränkt. Diese sind in der Tabelle 3: Suchstrategie aufgeführt und so gewählt, dass die verwendeten Studien das höchstmöglich Evidenzlevel aufweisen.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In der Tabelle 1 und 2 werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche aufgeführt und begründet. Anhand diesen wurde über die Relevanz der gefundenen Studien entschieden.

Einschlusskriterien

Tabelle 1: Einschlusskriterien

Überbegriff	Einschlusskriterium
Publikationsalter	Das Erscheinungsjahr der eingeschlossenen Studien liegt maximal fünf Jahre zurück. Dadurch soll eine möglichst aktuelle Evidenzlage erreicht werden.
Sprachlimiten	Englisch und Deutsch werden als Sprachlimite festgelegt, um das Verständnis der Studien für die anschließende Analyse zu gewährleisten.
Abstract	Mit der Limite Abstract kann der Inhalt der Studie geprüft werden. Zudem dient sie als Entscheidungshilfe, ob die Studie auf den Volltext geprüft werden soll.
Setting	Studien, welche unter alltagsähnlichen Bedingungen stattfinden, werden eingeschlossen, damit die Ergebnisse transparent in den Alltag übertragen werden können.
Studiendesign	In die systematische Analyse werden ausschliesslich quantitative Studien einbezogen.
Populationsalter	Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können, müssen die Teilnehmer und Teilnehmerinnen im Erwachsenenalter sein.
Diabetes mellitus Typ 1	Damit die Ergebnisse übertragen werden können, ist für die vorliegende Arbeit zwingend, dass die eingeschlossenen Studien mit Diabetes mellitus Typ 1 Betroffenen durchgeführt werden. Die Resultate der einzelnen Studien müssen sich auf den Diabetes mellitus Typ 1 beziehen.

Insulinpumpe (Closed-loop)	Teilnehmer und Teilnehmerinnen der eingeschlossenen Studien müssen mit einer Insulinpumpe der sogenannten closed-loop Variante ausgestattet werden.
Algorithmus	Einbezogen werden ausschliesslich Studien, die den Einfluss eines integrierten, kontrollierenden und steuernden Algorithmus untersuchen.
Outcome	Inhaltlich sollen die Studien den Einfluss eines Algorithmus auf das Auftreten von Hypoglykämien untersuchen, damit eine Vergleichbarkeit in Bezug auf das Outcome besteht.

Ausschlusskriterien

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

Überbegriff	Ausschlusskriterium
Sportliche Aktivitäten	Studien welche die Insulinpumpentherapie mit einem integrierten Algorithmus vor, während oder nach einer sportlichen Aktivität untersuchen, werden ausgeschlossen.
Schwangerschaft	Studien, welche die Verwendung einer Insulinpumpentherapie mit einem integrierten Algorithmus von schwangeren Frauen untersuchen, werden ausgeschlossen.
Glukagon	Durch die antagonistische Wirkung des Glukagons zu Insulin wird der Einfluss der integrierten Algorithmen beeinflusst. Die Vergleichbarkeit ist somit nicht gewährleistet.
CGM	Die kontinuierliche Glukosemessung steht bei der vorliegenden Arbeit nicht im Vordergrund. Studien bei denen die CGM als Outcome im Vordergrund steht, werden ausgeschlossen.
Nächtliche Hypoglykämie-Ereignisse	Nächtliche Hypoglykämie-Ereignisse im Vergleich zu den tagsüber auftretenden Hypoglykämien werden von den Betroffenen nicht gleich oder gar nicht wahrgenommen. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse kann somit nicht gewährleistet werden.

3.2 Literatursauswahl

Die jeweiligen Suchstrategien und deren Ergebnisse auf den Datenbanken MEDLINE über PubMed und CHINAL Complete werden in der Tabelle 3: Suchstrategie aufgeführt. Die verwendeten Limiten werden in der dritten Spalte aufgelistet. Des Weiteren wird die Anzahl gefundener Studien der jeweiligen Datenbanken dargestellt. Anhand des Titels und des Abstracts wurden die Studien über ihre Relevanz für die Beantwortung der Fragestellung überprüft. 37 Studien wurden in die Vorauswahl aufgenommen. Nach Überprüfung auf Volltext wurden die Studien ein- oder ausgeschlossen. Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde anhand der Checklisten von Polit und Beck (2017) beurteilt. Zusätzlich wurden den ausgewählten Interventionsstudien ein Evidenzlevel nach Polit und Beck (2008), zugeteilt. Die Pyramide mit den verschiedenen Evidenzlevels befindet sich im Anhang. Die beiden verwendeten Studien der Datenbank CINAHL Complete, wurden auch in der Datenbank von MEDLINE über PubMed gefunden.

Tabelle 3: Suchstrategie

Datenbank	Suchbegriffe und Operatoren	Filter	Anzahl gefundene Studien	Anzahl verwendete Studien
PubMed	(((((sensor augmented insulin pump) OR closed loop system) OR "Insulin Infusion Systems"[Mesh])) AND (((low glucose suspend) OR "Algorithms"[Mesh] OR "Artificial Intelligence"[Mesh]) OR "Pancreas, Artificial"[Mesh])) AND "Hypoglycemia"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	Article types: Clinical Trial, Systematic Reviews, Meta-Analysis; Abstract; Publication Date: 5 years; Age: Adult: 19+; Language: English, German;	34	11
CINAHL	((((MM "Diabetes mellitus, Type 1") AND (MM "Hypoglycemia")) AND (((MM "Insulin Infusion Systems") OR "closed-loop system") OR "sensor augmented insulin pump")) AND (((MM "Artificial Intelligence") OR "artificial pancreas") OR MM "Algorithms") OR "low glucose suspend"))	Abstract available; Published Date: 2015-2020; Age: all adult; Language: English, German	7	2

3.2.1 Flussdiagramm

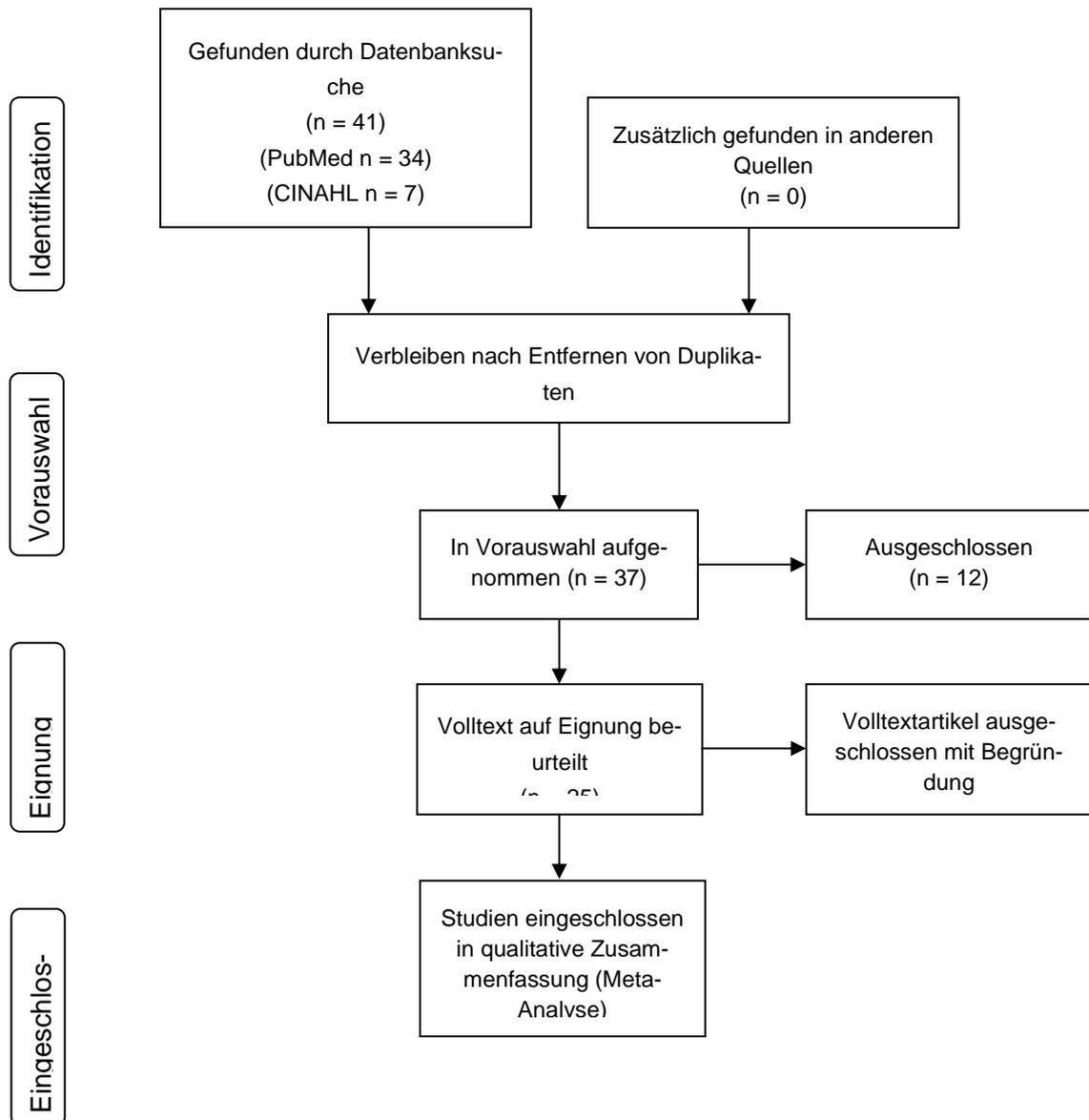


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Literatursuche

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

3.2.2 Ausschluss nach Volltextanalyse

Im Anhang befindet sich die Tabelle der Studien, welche nach der Volltextanalyse ausgeschlossen wurden. Der jeweilige Grund für den Ausschluss wird in der zweiten Spalte abgebildet. Die Bibliographie der Studien befindet sich ebenfalls im Anhang unter dem Kapitel Studienverzeichnis der ausgeschlossenen Studien.

3.2.3 Einschluss nach Volltextanalyse

Nach der Durchführung der Volltextanalyse wurden 11 Einzelstudien in die Arbeit eingeschlossen. Diese werden unten in der Tabelle aufgelistet.

Tabelle 4: Eingeschlossene Studien

Autorinnen und Autoren, Publikationsjahr und Titel der Studie
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. <i>Diabetes Technology & Therapeutics</i> , 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. <i>Diabetes Care</i> , 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. <i>Diabetes Care</i> , 39(7), 1143–1150. https://doi.org/10.2337/dc15-2468
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. <i>Diabetes Technology & Therapeutics</i> , 19(9), 527–532. https://doi.org/10.1089/dia.2017.0078
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. <i>Journal of Diabetes Science and Technology</i> , 10(1), 104–110. https://doi.org/10.1177/1932296815593292
Forlenza, G. P., Li, Z., Buckingham, B. A., Pinsker, 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. <i>Diabetes Care</i> , 41(10), 2155–2161. https://doi.org/10.2337/dc18-0771

<p>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. <i>The Lancet Diabetes & Endocrinology</i>, 3(12), 939–947. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00335-6</p>
<p>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. <i>Pediatric Diabetes</i>, 18(5), 348–355. https://doi.org/10.1111/pedi.12399</p>
<p>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. <i>Diabetes Care</i>, 39(7), 1135–1142. https://doi.org/10.2337/dc15-2344</p>
<p>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. <i>Diabetes Technology & Therapeutics</i>, 19(6), 355–362. https://doi.org/10.1089/dia.2016.0443</p>
<p>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. <i>New England Journal of Medicine</i>, 373(22), 2129–2140. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509351</p>

4 ERGEBNISSE

In dieser Arbeit wurden elf Studien aus fünf verschiedenen Ländern eingeschlossen. Sechs der eingeschlossenen Studien wurden in den USA durchgeführt. Insgesamt liegt die Teilnehmeranzahl aller Studien bei 527. Die Durchführung der Studien dauerte zwischen 8 Stunden und 8 Monaten. Eingeschlossen wurden sechs Cross-over Studien, eine randomisierte kontrollierte Studie, drei Clinical Trials und eine Machbarkeitsstudie. Nachfolgend werden die Ergebnisse der elf eingeschlossenen Studien in Tabellen übersichtlich dargestellt.

4.1 Tabellarische Übersicht der Studien

Tabelle 6. Prevention of Insulin-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes with Predictive Low Glucose Management System

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitaten	Stärken / Schwächen Evidencelevel ²
(Abraham et al., 2016) Australien	<p><u>Setting</u> Princess-Margaret-Krankenhaus in Perth, Kinderkrankenhaus in Westmead und das Royale Kinderkrankenhaus in Melbourne</p> <p><u>Sample</u> 28 Teilnehmer und Teilnehmerinnen (TIn.) mit Diabetes mellitus Typ 1 Alter (Jahre) 12-50 Dauer des Diabetes seit mind. einem Jahr HbA1C <10% und Insulinpumpengebrauch seit mind. sechs Monaten</p> <p>Intervention von Insulinboli fand an 2 Tagen statt.</p>	<p><u>Sensor</u> Enlite Glukosesensor mit Mini-Link REAL-Time Transmitter, der den Glukosesensor in fünf Minuten Intervallen an ein BlackBerry überträgt.</p> <p><u>Insulinpumpe</u> Medtronic Paradigm Veo</p> <p><u>Algorithmus</u> PLGM. In der Studie wurde ein Prognosehorizont von 30 Minuten verwendet. Der Sensor-Hypoglykämische Schwellenwert wurde auf 80mg/dl (4.4mmol/l.) festgelegt. Das Gerät setzte die Basalinsulininfusion automatisch aus, wenn die Differenz zwischen der aktuellen Sensorglukose und der hypoglykämischen Schwelle weniger als 50mg/dl. betrug und die Sensorglukose nach 30min unter der eingestellten Schwelle liegen sollte. Nach Suspension wurde die Insulinabgabe anfänglich für einen festgelegten Zeitraum von 30min ausgesetzt. Das Basalinsulin blieb bis zu einer maximalen Dauer von weiteren 90min ausgesetzt, basierend auf den aktuellen und vorhergesagten Sensor-Glukosewerten. Die Wiederaufnahme der Insulinabgabe erfolgte nach einem maximalen Aussetzungszeitraum von zwei Stunden oder früher, wenn die Parameter für die automatische Wiederaufnahme erfüllt waren.</p> <p><u>Intervention Insulinbolus</u> Teilnehmer und Teilnehmerinnen mussten am Studientag ab Mitternacht fasten. Die Studie wurde abgebrochen und neu angesetzt, wenn die Teilnehmer und Teilnehmerinnen am Morgen einen kapillaren Blutzucker von <63mg/dl aufwiesen. Wenn der kapillare Blutzucker bei >63mg/dl lag, trafen die Teilnehmer und Teilnehmerinnen morgens um acht Uhr in das Zentrum ein. Eine Hypoglykämie Indizierung begann nach 90min nachdem der Plasmaglukosegehalt mindestens 30min lang zwischen 108 und 144mg/dl (6 und 8mmol/l) lag. Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen erhielten einen manuellen Bolus durch die Pumpe, um eine Hypoglykämie zu indizieren. Eine Hypoglykämie-Behandlung war bei einem Glukosewert von <50mg/dl indiziert.</p>	<p><u>Plasmaglukose <72mg/dl</u> SAP: 10 TIn. PLGM: 4 TIn.</p> <p><u>Plasmaglukose <50mg/dl</u> SAP: 4 TIn. PLGM: 1 TIn.</p> <p><u>Plasmaglukose >72mg/dl</u> SAP: 4 TIn. PLGM: 23 TIn.</p> <p><u>Hypoglykämie-Behandlung</u> SAP: 24 TIn. PLGM: 5 TIn. p<0.001</p>	<p><u>Stärken</u> Randomisierung Häufigsten Ursachen für eine Hypoglykämie wurden untersucht Kontroll- und Interventionsgruppe Studiendesigne</p> <p><u>Schwächen</u> Keine Verblindung Geringe Studienpopulation Möglichkeit einer Verzerrung bei der Berichterstattung über die Symptome von Hypoglykämie Fehlende Fragestellungen/Hypothesen</p> <p>Evidenzlevel 2a</p>
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design				
<u>Ziel</u> Ziel der Studie war es, in einem kontrollierten Experiment festzustellen, ob das prädiktive Niederzucker-Managementsystem (PLGM) im Vergleich zur sensorunterstützten Pumpentherapie (SAP) wirksam ist, um eine insulininduzierte Hypoglykämie zu verhindern.				
<u>Hypothesen/ Fragestellungen</u> Werden keine genannt				
<u>Design</u> Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Crossover-Studie				

Tabelle 7. Reduction in Hypoglycemia with the Predictive Low-Glucose Management System: A long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents with type 1 Diabetes

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitate	Stärken / Schwächen Evidencelevel ²
(Abraham et al., 2017) Australien	<p><u>Setting</u> Wurde in fünf tertiären pädiatrischen Diabeteszentren in Australien durchgeführt.</p> <p><u>Sample</u> 154 Teilnehmer und Teilnehmerinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (74 in der SAP- Kontrollgruppe, 80 in der PLGS- Interventionsgruppe) Alter (Jahre) 8-20 (PLGS MW±SD; 13.1±2.8) Dauer des Diabetes seit mind. 12 Monaten (PLGS MW±SD (Jahre) 7.2±3.7) HbA1c-Wert <10% (PLGS MW±SD; 7.5±0.8) Insulinpumpentherapie seit mind. 6 (PLGS MW±SD; 4.6±2.8).</p> <p>Die Studiendauer betrug 6 Monate.</p>	<p><u>Insulinpumpe</u> MiniMed 640G</p> <p><u>Algorithmus</u> PLGS. "Suspend bevor low". Ist eine SmartGuard-Funktion der Insulinpumpe. Der untere Grenzwert wurde für die gesamte Studiendauer auf 3,4mmol/l. (61 mg/dl) festgelegt. Die Pumpe unterbrach die Insulinzufuhr, wenn die Sensorglukose (SG) <7.3mmol/l (<131mg/dl) betrug oder vorhersagte, dass die SG in den nächsten 30min auf <4.5mmol/dl (<20mg/dl) hinunterfällt. Werden die Patienten oder Patientinnen nicht gestört, wird die Insulinzufuhr nach dem Aussetzen der Pumpe nach einer Suspensionszeit von maximal zwei Stunden oder früher wiederaufgenommen, wenn die SG-Werte den Voraussetzungen entsprechen. Der Niedriggrenzwertalarm war standardmässig aktiv, wenn die PLGM eingeschaltet war. Der Alarm für die Wiederaufnahme der Basalrate bei der Wiederaufnahme war eine optionale Warnung bei Patienten und Patientinnen, welche das PLGM verwendeten.</p>	<p><u>Zeit (%) SG <3.5mmol/l, Mittelwert (CI)</u> Baseline SAP: 3 SAP: 2.6 (-0.6) p=0.03 Baseline PLGM: 2.8 PLGM: 1.4 (-1.3) p<0.0001 Is-means (%): -0.95 (95% CI: -1.30, 0.61) p<0.0001</p> <p><u>Zeit (%) SG <3mmol/l, Mittelwert (CI)</u> Baseline SAP: 1.4 SAP: 1.2 (-0.24) p=0.04 Baseline PLGM: 1.3 PLGM: 0.6 (-0.64) p<0.0001 Is-means (%): -0.44 (95% CI: -0.64, -0.24) p<0.0001</p> <p><u>Hypoglykämie Ereignisse</u> <u>SG <3.5mmol/l für >20min, Mittelwert</u> Einlaufphase SAPT: 232 Ereignisse/Patientenjahr Einlaufphase PLGM: 245 Ereignisse/Patientenjahr p<0.245 Am Ende der Studie SAPT: 227 Ereignisse/Patientenjahr Am Ende der Studie PLGM: 139 Ereignisse/Patientenjahr p<0.001</p>	<p><u>Stärken</u> Grosse Stichprobe Randomisierung Studiendesigne (multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie) Verwendung eines Minimierungsplans</p> <p><u>Schwächen</u> Keine expliziten Fragestellungen/Hypothesen Keine Verblindung während der Zuteilung Ergebnisse werden teilweise nur im Fliesstext wiedergeben. Ganzheitliche Tabelle fehlt.</p> <p>Evidenzlevel 2a</p>
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design	Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit des predictive low-glucose management (PLGS) zur Verringerung der hypoglykämischen Ereignissen im Vergleich zur sensor-augmented pump therapy (SAP).			
<u>Hypothesen/ Ziele/ Fragestellungen</u>	Werden keine genannt			
<u>Design</u>	Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie			

Tabelle 8. Multinational Home Use of Closed-Loop Control Is Safe and Effective

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitate	Stärken / Schwächen Evidencelevel ²
Anderson et al. (2016) USA	<p><u>Setting</u> 6 klinische Zentren (USA, Italien, Frankreich, Israel) Zuerst verwendeten die Probanden sensor-augmented pump (SAP) therapy während 2 Wochen zu Hause (Baseline period). Darauf folgte eine Schulung mit dem DiAs-System im Open-loop Kontrollmodus (OLC), bevor die Teilnehmer dieses während einer Woche zu Hause benutzten. Nach einer weiteren Schulung über die Anwendung des DiA-Systems im closed-loop Kontroll- (CLC) und im Sicherheitsmodus erfolgte nach einer 3 bis 5-tägigen Probeanwendung von DiAs im CLC-Modus während 24h eine zweiwöchige CLC-Anwendung über 24h zu Hause.</p> <p><u>Sample</u> 29 Erwachsene mit Diabetes Typ 1 Alter (Jahre) median 44 (12F/ 17M) Dauer des Diabetes (mind. 12 Monate) median 19 Jahre Insulinpumpengebrauch seit mind. 6 Monate HbA1c (%), Median (IQR) 7.3 (7.1, 7.7)</p>	<p><u>Instrumente</u> Closed loop control (CLC) system Diabetes Assistant (DiAs) (a smart-phone medical platform)</p> <p><u>Blutzuckersensor</u> Dexcom G4 Platinum über continuous glucose monitor (CGM) verbunden mit DiAs (über USB-Bluetooth hardware)</p> <p><u>Insulinpumpe</u> Roche Accu-Check Insulinpumpe (über Bluetooth mit DiAs verbunden)</p> <p><u>Algorithmus</u> Sensor-Only Modus Standardmodus (wenn die DiAs mit CGM verbunden ist, aber keine Verbindung zur Insulinpumpe besteht) CLC Modus Sicherheitsüberwachung, Hyperglykämie-milderung und Basalrate (das Modul ist so konzipiert, dass der Glukosegehalt tagsüber zwischen 70-180mg/dl gehalten werden kann. Das Basalratenmodul ist so konzipiert, dass sein Glukosezielwert von 160mg/dl am Tag auf 120mg/dl am Morgen abgesenkt wird. Grundlage für das System sind die Insulinpumpenparameter der Patienten und Patientinnen. Safety Modus Variante des CLC- Modus (nur Sicherheitsüberwachung aktiv), damit das System das Insulin reduzieren kann, um eine Hypoglykämie zu verhindern.</p> <p>DiAs Wenn eine Mahlzeit angekündigt wird, empfiehlt das System Insulinboli vor Mahlzeiten</p>	<p><u>Mittlerer Glukosewert (mg/dl)</u>, Mittelwert ± SD CLC 24/7: 152 ± 14 SAP: 154±19 p=0.54</p> <p><u>Zeit (%) 70-180mg/dl</u>, Median (IQR) CLC 24/7: 72 (69, 78) SAP: 65 (61, 71) p<0.001</p> <p><u>Zeit (%) <70mg/dl</u>, Median (IQR) CLC 24/7: 2.3 (1.3, 3.0) SAP: 4.6 (2.0, 7.0) p< 0.001</p> <p><u>Variationskoeffizient der Glukose (%)</u>, Median (IQR) CLC 24/7: 35 (31, 37) SAP: 38 (34, 42) p<0.001</p> <p>Während der Studie gab es keine Fälle von schwerer Hypoglykämie, diabetischer Ketoazidose oder anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</p>	<p><u>Stärken</u> Die Studie wurde von mehreren Institutionen durchgeführt und geprüft. Mit dem Clinical trial wurde ein strenges und geeignetes Design gewählt Die Studienpopulation ist klar beschrieben</p> <p><u>Schwächen</u> Das Studiendesign beinhaltet keine Massnahmen zur Minimierung von Bias (keine Verblindung oder ähnliches)</p> <p>Evidenzlevel 2b</p>
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design	<p><u>Ziel</u> Bereitstellung von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für das DiAs-USS Virginia AP-System in der häuslichen Umgebung.</p> <p><u>Hypothesen/ Fragestellungen</u> Wurden keine genannt</p> <p><u>Design</u> Clinical Trial</p>			

Tabelle 9. Closed-Loop Control Without Meal Announcement in Type 1 Diabetes

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitaten	Stärken / Schwächen Evidencelevel ²
Cameron et al. (2017) USA	3 Tage, 2 Nächte (72h) Stationäre Gruppe 10 Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 (6F/ 4M) Alter 30±9 Dauer des Diabetes (Jahre) 11±7 (mind. 12 Monate) Verwendung der Insulinpumpe mind. 3 Monate Hotel Gruppe (Folgestudie) 15 Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 (13F/ 2M) Alter 30±13 Dauer des Diabetes (Jahre) 18±13 (mind. 12 Monate) Verwendung der Insulinpumpe mind. 3 Monate	Für die Studie kamen die Probanden am Tag der Aufnahme um 8 Uhr nüchtern an. Blutproben für YSI- oder StatStrip-Messungen wurden stündlich entnommen. Wenn es Sensoralarne für Glukose <70 mg/dl gab, wurde ein Referenz Glukosewert ermittelt. Wenn dieser ebenfalls <70 mg/dl betrug, wurden alle 15 Minuten Referenzwerte ermittelt, bis der Referenzwert für Glukose >70 mg/dl betrug. Die Closed-Loop-Regelung wurde im Allgemeinen um 10 Uhr morgens vor dem Frühstück eingeleitet. Die Probanden wurden während der nächsten 32 h mit dem DiAs-Web-Monitoring-System fernüberwacht. <u>Glukosesensor</u> Dexcom G4-Glukose-Dauermonitor <u>Insulinpumpe</u> Roche Spirit Combo-Insulinpumpe <u>Algorithmus</u> multiple model probabilistic predictive controller MMPPC implementiert auf dem UVA-DiA-System Zephyr BioHarness 3.0-Beschleunigungsmesser, welcher automatisch Schlaf-/Wachinformationen liefert.	07:00- 23:00Uhr <u>Mittlerer Glukosewert (mg/dl)</u> , Mittelwert MMPPC: 158 Open-loop (OL): 154 <u>CGM (%) 70-180mg/dl</u> MMPPC: 68 OL: 66 <u>CGM (%) 50-70mg/dl</u> MMPPC: 1.9 OL: 3.6 <u>CGM (%) <50mg/dl</u> MMPPC: 0.2 OL: 0.4 24h <u>mittlerer Glukosewert (mg/dl)</u> , Mittelwert MMPPC: 152 OL: 160 <u>CGM (%) 70-180mg/dl</u> MMPPC: 73 OL: 62 <u>CGM (%) 50-70mg/dl</u> MMPPC: 1.3 OL: 3.6 <u>CGM (%) <50mg/dl</u> MMPPC: 0.13 OL: 0.5 29 Hypoglykämie-Ereignisse, 37 Hypoglykämie-Behandlungen (14% aufgrund verpassten Mahlzeiten, 10% aufgrund Hardwareproblemen, 33% aufgrund schlechter postprandialen Überwachung, 37% während oder unmittelbar nach körperlicher Anstrengung) Hypoglykämie Ereignis: <70 mg/dl während mind. 30min	<u>Stärken</u> Die Studie wurde von mehreren Institutionen geprüft. Die Population wird ausführlich beschrieben. Die Resultate wurden übersichtlich in Tabellen und mehreren Grafiken dargestellt. <u>Schwächen</u> Das Ziel der Studie ist aufgeführt, eine klare Hypothese oder Fragestellung ist nicht vorhanden. Das Design trägt wenig zur Verminderung von Bias bei. Zur statistischen Signifikanz sind in der Studie keine Informationen vorhanden. Evidenzlevel 2b
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design				
<u>Ziel</u> Untersuchen der Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit einer reinen Insulinkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) ohne Ankündigung von Mahlzeiten, Übungen oder Glukagon.				
<u>Hypothese/ Fragestellungen</u> Wurden keine genannt				
<u>Design</u> Einzelne nicht randomisierte Studie				

1, 2 Gütekriterien der Instrumente und Evidencelevel ab Modul Forschungsergebnisse anwenden

Tabelle 10. Sensitivity of the Predictive Hypoglycemia Minimizer System to the Algorithm aggressiveness Factor

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitate	Stärken / Schwächen Evidencelevel ²
(Finan et al., 2016) USA	<p><u>Setting</u> Sansum Diabetes Research Institut (SDRI) in Santa Barbara</p> <p><u>Sample</u> 12 Erwachsene Teilnehmer und Teilnehmerinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (7M (58.3%), 5F (41.7%)) Alter (Jahre) MW 46±10.9 Dauer des Diabetes (Jahre) MW±SD; 28±12.2 Insulinpumpengebrauch zusammen mit schnell wirkendem Insulin (Dauer in Jahre MW±SD; 10.8±8.7) HbA1c von <10% (MW±SD; 7.3±1.0)</p> <p>Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen wurden für ca. 24h untersucht.</p>	<p><u>Sensor</u> Kontinuierliches Glukose-monitoring (CGM) mit Dexcom G4</p> <p><u>Insulinpumpe</u> OneTouch</p> <p><u>Algorithmus</u> Hypo-Minimizer-Algorithmus. Der verwendete Algorithmus beinhaltet ein Zone Modell Prädikativen Controller zur Steuerung der Insulinabgabe. Es enthielt ebenfalls ein Sicherheitsüberwachungsmodell, das drohende Hypoglykämien vorhersagte. Glukosedaten wurden alle 5min. vom CGM empfangen. Der Hypo Minimerer lieferte Vorhersagen, welche ein optimales Glukose-Ergebnis für die nahe Zukunft durch die Manipulation der nahen zukünftigen Insulinabgabemengen beschreibt.</p> <p><u>Aggressivitätsfaktor</u> Dieser beeinflusste, wie schnell und in welchem Mass der Controller auf Veränderungen der Glukose reagiert. Es wurden drei Aggressivitätsfaktorwerte ausgewertet. Ein konservativer, ein mittlerer und ein aggressiver Wert. Jeweils 4 Teilnehmer/ Teilnehmerinnen wurden diesen zugeteilt. Der konservative Wert neigt dazu, sich an die Basalinsulinabgabemenge zu halten. Der aggressive Wert reagiert schneller auf sich ändernde CGM-Werte.</p> <p><u>Behandlungsintervention</u> Umfasst eine vom Algorithmus initiierte und vom Prüfarzt initiierte Behandlung von Hypoglykämie. Das Sicherheitsmodell des Hypo Minimerers enthält eine Warnung bei drohender Hypoglykämie und rät dazu, 16g zusätzliche Kohlenhydrate zu sich zunehmen. Eine Hypoglykämie war vorhanden, wenn das YSI eine Glukosekonzentration <60mg/dl anzeigte.</p>	<p><u>CGM</u> <u>Mittlerer Glukosewert (mg/dl)</u>, Median Konservativer Faktor: 154 Mittlerer Faktor: 149 Aggressiver Faktor: 133 Gemeinsam: 148</p> <p><u>Zeit (%) <70mg/dl</u>, Median Konservativer Faktor: 1.3 Mittlerer Faktor: 1.1 Aggressiver Faktor: 0.4 Gemeinsam: 0.9</p> <p><u>Zeit (%) 70-180mg/dl</u>, Median Konservativer Faktor: 60.9 Mittlerer Faktor: 73.0 Aggressiver Faktor: 71.0 Gemeinsam: 68.3</p> <p><u>YSI</u> <u>Mittlerer Glukosewert (mg/dl)</u>, Median Konservativer Faktor: 152 Mittlerer Faktor: 144 Aggressiver Faktor: 137 Gemeinsam: 145</p> <p><u>Zeit (%) bei <70mg/dl</u>, Median Konservativer Faktor: 0.8 Mittlerer Faktor: 3.3 Aggressiver Faktor: 0.3 Gemeinsam: 1.5</p> <p><u>Zeit (%) 70-180mg/dl</u>, Median Konservativer Faktor: 63.3 Mittlerer Faktor: 73.0 Aggressiver Faktor: 73.8 Gemeinsam: 70.0</p>	<p><u>Stärken</u> Glukosegehalt wurde anhand des CGM und des YSI gemessen.</p> <p><u>Schwächen</u> keine Randomisierung Keine Verblindung Kein p-Werte Vorhanden Kleine Stichprobengröße Anfälligkeit für Variabilitätsfehler bei den klinischen Daten Kurze Beobachtungszeit Künstliche Umgebung</p> <p>Evidenzlevel IV</p>
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design				
<u>Ziele</u> Primäres Ziel Wirkung des Aggressivitätsfaktors auf die quantitativen Insulindosierungseigenschaften der Steuerung des prädikativen Hypoglykämie Minimierung System (Hypo Minimierers) zu bewerten. Sekundäre Ziel Die Fähigkeit des Hypo Minimierers zu evaluieren und den Glukosespiegel >70mg/dl. Sicher einzuhalten.				
<u>Hypothesen/ Fragestellungen</u> Wurde nicht erwähnt				
<u>Design</u> nicht-randomisierte, unkontrollierte Machbarkeitsstudie				

Tabelle 11. 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

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitaten	Stärken / Schwächen Evidenzlevel ²
(Forlenza et al., 2018) USA	<p><u>Setting</u> Wurde an vier klinischen Zentren durchgeführt. Örtliche Angaben sind nicht vorhanden.</p> <p><u>Sample</u> 103 Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 Alter (Jahre) 6-72 MW 24±27 (60 Personen 18 Jahre, 16 Personen 6-12 Jahre, 44 Personen 12-18 Jahre, 43 über 18 Jahre) Dauer des Diabetes (Jahre) Median (IQR) 8 (3, 16) HbA1c-Wert (%) 7,3±0.9 Insulinpumpengebrauch 83% der Teilnehmer und Teilnehmerin bereits im Voraus, 16% der Teilnehmer und Teilnehmerinnen verwendeten kein continuous glucose monitoring (CGM).</p> <p>Die Studiendauer betrug 6 Wochen. Davon wurden die Teilnehmer und Teilnehmerinnen 3 Wochen beobachtet.</p>	<p><u>Sensor</u> CGM Dexcom G5-Sensor</p> <p><u>Insulinpumpe</u> Tandem-Diabetes Care t: slim X2</p> <p><u>Algorithmus</u> Der PLGS Algorithmus ist in die Insulinpumpe und dem Dexcom G5-Sensor integriert. Der Algorithmus verwendet die Glukosewerte der letzten vier Sensormessungen, um die Sensorglukosekonzentration 30 Minuten in die Zukunft vorauszusagen können. Die Insulinabgabe wird ausgesetzt, wenn die vorhergesagte Glukosekonzentration unter 80mg/dl liegt oder wenn die beobachtete Glukosekonzentration unter 70mg/dl fällt. Die Insulinabgabe wird wiederaufgenommen, wenn das System zum ersten Mal einen CGM-Glukosewert erhält, der höher ist als der vorherige, wenn nicht mehr vorhergesagt wird, dass die Glukosekonzentration unter 80mg/dl fällt, wenn 10min lang keine CGM-Daten verfügbar sind oder wenn die Insulinsuspension 120min in einem Zeitraum von 150min überschreitet. Es gibt einen festen Alarm für niedrige Glukosegehalte bei 55mg/dl, aber keinen akustischen Alarm, wenn die PLGS-Funktion die Insulinabgabe automatisch aussetzt oder wiederaufnimmt.</p>	<p><u>Zeit (%) 70-180mg/dl, Mittelwert (SD)</u> Baseline: 64 (15), PLGS: 65 (15), SAP: 63 (15) PLGS-SAP Differenz MW (CI): +2 (1, 4), p<0.001</p> <p><u>Zeit (%) <70 mg/dl, Median (IQR)</u> Baseline: 3.6 (1.9, 5.6), PLGS: 2.6 (1.4, 4.0), SAP: 3.2 (1.9, 6.1) PLGS-SAP Differenz MW (CI): -0.7 (1.1, -0.5), p<0.001</p> <p><u>Zeit (%) <60 mg/dl, Median (IQR)</u> Baseline: 1.2 (0.6, 2.1), PLGS: 0.9 (0.4, 1.6), SAP: 1.2 (0.6, 2.7) PLGS-SAP Differenz MW (CI): -0.3 (-0.5, -0.2), p<0.001</p> <p><u>Zeit (%) <54 mg/dl, Median (IQR)</u> Baseline: 0.6 (0.2, 1.0), PLGS: 0.4 (0.1, 0.8), SAP: 0.5 (0.2, 1.4) PLGS-SAP Differenz MW (CI): -0.1 (-0.2, -0.1), p<0.001</p> <p><u>Zeit (%) <50mg/dl, Median (IQR)</u> Baseline: 0.3 (0.1, 0.6), PLGS: 0.2 (0.1, 0.5), SAP: 0.3 (0.1, 0.5) PLGS-SAP Differenz MW (CI): 0.0 (-0.1, 0.0), p=0.002</p> <p><u>Anzahl Hypoglykämie Ereignisse pro Woche, Median (IQR)</u> Baseline: 1.1 (0.5, 2.4), PLGS: 0.8 (0.3, 1.9), SAP: 1.1 (0.4, 3.0) PLGS-SAP Differenz MW (CI): -0.3 (-0.4, 0.0), p<0.001</p> <p><u>Mittlerer Glukosewert (mg/dl), Mittelwert±SD</u> Baseline: 158±27, PLGS: 159±25, SAP: 159±27 PLGS-SAP Differenz MW (CI): -1 (-3, +1), p=0.4</p>	<p><u>Stärken</u> Grosse Stichprobe Design (Crossover Studie und Randomisierung) Teilnehmer und Teilnehmerinnen wurden randomisiert</p> <p><u>Schwächen</u> Hypothesen und Fragestellungen sind nicht vorhanden Keine Erwähnung, ob die Studie von einer Ethikkommission genehmigt wurde Dauer der Beobachtungs- und Kontrollperiode betrug drei Wochen. Diese Zeit wird für eine langfristige Durchführbarkeit und der Auswirkung auf die Ergebnisse von Hypoglykämien als zu kurz erachtet. Adhärenz der Produkte wurde verbessert, da die Teilnehmer und Teilnehmerinnen einer Produktschulung erhielten.</p> <p>Evidenzlevel 2a</p>
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design	Diese Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit des predictive low-glucose suspend (PLGS) zur Verringerung der Hypoglykämie im Vergleich zur sensorunterstützten Pumpentherapie (SAP) unter Verwendung derselben Pumpe und desselben Sensors, die Teil des PLGS waren			
Hypothesen/ Ziele/ Fragestellungen	Werden keine genannt			
Design	Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Crossover Studie			

¹, ² Gütekriterien der Instrumente und Evidencelevel ab Modul Forschungsergebnisse anwenden

Tabelle 12. 2-month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomized crossover trial

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitate	Stärken / Schwächen Evidencelevel ²
(Kropff et al., 2015) Niederlande	<p><u>Setting</u> Die Studie wurde in den medizinischen Zentren in Frankreich (Montpellier), Italien (Podova) und den Niederlanden (Amsterdam) durchgeführt.</p> <p><u>Sample</u> 32 Teilnehmer und Teilnehmerinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (18 M (56%), 14 F (44) Alter (Jahre) 18- 69 (MW±SD; 47.0±11.2) Dauer des Diabetes seit mind. sechs Monaten (Dauer des Diabetes in Jahren MW±SD; 28.6±10.8) HbA1c zwischen 7.5% und 10% (MW±SD 8.2±0.6) Insulinpumpengebrauch (Dauer der Nutzung in Jahre MW±SD; 12.5±88) Teilnehmer und Teilnehmerinnen wurden in der Kohlenhydratzählung geschult. Studienstart war am 1. April und dauerte bis am 15. Dezember 2014 an.</p>	<p><u>Sensor</u> Dexcom G4 Platin CGM und Avia Combo Glukose. Die CGM-Alarmschwelle für eine auftretende Hypoglykämie wurde anfänglich auf 5.0mmol/L festgelegt. Diese Schwelle konnte von den Teilnehmern und Teilnehmerinnen jedoch modifiziert werden.</p> <p><u>Insulinpumpe</u> Accu-Check Spirit Combo</p> <p><u>Algorithmus</u> AP bestand aus einem entwickelten Diabetes-Assistenten (DiAs) mit einem Smartphone, das den Steueralgorithmus enthielt, und drahtlose Bluetooth-Verbindungen zum CGM und zur Insulinpumpe. Das DiAs zielte mit dem prädiktiven-modell Regler auf einen festen Glukose-Zielkonzentration von 6.6mmol/L. Das DiAs bot Schnittstelle für Hypo- und Hyperglykämie-Warnungen.</p> <p><u>Kontrollgruppe</u> Open-Loop-Therapie mit einer Insulinpumpe und CGM wurde während dem Tag angewendet. Während der Open-Loop-Therapie führten die Teilnehmer und Teilnehmerinne die Glukosekontrolle mit Insulinpumpe selbstständig. Korrekturbolus wurden mit Hilfe des integrierten Bolusrechners gerechnet.</p> <p><u>Interventionsgruppe</u> AP-Periode (closed-loop). Während dieser Periode nutzten die Patienten die AP vom Abendessen bis zum Aufwachen am nächsten Morgen (20.00-08-00 Uhr).</p>	<p>24h <u>mittlerer Glukosewert (mmol/l)</u>, Median (CI) AP: 8.9 (8.6, 9.2) ≈160mg/dl SAP: 9.1 (8.8, 9.4) ≈164mg/dl Gepaarte Differenz: -0.2 (-0.3, 0.0) p=0.056</p> <p><u>Zeit (%) 3.9-10.0mmol/l</u>, Median (CI 95%) AP: 63.7 (60.4, 70.1) SAP: 59.4 (56.7, 64.3) Gepaarte Differenz: 5.0 (3.0, 6.8) p<0.0001</p> <p><u>Zeit (%) <3.9 mmol/l</u>, Mittelwert (SD) AP: 2.6 (1.4) SAP: 3.6 (2.0) Gepaarte Differenz: -1.0 (-1.5, 0.5) p=0.00022</p> <p><u>Zeit (%) <2.8mmol/l</u>, Median (CI) AP: 0.2 (0.1, 0.4) SAP: 0.3 (0.2, 0.7) Gepaarte Differenz: -0.1 (-0.2, 0.1) p=0.00029</p> <p><u>Ereignisse pro Woche <3.9mmol/l</u>, Mittelwert (SD) AP: 5.7 (2.5) SAP: 6.3 (2.4) Gepaarte Differenz: -0.6 (-1.5, 0.3) p=0.15</p> <p><u>Ereignisse pro Woche <2.8mmol/l</u>, Median (CI) AP: 1.3 (0.7, 2.7) SAP: 2.0 (1.1, 3.8) Gepaarte Differenz: -0.8 (-1.2, 0.4) p=0.00052</p>	<p><u>Stärken</u> Untersuchung unter freilebenden Bedingungen erhöht die externe Validität Intention to treat analyse Randomisation Studiendesign (Crossover) Carryovereffekt wurde aufgrund des Studiendesigns mit einbezogen Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt</p> <p><u>Schwächen</u> Kleine Stichprobe Daten werden in Echtzeit überprüft, sodass man eingreifen kann, im Falle eines unerwünschten Ereignisses Fragestellungen und Hypothesen fehlen Nächtliche Hypoglykämische Ereignisse werden nicht einzeln aufgelistet. Es gibt lediglich 24 Stunden- und Abend und Nacht-Analysen.</p> <p>Evidenzlevel 2a</p>
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design	<p>Es wird die Wirkung auf die Glukosekontrolle bei Verwendung einer künstlichen Bauchspeicheldrüse (engl. artificial pancreas AP) am Abend und in der Nacht untersucht. Des Weiteren wird die patientengeführte sensorunterstützte Pumpentherapie (SAP) während des Tages im Vergleich zur 24-stündigen Verwendung von nur patientengeführte SAP unter freilebenden Bedingungen untersucht.</p>			
Hypothesen/ Ziele/ Fragestellungen	<p>Es werden keine Hypothesen genannt</p>			
Design	<p>Multinationale, randomisierte Crossover- und offene Cross-Label-Studie</p>			

Tabelle 13. 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

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitat	Stärken/ Schwächen Evidencelevel ²
Ly et al. (2016) USA	<p><u>Setting</u> 4-5 Tage SAP zu Hause (Kontrolle). 5 Tage, 4 Nächte HCL, unter überwachten Bedingungen in einem Hotel (Intervention).</p> <p><u>Sample</u> 9 Erwachsene mit Diabetes Typ 1 Alter 28.5±6.7 Dauer (Jahre) des Diabetes 18.9±8.2 (mind. 12 Monate) TDD/Gewicht (total daily dose of insulin per day) 0.6±0.2 (>0.4 units/kg/day) HbA1c (%) 7.0±0.7</p>	<p><u>Intervention</u> Die Probanden wurden in der Anwendung der Pumpe sowie in der Einführung des Sensors geschult. Die Probanden konnten den Zeitpunkt, die Größe und die Zusammensetzung ihrer Mahlzeiten frei wählen.</p> <p><u>Verwendete Instrumente</u> <u>Insulinpumpe</u> Hybrid closed-loop (HCL) system (Medtronic MiniMed Inc., Northridge, CA, USA)</p> <p><u>Glukosesensor</u> 4G (Enlite 3)</p> <p><u>Algorithmus</u> Der proportional-integral-derivative basierte Algorithmus mit Insulin Feedback (PID-IFB) von Medtronic (für die kontinuierliche CLC der Basalinsulinabgabe) wurde auf einen Ziel-Glukosewert von 120 mg/dl eingestellt.</p> <p><u>Blutglukosemessung</u> Das System verfügt über das Bayer Contour Next Link-Glukosemessgerät, welches dem Patienten ermöglicht, die Glukosewerte des Messgeräts automatisch über eine Radiofrequenz-Verbindung an die Pumpe zu senden. Die Fernüberwachung des Sensorglukosespiegels wurde mit Carelink Connect erleichtert. Ein Gerät, welches über eine Radiofrequenz-Verbindung mit der Pumpe verbunden ist.</p>	<p>24h (07:00-07:00h), Mittelwert±SD <u>Mittlerer Glukosewert</u> SAP 144±15, HCL 152±14, p=0.272</p> <p><u>Zeit (%) 70-180 mg/dl</u> SAP 67.7±8.1, HCL 71.8±12.5, p=0.283</p> <p><u>Zeit (%) <70 mg/dl</u> SAP 7.6±5.4, HCL 2.0±1.4, p=0.013*</p> <p><u>Zeit (%) <60 mg/dl</u> SAP 4.2±4.0, HCL 0.8±0.8, p=0.030*</p> <p><u>Glukose Test (Messgerät) <70 mg/dl (%)</u> SAP 13.0±9.7, HCL 7.6±2.9, p= 0.075</p> <p>*p <0.05.</p>	<p><u>Stärken</u> Die Studie ist eine multizentrische Zusammenarbeit und wurde von mehreren Institutionen überprüft.</p> <p><u>Schwächen</u> Die Studie enthält keine Hypothese oder Fragestellung, was nicht begründet wurde. In der Studie sind keine Angaben zur Minimierung von Bias vorhanden. Die Intervention ist nicht klar ersichtlich.</p> <p>Evidenzlevel 2b</p>
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design	<p><u>Ziel</u> Untersuchung, der Sicherheit und Wirksamkeit von verschiedenen Insulin/ Kohlenhydrat-Verhältnissen und des Insulin-Sensitivitätsfaktors (ISF), zwischen der Sensorunterstützten Pumpentherapie (SAP) mit offenem Regelkreis und dem hybrid-closed loop (HCL), um Algorithmusparameter eines Untersuchungsalgorithmus zu optimieren.</p>			
<u>Hypothesen/ Fragestellungen</u>	<p>Wurden keine erwähnt</p>			
<u>Design</u>	<p>Einzelne nicht randomisierte Studie</p>			

1, 2 Gütekriterien der Instrumente und Evidencelevel ab Modul Forschungsergebnisse anwenden

Tabelle 14. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitaten	Stärken / Schwächen Evidencelevel ²
Pinsker et al. (2016) USA	<p><u>Setting</u> Jeder Proband wurde zufällig auf die MPC oder die PID Gruppe eingeteilt. Die Überwachung wurde während 27.5h durchgeführt. 5-14 Tage nach der ersten Session wechselten die Probanden das Gerät.</p> <p><u>Sample</u> 20 Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 Dauer des Diabetes (mind. 12 Monate) Insulinpumpentherapie seit mind. 6 Monaten</p>	<p>Alle Probanden trugen jeweils zwei continuous glucose monitors (CGM). Intervention Kontrolle über Nacht (Mitternacht bis 7:00 Uhr) nach einem 65g Abendessen, Reaktion auf ein 50g Frühstück (beides mit Bolus zur Essenszeit) und ein unangekündigtes 65g Mittagessen.</p> <p><u>Verwendete Instrumente</u> <u>Glukosesensor</u> CGM mit Dexcom G4 Platinum</p> <p><u>Glukoseüberwachung</u> YSI 2300 Stat (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, OH</p> <p><u>Insulinpumpe</u> OneTouch-Ping-Glukose-Managementsystem von Animas (Animas Corporation, Westchester, PA)</p> <p><u>Algorithmus</u> Portable artificial pancreas system (pAPS) version 1.9.8.1 auf einem Windows-Tablet-Computer. Das pAPS verwendete bei der Initialisierung der beiden CLC Sessions die offenen Basalraten, das Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnis (CR) und die Insulinsensitivitätsfaktoren der Probanden. MPC & PID</p>	<p><u>Mittlerer Glukosewert (mg/dl)</u>, Mittelwert (SD) MPC: 138 (20.4) PID: 160 (31.5) p=0.012*</p> <p><u>Zeit (%) <70mg/dl</u>, Mittelwert (SD) MPC: 4.6 (4.65) PID: 2.93 (5.92) p=0.329</p> <p><u>Zeit (%) 70-180mg/dl</u>, Mittelwert (SD) MPC: 74.4 (11.0) PID: 63.7 (16.4) p=0.021*</p> <p><u>Anzahl Ereignisse <70mg/dl (>15min)</u> MPC: 2.75 (3.02) PID: 1.75 (4.05) p=0.382</p> <p>*p<0.05</p>	<p><u>Stärken</u> Die Studie wurde von mehreren Institutionen geprüft und die Probanden nach Ethikstandards rekrutiert. Für die Studie wurde das strengste Design verwendet. Übersichtliche Darstellung der Ergebnisse.</p> <p><u>Schwächen</u> Keine klare Fragestellung oder Hypothese vorhanden. Bias wurden nicht minimiert.</p> <p>Evidenzlevel 2a</p>
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design				
<u>Ziel</u> Der Vergleich von model predictive control (MPC) und proportional integral derivative (PID) für AP unter identischen, nicht idealen Bedingungen.				
<u>Hypothesen/ Fragestellungen</u> Wurden keine genannt				
<u>Design</u> Randomisierte Crossover Studie				

Tabelle 15. Closed-Loop Control of Postprandial Glycemia Using an Insulin-on-Board Limitation Through Continuous Action on Glucose Target

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitate	Stärken / Schwächen Evidenzelevel ²
Rossetti et al. (2017) Spanien	<p><u>Setting</u> Klinische Umgebung 8h Test (12:00- 20:00)</p> <p>Versuchsgruppe mit SMRC-Glukoseregler (CL1 und CL2) Kontrollgruppe (OL1 und OL2)</p> <p><u>Sample</u> 20 Probanden (13F/ 7M) mit T1D Alter 40.7±10.4 Dauer (Jahre) des Diabetes 22.6±9.9 (mind. 6 Monate) Zeit mit CSII (Jahre) 7.2±4.4 HbA1c (%) 7.8±0.7</p>	<p>Vor dem Mahlzeitentest waren die Probanden 8h nüchtern. Bei Beginn des Tests wurde die Plasma Glucose (PG) bei 90-100 mg/dl gehalten. Um 12:00 Uhr wurde in 15-20 Minuten eine Standardmischmahlzeit (530 Kcal, 60 g CHO, 45,3% CHO, 24,2% Protein, 30,5% Fett) verzehrt. Gleichzeitig wurde Insulin nach dem Randomisierungsprotokoll (OL oder CL) verabreicht, und PG wurde während der folgenden 8h bis zum Ende der Studie um 20:00 Uhr überwacht.</p> <p><u>Glukosesensor</u> Continuous glucose monitoring (CGM) mit Enlite-2 sensors® von Medtronic MiniMed</p> <p><u>Insulinpumpe</u> CSII mit der Paradigm Veo® von Medtronic MiniMed, Northridge, CA</p> <p><u>Algorithmus</u> Der Glukose-Regler besteht aus einer Feed-Forward-Aktion (erweiterter Bolus) plus zwei Regelkreise. Innerer Regelkreis (PID-Regler), äusserer Regelkreis (basiert auf SMRC (ist nur dann aktiv, wenn die Insulin on-board (IOB) eine zuvor definierte Einschränkung überwinden soll))</p> <p>Bei allen Probanden wurde eine Kalibrierung der CGM mit dem Contour Next Link durchgeführt.</p>	<p><u>Plasma Glukose</u> <u>Mittlerer Glukosewert (mg/dl)</u>, Mittelwert±SE (standard error of the mean) OL1 152.4±53.5, OL2 159.3±53.8 Signifikante Differenz zwischen OL Gruppen (OL1-OL2= -6.9 mg/dl [-12.3; -1.5]) CL1 123.3±46.9, CL2 124.9±44.3 keine Differenz zwischen CL Gruppen (CL1-CL2=-1.6 mg/dl mit 95% CI [-6.9; 3.8]) p<0.0001</p> <p><u>CGM</u> <u>Mittlerer Glukosewert (mg/dl)</u>, Mittelwert±SE OL1 160.8±51.8, OL2 165.2±56.7 Keine Differenz zwischen OL Gruppen (OL1-OL2= -4.4 mg/dl [-9.7; 1]) CL1 132.1±47.8, CL2 127.1±42.3 Keine Differenz zwischen CL Gruppen (CL1-CL2= -5 mg/dl [-0.4; 10.4]) p<0.0001</p> <p><u>Zeit (%) 70-180mg/dl</u> PG: CL 80 vs. OL 64 CGM: CL 78.8 vs. OL 60.5 p<0.05 (signifikant grösser)</p> <p><u>Zeit (%) <70mg/dl</u> PG: CL 6.1 vs. OL 3.2 CGM: CL 5.2 vs. OL 1.9 p>0.05 (kein signifikanter Unterschied)</p>	<p><u>Stärken</u> Die Studie wurde von Ethikkommissionen von zwei Institutionen genehmigt. Strenges Studiendesign mit hohem Evidenzlevel.</p> <p><u>Schwächen</u> Keine Hypothese oder klare Fragestellung vorhanden.</p> <p>Evidenzlevel 2a</p>
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design				
<u>Ziel</u> Die Beurteilung, ob ein closed-loop controller (CLC) basierend auf sliding mode reference conditioning (SMRC) in der Lage ist, die postprandiale (PP) Glykämie-Kontrolle im Vergleich zur Standard open-loop (OL) Therapie auf der Basis von continuous subcutan insulin infusion (CSII) bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) sicher zu verbessern.				
<u>Hypothesen/ Fragestellungen</u> Wurden keine erwähnt				
<u>Design</u> Randomisierte prospektive Crossover Studie				

Tabelle 16. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes

Autoren, Jg., Land	Setting und Sample	Intervention und/oder verwendete Instrumente ¹	Wichtigste Ergebnisse mit Kennzahlen bzw. Zitierten	Stärken / Schwächen Evidenzelevel ²
Thabit et al. (2015) United Kingdom (UK)	<p><u>Setting</u> Zu Hause, normale Lebensbedingungen, durchführen alltäglicher Aktivitäten</p> <p><u>Sample</u> Versuchsgruppe (HCL) 32 Erwachsene mit Diabetes Typ 1 Kontrollgruppe (SAP) 33 Erwachsene mit Diabetes Typ 1 (15F/ 18M) Alter (Jahre) 40±9.4 BMI 25.5±4.4 Dauer des Diabetes (Jahre) 20.9±9.3 Dauer (Jahre) der Insulinpumpentherapie (mind. seit 6 Monaten) 7.8±5.9 Totale tägliche Insulindosis (U/kg/day) 0.62±0.15 *Mittelwerte±SD</p>	<p>Die Probanden erhielten während 12 Wochen automatische Insulinabgabe im geschlossenen Kreislauf (Versuchsgruppe), danach Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie (SAP) als Kontrollgruppe oder umgekehrt.</p> <p><u>Insulinpumpe</u></p> <p><u>Glukosesensoren</u> Continuous glucose-monitoring (CGM) wurden von Abbott Diabetes Care zur Verfügung gestellt</p> <p><u>Hardware & Software</u> Diasend</p> <p><u>Algorithmus</u> Der verwendete Algorithmus (treat-to-target algorithm) für die prädiktive Kontrolle, ist individuell anpassbar. Für die Berechnung der Insulinabgabe (von der vorhergesagt wird, dass sie den gewünschten Glukosespiegel erreicht) stützt sich der Algorithmus auf ein dynamisches Modell der Glukoseregulierung. Der Kontrollalgorithmus berechnete alle zwölf Minuten eine Insulininfusionsrate, welche automatisch an die verwendete Insulinpumpe gesendet wurde.</p>	<p>24h <u>Mittlerer Glukosewert (mg/dl)</u>, Mittelwert±SD HCL 157±19, SAP 168±28 Differenz -11 (-17, -6), p<0.001</p> <p><u>Zeit (%) 70-180mg/dl</u>, Mittelwert±SD HCL 67.7±10.6, SAP 56.8±14.2 Differenz 11.0 (8.1, 13.8), p<0.001</p> <p><u>Zeit (%) <70mg/dl Median (Interquartilsbereich)</u> HCL 2.9 (1.4, 4.5), SAP 3.0 (1.8, 6.1) Differenz (95%CI) 0.81 (0.68, 0.96), p=0.02</p> <p><u>Zeit (%) <50mg/dl, Median (Interquartilsbereich)</u> HCL 0.3 (0.1, 0.7), SAP 0.4 (0.1, 0.9) Differenz 0.45 (0.31, 0.65), p<0.001</p> <p><u>Variationskoeffizient der Glukose (%)</u> <u>Innerhalb eines Tages</u> HCL 39±4, SAP 39±4 Differenz -0 (-2, 1), p=0.41 <u>Zwischen Tagen</u> HCL 15±3, SAP 18±4 Differenz -3 (-4, -2), p<0.001</p>	<p><u>Stärken</u> Die Hypothese ist klar ersichtlich sowie präzise und verständlich formuliert. Die Probanden wurden randomisiert. Da es sich bei der Studie um ein Crossover RCT handelt, haben alle Probanden die closed-loop Therapie erhalten. Ergebnisse wurden übersichtlich dargestellt.</p> <p><u>Schwächen</u> Die verwendeten Messinstrumente wurden nicht genau beschrieben, nur von welcher Firma sie zur Verfügung gestellt wurden.</p> <p>Evidenzlevel 2a</p>
Fragestellung/Zielsetzung/Hypothese und Design				
<u>Hypothese</u> Der erweiterte Einsatz der Insulinabgabe im geschlossenen Kreislauf (hybrid closed-loop HCL) verbessert im Vergleich zur sensorunterstützten Pumpentherapie (SAP) die Blutzuckereinstellung und minimiert das Risiko einer Hypoglykämie. Dies wäre auch ohne Fernüberwachung oder unter enger Aufsicht machbar.				
<u>Design</u> Crossover, RCT				

1, 2 Gütekriterien der Instrumente und Evidenzelevel ab Modul Forschungsergebnisse anwenden

5 SYNTHESE DER ERGEBNISSE

Nachfolgend werden die wichtigsten Ergebnisse und Kennzahlen aus den bearbeiteten eingeschlossenen Studien themenorientiert aufgelistet. Wie im theoretischen Bezugsrahmen bereits erwähnt, lassen sich die Algorithmen in zwei Arten unterteilen. Die Resultate werden deshalb in einem ersten Schritt in prädiktiv und nicht prädiktive Algorithmen unterteilt. Innerhalb dieser Unterteilung folgt eine weitere Differenzierung der Ergebnisse anhand der Anpassung der Basalrate und des Unterbruchs der Basalrate bei den prädiktiven Algorithmen. Zum Schluss werden die Ergebnisse aufgeführt, welche einen nicht prädiktiven und einen prädiktiven Algorithmus im direkten Vergleich untersuchen.

5.1 Nicht Prädiktive Algorithmen

Der Einfluss von nicht prädiktiven Algorithmen auf das Auftreten von Hypoglykämien bei Erwachsenen Personen mit Diabetes Mellitus Typ 1 wurde in zwei Studien untersucht. Die spanische Studie von Rossetti et al. (2017) und die US-amerikanische Studie von Ly et al. (2017) untersuchten das Auftreten von Hypoglykämien anhand einer Interventionsgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die Verwendung eines closed-loop Systems mit integriertem proportional-integral-derivative-Algorithmus (PID) in der Interventionsgruppe wurde mit der Verwendung der sensorunterstützten Therapie/ open-loop System in der Kontrollgruppe verglichen. In beiden Studien fand eine Glukosemessung anhand des continuous glucose monitoring (CGM) statt. Bei der Studie von Rossetti et al. (2017) wurde zusätzlich eine Plasma Glukosemessung durchgeführt. Die Glukosemessungen bei der Studie von Ly et al. (2017) wurden über einen Zeitraum von 24-Stunden durchgeführt, bei Rosetti et al. (2017) über acht Stunden. Um das Auftreten der Hypoglykämie in Zahlen wiederzugeben, wurden die mittleren Glukosewerte und die verbrachte Zeit in Prozent in einem Glukosebereich von 70-180 mg/dl und unter 70mg/dl durchgeführt. Bei der Studie von Ly et al. (2017) wurde zudem die verbrachte Zeit in Prozent bei einem Glukosewert unter 60mg/dl erforscht. Nachfolgend aufgeführte Zeitangaben sind jeweils in Prozent angegeben. Alle Werte werden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung (MW±SD) angegeben. In der Studie von Rossetti et al. (2017) werden aufgrund des Studiendesigns (Crossover) für einen Anhaltspunkt jeweils zwei Werte angegeben.

Ly et al. (2017) beobachteten in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied beim mittleren Glukosewert (MW±SD; HCL

152±14, SAP 144±15, $p=0.272$). Die Studie von Rossetti et al. (2017) hingegen rapportierte bezüglich des mittleren Glukosewerts anhand der Plasmaglukosemessung einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe (MW±SD; CL1 123.3±46.9, OL1 152.4±53.5; CL2 124.9±44.3, OL2 159.3±53.8, $p<0.0001$). Zwischen den CL-Gruppen bestand keine Differenz (CL1-CL2; -1.6mg/dl (CI -6.9, 3.8)). Diese statistische Signifikanz bezüglich des mittleren Glukosewerts lässt sich bei Rossetti et al. (2017) auch anhand der CGM in der Interventions- und Kontrollgruppe widerspiegeln (CL1 132.1±47.8, OL1 160.8±51.8; CL2 127.1±42.3, OL2 165.2±56.7, $p<0.0001$). Auch hier bestand keine Differenz zwischen den CL-Gruppen (CL1-CL2; -5mg/dl (CI -0.4, 10.4)).

Bei der verbrachten Zeit mit einem Glukosewert von 70-180mg/dl konnten Ly et al. (2017) keine statistische Signifikanz zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe nachweisen (MW±SD; HCL 71.8±12.5, SAP 67.7±81, $p=0.283$). Rossetti et al. (2017) hingegen wiesen eine statistische Signifikanz bezüglich der verbrachten Zeit in einem Glukosebereich von 70-180mg/dl auf (Plasmaglukose: OL 64, CL 80; CGM: OL 60.5, CL 78.8, $p<0.05$).

Die Autorinnen und Autoren der Studie Ly et al. (2017) beobachteten in der verbrachten Zeit eines Glukosewerts unter 70mg/dl zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied (MW±SD; HCL 2.0±1.4, SAP 7.6±5.4, $p=0.013$). Rossetti et al. (2017) konnten im Hinblick auf die verbrachte Zeit unterhalb eines Glukosewerts von 70mg/dl keinen statistisch signifikanten Unterschied nachweisen (Plasmaglukose: OL 3.2%, CL 6.1%; CGM: OL 1.9%, CL 5.2%; $p>0.05$).

Ly et al. (2017) hingegen konnten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bei der verbrachten Zeit unter 60mg/dl einen statistisch signifikanten Unterschied nachweisen (MW±SD; HCL 0.8±0.8, SAP 4.2±4.0; $p=0.030$).

Bezüglich des mittleren Glukosewerts und der verbrachten Zeit bei einem Glukosewert von 70-80mg/dl ist letztendlich kein deutliches Ergebnis unter den Studien ersichtlich. Abschliessend kann jedoch gesagt werden, dass die Anwendung eines nicht prädiktiven Algorithmus dazu tendiert, das Auftreten einer Hypoglykämie zu minimieren.

5.2 Prädiktive Algorithmen

Nachfolgend werden die Ergebnisse aus den eingeschlossenen Studien aufgeführt, welche prädiktive Algorithmen mit sensorunterstützten- oder open-loop Standard Insulintherapien miteinander vergleichen. Gegliedert werden die prädiktiven Algorithmen in diejenigen, welche die Basalratenzufuhr unterbrechen und diejenigen, welche die Basalratenzufuhr anpassen.

5.2.1 Unterbruch der Basalrate

In drei Studien wird der Einfluss des prädiktiven Algorithmus, welcher die Basalrate komplett unterbricht, auf das Auftreten von Hypoglykämien bei erwachsenen Personen mit Diabetes Mellitus Typ 1 untersucht.

Die Studien von Forlenza et al. (2018), Abraham et al. (2016) und Abraham et al. (2017) untersuchten das Auftreten von Hypoglykämien anhand einer Interventions- und Kontrollgruppe. Innerhalb der jeweiligen Interventionsgruppen der einzelnen Studien wurde ein closed-loop System mit einem integrierten predictive low-glucose management-Algorithmus (PLGM) verwendet. Die Kontrollgruppen, welche der Interventionsgruppen als Vergleich entgegenstehen, verwendeten eine sensorunterstützte Insulinpumpe, ein sogenanntes open-loop System. Die Glukosemessungen fanden in allen drei Studien mittels CGM statt. Die Werte der Glukosekontrolle wurden bei allen drei Studien kontinuierlich an die Insulinpumpe zugesendet. Je nach vorhandenem Glukosewert unterbrach die Insulinpumpe die laufende Basalrateninfusion. In der Studie von Forlenza et al. (2018) lag die Glukoseschwelle für einen Unterbruch der Basalrate bei unter 80mg/dl. Ebenfalls unterbrach die Insulinpumpe die Basalrate, wenn die prädiktive Berechnung der Glukosekonzentration unter 70mg/dl fiel. Die verwendete Insulinpumpe in der Studie von Abraham et al. (2017) unterbrach die Basalratenzufuhr bei einer Sensorglukose unter 7.3mmol/l (unter 131mg/dl) oder sobald die prädiktiv berechnete Sensorglukose in den nächsten 30 Minuten auf unter 4.5mmol/dl (unter 20mg/dl) fiel. Die Basalinfusion wurde in der Studie von Abraham et al. (2016) ausgesetzt, wenn die Differenz zwischen dem aktuellen Sensorglukosewert und dem der hypoglykämischen Schwelle (80mg/dl) weniger als 50mg/dl betrug. Die Ergebnisse aus den Studien Forlenza et al. (2018) und Abraham et al. (2017) werden mit dem Mittelwert (MW) in Prozent und dessen Standardabweichung (SD) angegeben. Bei der Studie von Forlenza et al. (2018) werden einige Ergebnisse mit dem Median und das daraus resultierende Quartil angegeben. Ergebnisse aus der Studie von Abraham et al. (2016) werden mit der Anzahl betroffenen Teilnehmer und Teilnehmerinnen dargestellt. Die Auflistung der Ergebnisse ist so gegliedert, dass zu Beginn die jeweiligen Mittelwerte der Glukosewerte thematisiert werden. In einem weiteren Schritt wird auf die Normbereiche der Glukosewerte eingegangen und ein Ergebnis einer vorhandenen Hypoglykämie dargelegt. Zuletzt wird die Anzahl hypoglykämischer Ereignisse präsentiert.

Ergebnisse über den mittleren Glukosewert zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe liefern einzig Forlenza et al. (2018). Eine statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen ist jedoch nicht vorhanden (MW \pm SD; Baseline 158 \pm 27mg/dl, PLGS

159±27mg/dl). Der MW der Differenz zwischen PLGM-SAP liegt bei -1 mit einem Konfidenzintervall (CI) von -3, +1 (p=0.40).

Die Studien Forlenza et al. (2018) und Abraham et al. (2016) untersuchten den Glukosewert im Normbereich. Forlenza et al. (2018) beobachteten einen statistisch signifikanten Unterschied in der Interventions- und Kontrollgruppe bei den Ergebnissen der verbrachten Zeit zwischen Glukosewerten von 70-180mg/dl (MW±SD; Baseline 64%±15, PLGS 65%±15, SAP 63%±15). Der MW der Differenz zwischen PLGS-SAP lag bei +2% mit einem (CI) bei (+1, +4) (p<0.001). Aufgrund dessen, dass Abraham et al. (2016) gezielt eine Hypoglykämie indizierten, untersuchten sie den Normglukosewert nicht anhand der verbrachten Zeit bei einem Glukosebereich von 70-180mg/dl, sondern bei wie vielen Teilnehmern oder Teilnehmerinnen nach der Hypoglykämie Indizierung der Plasmaglukosewert über 72mg/dl liegt. Eine statistisch signifikante Aussage ist bei den Ergebnissen von Abraham et al. (2016) aufgrund des fehlenden p-Wertes in dieser Kategorie nicht ersichtlich. Stattdessen ist ersichtlich, dass in der SAP-Gruppe 4 und in der PLGM-Gruppe 23 Teilnehmer und Teilnehmerinnen über dem Plasmaglukosewert von 72mg/dl liegen.

In allen drei Studien Forlenza et al. (2018), Abraham et al. (2016) und Abraham et al. (2017) werden Ergebnisse einer erlebten Hypoglykämie abgebildet. Um die Resultate anschaulich darzustellen, werden im folgenden ersten Abschnitt alle Ergebnisse demonstriert, bei welchen eine Hypoglykämie mit Werten unter 65-72mg/dl (unter 3.5-3.9mmol/l) auftrat. Im zweiten Abschnitt werden Ergebnisse ausgelegt, welche eine Hypoglykämie mit Werten unter 50-60mg/dl (unter 2.8-3.3mmol/l) aufweisen.

Bei den Ergebnissen von Abraham et al. (2016) ist ersichtlich, dass 10 Teilnehmer und Teilnehmerinnen einen Plasmaglukosewert unter 72mg/dl aufweisen. In der Interventionsgruppe lag die Teilnehmerzahl der Betroffenen bei 4. P-Werte liegen keine vor. Bei den daraus resultierenden Hypoglykämie-Behandlungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe liegt jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied vor (SAP Teilnehmer und Teilnehmerinnen (TIn.) 24, PLGM TIn. 5, p<0.001). Ebenso konnten Forlenza et al. (2018) zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied in der verbrachten Zeit bei einem Glukosewert unter 70mg/dl aufweisen (Median (Quartil); Baseline 3.6% (1.9, 5.6), PLGS 2.6% (1.4, 4.0), SAP 3.2% (1.9, 6.1). Der MW der Differenz bei PLGS-SAP lag bei -0.8% mit einem CI von 1.1, -0.5 (p<0.001). Sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe von der Studie Abraham et al. (2017) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der verbrachten Zeit unter 3.5mmol/l gemessene Sensorglukose nachgewiesen werden (MW; Baseline SAP 3%, SAP 2.6%, p=0.03; Baseline PLGM 2.8%, PLGM 1.4%, p<0.0001). Die Reduktion

der verbrachten Zeit unter 3.5mmol/l Sensorglukose war in der PLGM-Gruppe im Gegensatz zur SAP-Gruppe höher (LS Median -0.95% (CI -1.30, -0.61), $p < 0.0001$).

Durch die Anwendung des PLGM-Algorithmus in der Interventionsgruppe von Abraham et al. (2016) ist erkennbar, dass nach der Hypoglykämie Indizierung lediglich ein Teilnehmer oder eine Teilnehmerin einen Plasmaglukosewert von unter 50mg/dl aufwies. In der SAP-Gruppe waren vier Teilnehmer und Teilnehmerinnen von einem Plasmaglukosewert von unter 50mg/dl betroffen. P-Werte sind keine vorhanden. In der Studie von Forlenza et al. (2018) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich der verbrachten Zeit unter 60mg/dl Sensorglukose nachgewiesen werden (Median (Quartil); Baseline 1.2% (0.6, 2.1), PLGS 0.9% (0.4, 1.6), SAP 1.2% (0.6, 2.7)). Der MW der Differenz zwischen PLGS-SAP liegt bei 0.3% mit einem CI von -0.5, -0.2 ($p < 0.001$). Einen statistisch signifikanten Unterschied konnten auch Forlenza et al. (2018) bei der verbrachten Zeit mit einem Glukosewert unter 54mg/dl darlegen (Median (Quartil); Baseline 0.6% (0.2, 1.0), PLGS 0.4% (0.1, 0.8), SAP 0.5% (0.2, 1.4)). Der MW der Differenz zwischen PLGS-SAP liegt bei -0.1% mit einem CI von -0.2, -0.1 ($p < 0.001$). Diese Werte decken sich mit denjenigen von der Studie Abraham et al. (2017). Auch hier lässt sich in der verbrachten Zeit der gemessenen Sensorglukose unter 3mmol/l einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe ableiten (MW; Baseline SAP 1.4%, SAP 1.2%, $p = 0.04$; Baseline PLGM 1.3%, PLGM 0.6%, $p < 0.0001$). Die Reduktion der verbrachten Zeit unter 3mmol/l Sensorglukose war auch hier bei der PLGM-Gruppe höher als bei der SAP-Gruppe (LS Median -0.44% (CI -0.64, -0.24), $p < 0.0001$). Forlenza et al. (2018) weisen bezüglich einer Hypoglykämie noch weitere Werte auf, welche die verbrachte Zeit im Glukosebereich unter 50mg/dl untersuchten. Hier konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe aufgezeigt werden (Median (Quartil); Baseline 0.3% (0.1, 0.6), PLGS 0.2% (0.1, 0.5), SAP 0.3% (0.1, 0.5)). Der MW der Differenz zwischen PLGS-SAP liegt bei 0.0% mit einem CI von -0.1, 0.0 ($p = 0.002$).

Die Studien von Forlenza et al. (2018) und Abraham et al. (2017) veröffentlichten zusätzlich Ergebnisse über Hypoglykämie Ereignisse. Abraham et al. (2017) konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich der Anzahl hypoglykämischen Ereignissen unter einer Sensorglukose von 3.5mmol/l für unter 20 Minuten während der Einlaufs-Phase aufweisen (SAPT 232 Ereignisse/ Patientenjahr, PLGM 245 Ereignisse/ Patientenjahr, $p < 0.245$). Am Ende der Studie war jedoch eine statistische Signifikanz zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bei Abraham et al. (2017) ersichtlich (SAPT 227 Ereignisse/ Patientenjahr, PLGM 139 Ereignisse/ Patientenjahr, $p < 0.001$). Auch Forlenza et al. (2018) konnten hinsichtlich

der Anzahl hypoglykämischer Ereignisse pro Woche zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied nachweisen (Median (IQR); Baseline 1.1 (0.5, 2.4, PLGS 0.8 (0.3, 1.9), SAP 1.1 (0.4, 3.0), Differenz MW PLGS-SAP -0.3 (CI $-0.4, 0.0$), $p < 0.001$).

Der oben beschriebenen Ergebnisse kann entnommen werden, dass die Anwendung des PLGM-Algorithmus, welcher als prädiktiver Algorithmus die Basalrate komplett unterbricht, das Auftreten von Hypoglykämien positiv beeinflusst. Diese positive Beeinflussung lässt sich auch bei der verbrachten Zeit mit einem Glukosewert von 70-180mg/dl und der Anzahl hypoglykämischer Ereignissen zeigen. Bezüglich des mittleren Glukosewerts kann jedoch keine deutliche Aussage gemacht werden.

5.2.2 Anpassung der Basalrate

Fünf der in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien untersuchten Algorithmen, welche eine Anpassung der Insulin Basalratenzufuhr zur Folge haben, sowie deren Einfluss auf das Auftreten von Hypoglykämien bei erwachsenen Personen mit Diabetes Mellitus Typ 1. Alle fünf Studien präsentieren Ergebnisse, welche über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden gemessen wurden.

Die Studien von Thabit et al. (2015), Kropff et al. (2015), Anderson et al. (2016) und Cameron et al. (2017) prüften das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen anhand einer Interventions- und Kontrollgruppe. Teilnehmer und Teilnehmerinnen innerhalb der Interventionsgruppe verwendeten ein closed-loop System mit einem integrierten Algorithmus zur Anpassung der Basalrate. Thabit et al. (2015) verwendeten den treat-to-target-Algorithmus, Cameron et al. (2017) verwendeten den model predictive control-Algorithmus (MPC) und Kropff et al. (2015) wendete einen Diabetesassistenten (DIAs) an. In der Studie von Anderson et al. (2016) wurde ein Algorithmus verwendet, der aus drei Modi besteht. Der eigentliche Algorithmus befindet sich im closed-loop Kontrollmodus (CLC). Der Sensor-Only Modus und der Safety Modus dienten lediglich beim Ausfall des CLC Modus als zusätzliche Sicherheitsmodi. Teilnehmer und Teilnehmerinnen, welche sich in der Kontrollgruppe befanden, wurden mit einem open-loop System behandelt.

Bei Finan et al. (2016) wurden drei Interventionsgruppen mit unterschiedlichen Behandlungen untersucht. Informationen bezüglich einer Kontrollgruppe liegen nicht vor. Finan et al. (2016) verwendeten einen Hypo-Minimizer-Algorithmus mit integriertem Aggressivitätsfaktor. Alle in den Studien verwendeten Algorithmen führten letztendlich zu einer Anpassung der Basalratenabgabe. Alle fünf Studien verwendeten den CGM zur Messung des Glukosewerts.

Kropff et al. (2015) legten die CGM-Alarmschwelle für eine auftretende Hypoglykämie auf 5.0mmol/l fest. In der Studie von Cameron et al. (2017) wurde ein Sensoralarm bei

einem Glukosewert unter 70mg/dl abgegeben. Finan et al. (2016), Thabit et al. (2015) und Anderson et al. (2016) gaben keine Informationen bezüglich einer verwendeten Alarmschwelle ab. Thabit et al. (2015), Kropff et al. (2015) und Anderson et al. (2016) verwendeten sowohl den $MW \pm SD$, als auch den Median mit dem angegebenen Konfidenzintervall (CI) oder dem Interquartilsbereich (IQR) für die Präsentation der jeweiligen Ergebnisse. Finan et al. (2016) benutzten als Interpretation der Ergebnisse den Median. Resultate aus der Studie von Cameron et al. (2017) wurden mit dem MW angegeben. Die verbrachte Zeit wird in allen fünf Studien in Prozent angegeben.

Die Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten so angeordnet, dass am Anfang jeweils die mittleren Glukosewerte aufgelistet werden. Des Weiteren werden Resultate, welche den Normbereich der Glukosewerte widerspiegeln, präsentiert. Ergebnisse zu Hypoglykämie-Ereignissen werden im darauffolgenden Punkt angesprochen. Am Schluss werden Aussagen über Hypoglykämie Ereignisse getroffen.

Der mittlere Glukosewert, gemessen mit dem CGM und angegeben als Median, bei Finan et al. (2016), lag beim konservativen Faktor bei 154mg/dl, beim mittleren Faktor bei 149mg/dl und beim aggressiven Faktor bei 133mg/dl. Gemeinsam wurde somit ein mittlerer Glukosewert von 148mg/dl erreicht. Bei der Messung des mittleren Glukosewerts mittels YSI bei Finan et al. (2016) lag der Median beim konservativen Faktor bei 152mg/dl, beim mittleren Faktor bei 144mg/dl und beim aggressiven Faktor bei 137mg/dl. Im Totalen lag der Median bei 145mg/dl. Die Ergebnisse erstrecken sich über einen Zeitraum von 24 Stunden. Thabit et al. (2015) konnten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich des mittleren Glukosewerts aufzeigen ($MW \pm SD$; HCL 157 ± 19 , SAP 168 ± 28). Die Differenz zwischen den beiden Gruppen lag bei einem Median von -11 mit einem IQR von -17, -6 ($p < 0.001$). Kropff et al. (2015) konnten hinsichtlich des mittleren Glukosewerts zwischen Interventions- und Kontrollgruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied aufweisen. (Median (CI); AP 8.9mmol/l (8.6, 9.2), SAP 9.1mmol/l (8.8, 9.4), Differenz -0.2mmol/l (-0.3, 0.0), $p = 0.056$). Diese Erkenntnis wird ebenfalls von Anderson et al. (2016) geteilt ($MW \pm SD$; SAP 154 ± 19 , CLC 152 ± 14 , $p = 0.54$). In der Studie von Cameron et al. (2017) wird der mittlere Glukosewert über einen Zeitraum von 16 Stunden (07:00-23:00 Uhr) und 24 Stunden getestet. Der Mittelwert der mittleren Glukose über einen Zeitraum von 16 Stunden betrug in der MMPPC-Gruppe 158mg/dl und in der OL-Gruppe 154mg/dl. Ähnliche Werte sind in der Messung des mittleren Glukosewerts über einen Zeitraum von 24 Stunden ersichtlich (MW ; MMPPC 152mg/dl, OL 160mg/dl).

In den Studien von Thabit et al. (2015), Kropff et al. (2015) und Anderson et al. (2016) konnten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich der verbrachten Zeit bei einer Sensorglukose von 70-180mg/dl

festgestellt werden. In der Studie von Thabit et al. (2015) lag der MW bei der HCL-Gruppe bei 67.7% mit einer SD von $\pm 10.6\%$. Die SAP-Gruppe wies einen MW von 56% mit einer SD von $\pm 14.2\%$ auf. Die Differenz zwischen HCL-SAP lag bei einem Median von 11.0% (IQR 8.1, 13.8, $p < 0.001$). Kropff et al. (2015) wiesen einen Median von 63.7% und einen CI von (60.4, 70.1) in der AP-Gruppe auf. Die SAP Gruppe zeigte einen Median von 59.4% mit einem CI von (56.7, 64.3) auf. Dies führte zu einer medianen Differenz von 5.0% (CI 3.0, 6.8, $p < 0.0001$). Die SAP-Gruppe in der Studie von Anderson et al. (2016) weist einen Median von 65% (IQR 61, 71) auf. Im Vergleich als Kontrollgruppe stehen die Ergebnisse der CLC-Gruppe (Median 72%, IOR 69, 78, $p < 0.001$).

Cameron et al. (2017) und Finan et al. (2016) verwiesen in ihrer Studie auf Ergebnisse bezüglich der verbrachten Zeit einer nachgewiesenen Sensorglukose von 70-180mg/dl. Diesen Ergebnissen kann jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da entsprechende Werte fehlen. Teilnehmer- und Teilnehmerinnen in der MMPPC-Gruppe aus der Studie von Cameron et al. (2017) wiesen einen Mittelwert von 73% der Zeit während des 24-Stunden Intervalls im Glukosebereich von 70-180mg/dl auf. In der OL-Gruppe liegt der Mittelwert bei 62% der verbrachten Zeit. Ähnliche Werte sind beim 16-Stunden Intervall ersichtlich. Der Mittelwert in der MMPPC-Gruppe liegt bei 68% der Zeit und in der OL-Gruppe bei 66% der verbrachten Zeit mit einem Glukosewert von 70-180mg/dl. Durch die Nutzung der CGM in der Studie von Finan et al. (2016) liegt die verbrachte Zeit, angegeben anhand des Medians, bei einem Glukosewert von 70-180mg/dl, beim konservativen Faktor bei 60.9%, beim mittleren Faktor bei 73.0% und beim aggressiven Faktor bei 71.0%. Gemeinsam liegt der Median bei 68.3%. Ähnliche Werte sind bei der verbrachten Zeit bei einem Blutglukosewert von 70-180mg/dl mittels YSI bei Finan et al. (2016) ersichtlich (Median; Konservativer Faktor 63.3%, mittlerer Faktor 73.0%, aggressiver Faktor 73.8%, gemeinsam 70.0%). Informationen über den p-Wert sind nicht vorhanden.

Thabit et al. (2015) konnten einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der verbrachten Zeit mit einem Glukosewert unter 70mg/dl zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe aufweisen (Median (IQR); HCL 2.9% (1.4, 4.5), SAP 3.0% (1.8, 6.1)). Die Differenz zwischen den beiden Gruppen lag bei einem Median von 0.81% (CI 0.68, 0.96, $p = 0.02$). Auch Kropff et al. (2015) konnten eine statistische Signifikanz bei der verbrachten Zeit unter 3.9mmol/l zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nachweisen (MW \pm SD; AP 2.6% \pm 1.4, SAP 3.6% \pm 2.0, Gepaarte Differenz -1.0% (CI 1.5, 0.5), $p = 0.00022$). Des Weiteren konnte in der Studie von Anderson et al. (2016) ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied in der verbrachten Zeit unter 70mg/dl Sensorglukose aufgezeigt werden (Median (IQR); SAP 4.6 (2.0, 7.0), CLC 2.3 (1.3, 3.9), $p < 0.001$). Die Studie von Finan et al. (2016) untersuchte die verbrachte Zeit bei einem Glukosewert

unter 70mg/dl anhand des CGM und YSI (CGM Median; konservativer Faktor 1.3%, mittlerer Faktor 1.1%, aggressiver Faktor 0.4%, gemeinsam 0.9%/ YSI Median; konservativer Faktor 0.8%, mittlerer Faktor 3.3%, aggressiver Faktor 0.3%, gemeinsam 1.5%). Informationen bezüglich eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den verschiedenen Faktoren sind keine vorhanden. Die Studie von Cameron et al. (2017) liefert zusätzliche Informationen über die verbrachte Zeit bei einem Glukosewert von 50-60mg/dl. Dabei werden Werte in einer Zeitspanne von 16 Stunden (07:00-23:00 Uhr) und 24 Stunden angegeben. Der Mittelwert bei der MMPPC-Gruppe lag beim 16-Stunden Intervall bei 1.9% und bei der OL-Gruppe bei 3.6%. Die Werte über eine Zeitspanne von 24 Stunden sind fast identisch mit den bereits erwähnten (Median; MMPPC 1.3%, OL 3.6%).

Thabit et al. (2015), Kropff et al. (2015) und Cameron et al. (2017) untersuchten zusätzlich die verbrachte Zeit mit einem Glukosewert unter 50mg/dl (unter 2.8mmol/l). Thabit et al. (2015) konnten diesbezüglich einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe angeben (Median (IQR); HCL 0.3 (0.1, 0.7), SAP 0.4 (0.1, 0.9), Differenz 0.45 (0.31, 0.65), $p < 0.001$). Dies ist ebenfalls bei Kropff et al. (2015) ersichtlich (Median (CI); AP 0.2% (0.1, 0.4), SAP 0.3% (0.2, 0.7), gepaarte Differenz -0.1% (-0.2, 0.1), $p = 0.00029$). Bei Cameron et al. (2017) lag der MW in der MMPPC-Gruppe bei der verbrachten Zeit unter 50mg/dl Sensorglukose in einem 16-Stunden Intervall bei 0.2% und in der OL-Gruppe bei 0.4%. Beim 24-Stunden Intervall lag der Median bei der MMPPC-Gruppe bei 0.13% und in der OL-Gruppe bei 0.5%.

Kropff et al. (2015) präsentieren in ihrer Studie Informationen über die Anzahl hypoglykämische Ereignisse pro Woche. Diese Werte beziehen sich einerseits auf einen Glukosewert unter 3.9mmol/l und andererseits auf einen Glukosewert unter 2.8mmol/l. Kropff et al. (2015) konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bei der Anzahl hypoglykämischen Ereignissen bei einem Glukosewert unter 3.9mmol/l pro Woche treffen (MW \pm SD; AP 5.7% \pm 2.5, SAP 6.3% \pm 2.4, gepaarte Differenz -0.6% (CI -1.5, 0.3), $p = 0.15$). Hinsichtlich der Ereignisse pro Woche mit einem Glukosewert unter 2.8mmol/l konnten Kropff et al. (2015) hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied aufweisen (Median (CI); AP 1.3% (0.7, 2.7), SAP 2.0% (1.1, 3.8), gepaarte Differenz -0.8% (-1.2, 0.4), $p = 0.00052$). Ebenso haben sich Cameron et al. (2017) mit den Hypoglykämie-Ereignissen auseinandergesetzt. Während der Studienzeit wurden 29 Hypoglykämie-Ereignisse gemeldet. 14% der Ereignisse entstanden aufgrund von verpassten Mahlzeiten, 10% wegen Hardwareproblemen, 33% wegen schlechter postprandialer Überwachung und 37% während oder unmittelbar nach körperlicher Anstrengung.

Die Studien von Anderson et al. (2016) und Thabit et al. (2015) äusserten sich zusätzlich zu den Variationskoeffizienten der Glukose. Anderson et al. (2016) konnten darüber einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe aufzeigen (Median (IQR); SAP 38% (34, 42), CLC 35% (31, 37), $p < 0.001$). Thabit et al. (2015) konnten bezüglich des Variationskoeffizienten der Glukose ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nachweisen (MW \pm SD; HCL 15 \pm 3, SAP 18 \pm 4). Die Differenz zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe lag bei einem Median von -3 (CI -4, -2) ($p < 0.001$). Beim Variationskoeffizienten der Glukose innerhalb eines Tages, konnten Thabit et al. (2015) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe aufzeigen (MW \pm SD; HCL 39 \pm 4, SAP 39 \pm 4). Die Differenz zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe lag diesbezüglich bei einem Median von -0 (CI -2, 1) ($p = 0.41$).

Durch die Anwendung eines prädiktiven Algorithmus, welcher die Basalrate kontinuierlich anpasst, weist der mittlere Glukosewert tendenziell keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen auf. Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Interventionsgruppen verbrachten jedoch längere Zeit im vom sensor-gemessenen Glukosewert von 70-180mg/dl als diejenigen, welche sich in der Kontrollgruppe befanden. Zusätzlich lässt sich anhand der Ergebnisse sagen, dass das Auftreten von Hypoglykämien unter der Anwendung eines prädiktiven Algorithmus, welcher die Basalrate kontinuierlich anpasst, minimiert wird. Bezüglich der hypoglykämischen Ereignissen kann keine eindeutige Aussage getroffen werden.

5.3 Vergleich nicht prädiktive und prädiktive Algorithmen

Pinsker et al. (2016) untersuchten mit einer randomisierten Crossover Studie als einzige der in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien den Unterschied zwischen den mit nicht prädiktiven (PID) und den mit prädiktiven (MPC) Algorithmus gesteuerten closed-loop Systemen. Da es sich dabei um den Vergleich von zwei verschiedenen Algorithmen handelt, werden die Ergebnisse dieser Studie in einem separaten Unterkapitel präsentiert. Im Gegensatz zu den anderen in dieser Arbeit verwendeten Studien untersuchten Pinsker et al. (2016) die Algorithmen nicht im Vergleich zu einer standard open-loop Therapie mit entsprechenden Baseline Werten, sondern im direkten Vergleich untereinander. Dabei wurde der Einfluss der zwei verschiedenen Algorithmen auf das Auftreten von Hypoglykämien bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Studie unter identischen, nicht idealen Bedingungen untersucht. Die Zeit wird jeweils in Prozent angegeben.

Der mittlere Glukosewert MW \pm SD liegt bei den Ergebnissen der Teilnehmer und Teilnehmerinnen beim MPC mit einem statistisch signifikanten Unterschied tiefer als bei denjenigen des PID (138mg/dl \pm 20.4 vs. 160mg/dl \pm 31.5), $p = 0.012$). Die verbrachte Zeit

im Bereich unter 70mg/dl liegt beim MPC höher als beim PID. Dies jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied (MW \pm SD) 4.6 ± 4.65 vs. 2.93 ± 5.92 , $p=0.329$). Bei der verbrachten Zeit im Normbereich bei einem Glukosewert von 70-180mg/dl weist die MPC Gruppe im Vergleich zur PID Gruppe eine signifikant höhere Prozentzahl auf (MW \pm SD; 74.4 ± 11.0 vs. 63.7 ± 16.4 , $p=0.021$). Bei der Anzahl Ereignisse unter 70mg/dl, welche länger als 15 Minuten dauerten, weist die MPC Gruppe eine höhere Anzahl auf, als die PID Gruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen liegt jedoch nicht vor (MW; 2.75 vs. 1.75, $p=0.382$).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass keine Aussage bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien bei der Anwendung eines PID- oder MPC-Algorithmus gemacht werden kann. Lediglich beim mittleren Glukosewert kann aufgrund der Ergebnisse ein Vorteil in der Anwendung eines MPC-Algorithmus im Vergleich zur Anwendung des PID-Algorithmus bestätigt werden.

6 DISKUSSION

Im folgenden Abschnitt werden die verwendeten Studien unter Einbezug der vorangehenden Analyse diskutiert. Die Studien werden dafür in dieselben Untergruppen geteilt.

6.1 Nicht prädiktive Algorithmen

Rosetti et al. (2017) und Ly et al. (2017) untersuchten in ihren Studien das Auftreten von Hypoglykämien bei der Anwendung von nicht prädiktiven Algorithmen. Während Rosetti et al. (2017) für die Durchführung der Studie eine klinische Umgebung wählten, wurden die Messungen von Ly et al. (2017) in den Alltag der Probanden integriert. Die klinische Umgebung vermindert beeinflussende Faktoren, welche das Auftreten von Hypoglykämien zusätzlich begünstigen können. Beispiele dafür sind die Zusammensetzung, die Grösse und der Zeitpunkt der eingenommenen Mahlzeiten. Als Intervention erhielten die Probanden bei Rosetti et al. (2017) eine einheitliche Mischmahlzeit, nachdem sich die gemessenen Glukosewerte aller Probanden zwischen 90-100mg/dl befanden. Die Probanden der Studie von Ly et al. (2017) hingegen konnten selbst entscheiden und wählen, welche, eine wie grosse und wann sie eine Mahlzeit einnehmen wollten. Da sich die Fragestellung dieser Arbeit auf das Auftreten von Hypoglykämien im Alltag bezieht, werden diese Resultate ebenfalls berücksichtigt.

Ein weiterer positiver Aspekt zur Studie von Ly et al. (2017) ist die Dauer der Durchführung der Glukosemessung. Diese fand während 5 Tagen und 4 Nächten statt, bei Rosetti et al. (2017) hingegen einmalig während acht Stunden. Rosetti et al. (2017) beinhalten in ihren Resultaten also keine Daten von nächtlichen Ereignissen, weshalb diese Ergebnisse für die Beantwortung unserer Fragestellung höher zu gewichten sind. Dies wird unterstützt durch das höhere Evidenzlevel, welches die Studie von Rosetti et al. (2017) gegenüber der von Ly et al. (2017) aufweisen kann. Ebenfalls die Grösse und Heterogenität der Studienteilnehmer und –teilnehmerinnen, sowie die längere Dauer des Diabetes der Probanden in der Studie von Rosetti et al. (2017) gegenüber derjenigen von Ly et al. (2017) untermauern die höhere Gewichtung ihrer Ergebnisse. Eine Stärke der Studie von Ly et al. (2017) ist, dass sie eine multizentrische Zusammenarbeit nachweisen kann. Als Schwäche wird bei beiden Studien die fehlende Hypothese oder klare Fragestellung angeschaut. Die nachfolgende Schlussfolgerung stützt sich aufgrund der vorangehenden Begründungen hauptsächlich auf die Ergebnisse von Rosetti et al. (2017). Im Zusammenhang mit dem gewählten Crossover Design sind die Probanden in vier Gruppen geteilt. Zwei Interventions- und zwei Kontrollgruppen. Ausser bei der Plasmaglukosemessung des mittleren Glukosewertes bei den beiden Kontrollgruppen, wei-

sen die Gruppen mit derselben Intervention zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt untereinander jeweils keinen signifikanten Unterschied auf. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Interventionen bei den vergleichbaren Gruppen nahezu unter identischen Bedingungen durchgeführt werden konnten. Dies erhöht die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse. Aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich des mittleren Glukosewerts in 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, da diese in der Interventionsgruppe signifikant tiefer ausfällt. Die verbrachte Zeit im Zielbereich ist bei der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls signifikant höher, ohne das Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien zu verstärken. Die effektiv verbrachte Zeit im hypoglykämischen Bereich weist jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf. Dass die Resultate sowohl bei dem continuous glucose monitoring (CGM)-, sowie der Plasmaglukosemessung einen signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe aufweisen, verstärkt die Aussagekraft der Ergebnisse von Rosetti et al. (2017). Die Ergebnisse der Studie von Ly et al. (2017) hingegen zeigen nur im hypoglykämischen Bereich einen signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe auf. Daraus kann geschlossen werden, dass die nicht prädiktiven 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.

Im Gegensatz zum verwendeten nicht prädiktiven Algorithmus in der Studie von Rosetti et al. (2017), ist der in der Studie von Ly et al. (2017) untersuchte nicht prädiktive Algorithmus auf die Eingabe der Anzahl Kohlenhydrate und der abgegebene Insulinbolus vor den Mahlzeiten durch die betroffenen Personen angewiesen. Dies bedeutet einen Mehraufwand, weshalb die bei Rosetti et al. (2017) verwendeten Instrumente für den Alltagsgebrauch empfehlenswerter sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich nicht prädiktive Algorithmen in klinischer Umgebung positiv auf den mittleren Glukosewert sowie auf die verbrachte Zeit im Zielbereich der Glukosekonzentration auswirken. In einer nicht klinischen Umgebung 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.

6.2 Prädiktive Algorithmen

Nachfolgend werden die Ergebnisse aus insgesamt acht der eingeschlossenen Studien diskutiert, welche die Auswirkung auf das Auftreten von Hypoglykämien und die verbrachte Zeit im hypoglykämischen Bereich bei betroffenen Personen mit prädiktiven Algorithmen mit sensorunterstützten oder open-loop Therapien vergleichen. Unterteilt werden die prädiktiven Algorithmen in diejenigen, welche die Basalratenzufuhr unterbrechen und diejenigen, welche die Basalratenzufuhr aufgrund der vorhergesehenen Glukosekonzentration anpassen.

6.2.1 Unterbruch der Basalrate

Die Studien von Abraham et al. (2016), Forlenza et al. (2018) und Abraham et al. (2017) wurden alle in einem anderen Setting durchgeführt. Abraham et al. (2016) untersuchten das Auftreten von Hypoglykämien unter der Anwendung von prädiktiven Algorithmen, welche die Basalrate bei Unterschreitung eines programmierten Schwellenwertes des vom CGM gemessenen Glukosespiegels unterbrechen. Die Untersuchungen fanden in einer klinischen Umgebung statt. Die Datenerhebung wurde während zwei Tagen durchgeführt. Nächtlichen Daten wurden dabei keine miteingeschlossen. Die Intervention bestand darin, gezielt insulininduzierte Hypoglykämien zu provozieren, um die Reaktion des predictive low glucose management system (PLGM) Algorithmus zu testen. Forlenza et al. (2018) führten ihre Studie in einer klinischen Umgebung sowie auch im gewohnten Umfeld der Teilnehmer und Teilnehmerinnen durch. Ihre Überwachungsphase dauerte sechs Wochen, wovon die Probanden und Probandinnen nur drei unter direkter Beobachtung standen. Nächtliche Daten sind in den Ergebnissen dieser Studie nicht vorhanden. Die Studie von Abraham et al. (2017) wurde über sechs Monate in der gewohnten Umgebung der Teilnehmer und Teilnehmerinnen durchgeführt. Bei den Ergebnissen sind daher auch Daten von nächtlichen Ereignissen vorhanden und beziehen sich nicht nur auf tagsüber gemessene Glukosewerte. Da sich die Fragestellung dieser Arbeit auf das Glukosemanagement während des Tages bezieht, werden die Ergebnisse von Abraham et al. (2017) für die Schlussfolgerung weniger stark gewichtet, als diejenigen der Studie von Forlenza et al. (2018).

Bei Forlenza et al. (2018) und Abraham et al. (2017) liegen keine konkreten Angaben bezüglich der von den Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen eingenommenen Mahlzeiten vor. Bei der Studie von Abraham et al. (2016) fasteten die Probanden und Probandinnen ab Mitternacht. Obwohl in klinischer Umgebung durchgeführte Studien durch die Verminderung von zusätzlich beeinflussenden Faktoren grundsätzlich eine grössere Aussagekraft zugeschrieben werden kann, werden die Ergebnisse von Abraham et al.

(2016) in dieser Arbeit am geringsten gewichtet, da sich die Fragestellung auf Alltagssituationen bezieht.

Ein weiterer Grund für die tiefere Gewichtung der Studie von Abraham et al. (2016) ist das kleine Sample, welches aus 28 Teilnehmern und Teilnehmerinnen besteht. Forlenza et al. (2018) untersucht die Funktionsweise des PLGM anhand von 103 Teilnehmern und Teilnehmerinnen und Abraham et al. (2017) anhand von 154. Weil letztere im Alter von 8 bis 20 Jahren sind (13.1 ± 2.8) und sich somit ein Grossteil davon ausserhalb der Einschlusskriterien dieser Arbeit befinden, werden diese Resultate weniger berücksichtigt, als diejenigen von Forlenza et al. (2018). Diese befinden sich in einer Spannweite von 6 bis 72 Jahren, wovon sich 60 ebenfalls unterhalb von 18 Jahren befinden und 43 über 18 Jahren. Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie von Abraham et al. (2016) befinden sich zwischen 12 und 50 Jahren. Ein Teil davon ist aufgrund eines zu jungen Alters auch ausserhalb der Einschlusskriterien.

Eine weitere Schwäche von Abraham et al. (2016) sind die fehlenden Angaben zur statistischen Signifikanz der Resultate. Zudem wurden die Ergebnisse nicht in absoluten Werten, sondern in Anzahl Teilnehmer und Teilnehmerinnen aufgeführt. Daher können diese Resultate nur begrenzt mit denen von Forlenza et al. (2018) und Abraham et al. (2017) verglichen werden. Da alle drei Studien dasselbe Evidenzlevel aufweisen, (mit Hilfe von Polit & Beck (2008) eingeschätzt) fällt dieses ansonsten massgebende Kriterium in diesem Fall nicht ins Gewicht.

Der HbA1c Wert gibt Auskunft über die längerfristige Einstellung des Diabetes mellitus der Teilnehmer und Teilnehmerinnen. Da dies ebenfalls ein Einflussfaktor auf eine Insulinpumpentherapie sein kann, werden auch diese berücksichtigt. Die tiefsten Werte weisen die eingeschlossenen Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie von Abraham et al. (2017) auf. Eine Schwäche der Studie mit den meist berücksichtigten Resultaten von Forlenza et al. (2018), ist die fehlende Prüfung durch eine Ethikkommission. Eine Stärke dieser Studie ist, dass sie im Vergleich zu Abraham et al. (2016) und Abraham et al. (2017) die aktuellsten Resultate aufweisen kann.

Die in den Interventionsgruppen der drei Studien untersuchten Algorithmen berechnen die Glukosewerte jeweils 30 Minuten im Voraus. Die Wiederaufnahme der Insulinabgabe ist bei den drei Studien ebenfalls in einem vergleichbaren Zeitraum geregelt (bei Forlenza et al. (2018), bei Abraham et al. (2017) nach maximal zwei Stunden Unterbruch, bei Abraham et al. (2016) nach einer Unterbrechung der Insulinabgabe von maximal eineinhalb Stunden). Ein Unterschied der verwendeten Algorithmen liegt im programmierten Schwellenwert für die Abschaltung der Insulinzufuhr, was in der Diskussion der Ergebnisse beachtet wird. Zum mittleren Glukosewert werden nur in der Studie von Forlenza et al. (2018) Angaben gemacht. Da der Unterschied zwischen der Interventions-

und der Kontrollgruppe nicht signifikant ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Probanden und Probandinnen im Durchschnitt bereits einen gut eingestellten und mehrheitlich stabilen Verlauf ihres Diabetes aufweisen. Dies heisst jedoch nicht, dass ihr Glukosespiegel nicht in den hypoglykämischen Bereich fallen kann. Die Tatsache, dass der bei Forlenza et al. (2018) angegebene mittlere Glukosewert im Normbereich einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe aufweist, spricht trotzdem für die Anwendung von PLGM Systemen. Da Hypoglykämien bei Abraham et al. (2016) absichtlich indiziert wurden, werden die Ergebnisse des mittleren Glukosewertes im Normbereich aus dieser Studie nicht berücksichtigt.

Zur verbrachten Zeit im Zielbereich sind ebenfalls nur die Ergebnisse von Forlenza et al. (2018) vorhanden. Diese beschreiben einen signifikanten Unterschied zwischen der SAP- und der PLGS Gruppe. Bei Abraham et al. (2016) wird die Zeit im Zielbereich mit einem Glukosewert von mehr als 72mg/dl definiert. Nach der Hypoglykämieindizierung konnten mit dem PLGM System fast sechsmal mehr Probanden und Probandinnen in diesem Bereich bleiben, als diejenigen, welche eine SAP Therapie verwendeten.

In allen drei Studien werden Ergebnisse zu den von den Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen erlebten Hypoglykämien präsentiert. Wie in der Synthese wird zuerst auf diese eingegangen, bei welchen die Werte unterhalb von 65-72mg/dl liegen und anschliessend auf diese, bei welchen der Glukosewert unter 50-60mg/dl liegt.

Bei Abraham et al. (2016) weisen weniger als die Hälfte der Teilnehmer und Teilnehmerinnen während der Durchführungsphase einen Plasmaglukosewert unter 72mg/dl auf. Aufgrund der fehlenden Angaben zur statistischen Signifikanz werden diese Ergebnisse nur gering berücksichtigt. Aufgrund der absichtlichen Indizierung der Hypoglykämien bei Abraham et al. (2016), wird den Ergebnissen aus den Studien von Forlenza et al. (2018) und Abraham et al. (2017) mehr Beachtung geschenkt. Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie von Forlenza et al. (2018) in der PLGM Gruppe verbrachten signifikant weniger Zeit im hypoglykämischen Bereich unter 70mg/dl, als diejenigen der SAP Gruppe im Vergleich zu den Baseline Werten. Dasselbe konnten Abraham et al. (2017) mit ihren Ergebnissen feststellen.

Wird der Unterschied zwischen den Baseline- und den PLGS- Werten der beiden Studien verglichen, ist ersichtlich, dass die Teilnehmer und Teilnehmerinnen aus der PLGM Gruppe bei Abraham et al. (2017) deutlich weniger Zeit im Bereich unter 70mg/dl verbrachten als diejenigen bei Forlenza et al. (2018). Zu beachten ist jedoch, dass bei Forlenza et al. (2018) bereits die Baselinewerte deutlich höher lagen, als die Baselinewerte der Teilnehmer und Teilnehmerinnen von Abraham et al. (2017). Gründe dafür können weitere Einflussfaktoren sein, welche auch nicht direkt auf die Anwendung des PLGM zurückzuführen sind. Deshalb kann geschlossen werden, dass die Anwendung des

PLGM im Vergleich zu einer SAP Therapie signifikant eine geringere Zeit des Blutglukosewertes im Bereich von weniger als 70mg/dl ermöglicht.

Unter 50mg/dl sank der Plasmaglukosewert nach der Indizierung der Hypoglykämie in der Studie von Abraham et al. (2016) bei einem Viertel der Teilnehmer und Teilnehmerinnen. Trotz der fehlenden Angaben zur statistischen Signifikanz von diesem Wert, werden die Ergebnisse als relevant angesehen, da bei der Anzahl Hypoglykämie Behandlungen eine statistische Signifikanz zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden kann. Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe bei Abraham et al. (2017) verbrachten deutlich weniger Zeit in Prozent im Bereich unterhalb von 3mmol/l (54mg/dl), als diejenigen bei Forlenza et al. (2018). Letztere wiesen jedoch bereits höhere Baselinewert auf.

Da die Unterschiede zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen jeweils signifikant waren, kann resultiert 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. Diese Aussage wird gestützt durch die signifikanten Unterschiede der effektiven Anzahl Hypoglykämie Ereignissen bei Forlenza et al. (2018) sowie auch bei Abraham et al. (2017). PLGM Systeme tragen zudem massgebend dazu bei, die verbrachte Zeit im Zielbereich der Glukosekonzentration zu erhöhen.

6.2.2 Anpassung der Basalrate

Die Studien von Finan et al. (2016), Thabit et al. (2015), Kropff et al. (2015), Anderson et al. (2016) und Cameron et al. (2017) untersuchten alle ebenfalls prädiktive Algorithmen. 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. Obwohl alle fünf Studien prädiktive Algorithmen untersuchen, sind sie aufgrund der unterschiedlichen Funktionsweise der Algorithmen nur begrenzt miteinander vergleichbar. Finan et al. (2016) untersuchten das Auftreten von Hypoglykämien anhand eines programmierten Aggressivitätsfaktors. Dieser reagierte unterschiedlich schnell auf berechnete zukünftige Glukosewerte der Probanden und Probandinnen. Die Durchführung der Studie fand in einer klinischen Umgebung statt. Für den Vergleich der Aggressivitätsfaktoren untereinander ist dieses Setting sicherlich geeignet. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe, der kleinen Anzahl an Teilnehmern und Teilnehmerinnen und den fehlenden Empfehlungen für den Alltag, werden die Resultate von Finan et al. (2016) in dieser Arbeit wenig gewichtet. Zudem weist die Studie mit 24 Stunden die kürzeste Beobachtungszeit sowie

das tiefste Evidenzlevel auf (nach Polit & Beck (2008) eingeschätzt). Eine Stärke der Studie ist, dass sie als einzige der fünf einen Referenzwert der Glukosemessung zur Verfügung stellt und sich nicht einzig auf die Messungen des continuous glucose monitoring (CGM) verlässt. Dazu verwendeten Finan et al. (2016) die yellow springs instrument (YSI). Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie weisen die höchste Durchschnittsdauer der Diabeteserkrankung auf. Dabei muss beachtet werden, dass dies einen Einfluss auf die Einstellung des Diabetes haben kann und die Betroffenen aufgrund Schulung und ihrer Erfahrung mit der Krankheit auf Glukoseschwankungen frühzeitig reagieren können, ohne sich einzig auf ein System zu verlassen. Auf Betroffene mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus sind diese Resultate aus diesem Grund nicht direkt übertragbar. Eine Schwäche der Studie ist ebenfalls, dass keine Angaben zur statistischen Signifikanz vorhanden sind und die Ergebnisse anhand des Medians ohne Interquartilsbereich angegeben ist. Somit ist nicht ersichtlich, ob und wie viele Ausreisser die Ergebnisse beeinflussen.

Obwohl Thabit et al. (2015) zu den ältesten der eingeschlossenen Studien gehören, werden die Erkenntnisse daraus für diese Arbeit stark gewichtet. Dies einerseits, weil die Teilnehmer und Teilnehmerinnen zu Hause beobachtet wurden und nicht in einer klinischen Umgebung. Andererseits fand die Beobachtungsphase mit 12 Wochen über eine lange Zeit statt. Dies generiert Resultate, welche auf längere Zeit übertragbar sind. Einzig Kropff et al. (2015) können mit der Beobachtungsphase von 9 Monaten eine längere Zeitdauer der Studiendurchführung aufweisen als Thabit et al. (2015). Ein weiterer positiv zu erachtender Faktor besteht darin, dass die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie die Grösse, die Zusammensetzung und den Zeitpunkt der eingenommenen Mahlzeiten frei wählen konnten. Somit sind alltagsnahe Bedingungen für die Betroffenen gegeben, weshalb die Resultate für den Alltag relevant sind. Zudem weist die Studie von Thabit et al. (2015) mit 65 die grösste Teilnehmeranzahl der fünf Studien auf. Das nach Polit und Beck (2008) eingeschätzte hohe Evidenzlevel untermauert die Relevanz dieser Studie. Zu beachten ist, dass Thabit et al. (2015) ein hybrid closed-loop System verwendeten. Dies bedeutet, dass sich der Algorithmus nicht einzig auf die vom CGM gemessenen Daten und Pumpenparameter verlässt, sondern auch auf Daten zurückgreift, welche die Betroffenen dem System eingeben.

Aufgrund der ähnlichen Voraussetzungen wie bei Thabit et al. (2015), kann auch den Ergebnissen der Studie von Kropff et al. (2015) Beachtung verliehen werden. Neben demselben Publikationsjahr und dem gleichen Evidenzlevel (ebenfalls nach Polit und Beck (2008) eingeschätzt) besteht eine weitere Gemeinsamkeit in der Umgebungsgestaltung der Studiendurchführung, welche alltagsähnliche Bedingungen für die Teilnehmer und Teilnehmerinnen ermöglicht und somit die externe Validität erhöht. Eine Stärke

der Studie von Kropff et al. (2015) ist die mit 9 Monaten am längsten dauernde Beobachtungsphase. Die Anzahl der Teilnehmer ist knapp halb so gross wie bei der Studie von Thabit et al. (2015), jedoch immer noch grösser als die mit 29 Probanden nächstgrösste Teilnehmeranzahl der Studie von Anderson et al. (2016). Stärken der Studie von Kropff et al. (2015) ist ebenfalls das Studiendesign (Crossover) und die Berücksichtigung des damit in Zusammenhang stehenden Carry-over-Effektes. Das verwendete System ist ein artificial pancreas und benötigt daher im Vergleich zu den hybrid closed-loop Systemen keine zusätzlichen Informationen zur Mahlzeiteinnahme oder dem Schlaf-/ Wachrhythmus.

Ebenfalls in nicht klinischer Umgebung durchgeführt wurde die Studie von Anderson et al. (2016). Dies wird in Anbetracht der Fragestellung dieser Arbeit als Stärke angesehen. Wenig vergleichbar werden die Ergebnisse von Kropff et al. (2015) dadurch, dass die Probanden und Probandinnen die Alarmschwelle über DiAs selbstständig anpassen konnten. Für die Praxis hingegen ist diese Eigenschaft wünschenswert und als Vorteil zu sehen. Als einzige der fünf Studien verfügt diese über Resultate, welche sich nur auf den Tag beziehen (über 16 Stunden) und nächtliche Ereignisse somit separat betrachten. Die Teilnehmeranzahl ist mit 29 die dritt grösste der fünf Studien. Trotz der ansonsten alltagsähnlichen Bedingungen müssen Mahlzeiten bei dem in dieser Studie angewendeten Algorithmus angegeben werden, worauf das Diabetes Assistenzsystem (DiAs) eine Empfehlung für die Abgabe von Insulinboli bereitstellt.

Obwohl die Studie von Cameron et al. (2017) aktueller als die von Anderson et al. (2016) ist und beide dasselbe Evidenzlevel aufweisen, werden deren Ergebnisse weniger stark gewichtet. Gründe dafür sind die kürzere Beobachtungsphase, die kleinere Anzahl Teilnehmer und Teilnehmerinnen und die Durchführung der Studie in einer klinischen Umgebung. Letzteres entspricht nicht der Fragestellung dieser Arbeit. Eine Stärke der Studie von Cameron et al. (2017) ist jedoch, dass die Probanden und Probandinnen ihre Mahlzeiten während der Beobachtungsphase frei wählen konnten. Ein weiterer Unterschied im Vergleich der zuvor erwähnten Studien liegt bei Cameron et al. (2017) bei der Intervention. Für die Datensammlung und den Erhalt von Informationen zum Schlaf-/ Wachrhythmus wurden weitere Messgeräte ausserhalb des continuous glucose monitoring (CGM) verwendet. Laut Cameron et al. (2017) ist der untersuchte MMPPC-Algorithmus von Vorteil für betroffene Personen mit Diabetes mellitus, die häufig die Eingabe von Mahlzeitenboli verpassen. Eine Schwäche der Studie von Cameron et al. (2017) sind die fehlenden Angaben zur statistischen Signifikanz der präsentierten Werte.

Bei der Gegenüberstellung der Resultate der Studien werden diese, welche anhand des Mittelwertes angegeben werden, höher gewichtet als diejenigen, welche mit dem Median angegeben wurden. Dies aufgrund der höheren statistischen Effizienz des Mittelwertes

gegenüber dem Median. Zudem ist der Mittelwert empfindlicher gegenüber Ausreisser als der Median.

Wie bereits in der Synthese, werden die Ergebnisse nachfolgend gegliedert, sodass zuerst auf den mittleren Glukosewert der Interventionsgruppen der Studien eingegangen wird. Danach wird die Zeit, welche die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studien im Zielbereich verbrachten, diskutiert. Anschliessend wird die verbrachte Zeit unterhalb vom Zielbereich gefolgt von den Hypoglykämie Ereignissen dargelegt.

Der mittlere Glukosewert der Probanden und Probandinnen der Studie von Finan et al. (2016) lag deutlich am tiefsten im Vergleich zu den restlichen Ergebnissen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie, im Vergleich zu den restlichen, die höchste Dauer des Diabetes aufweisen und somit eine bessere Einstellung der Krankheit aufweisen. Eine realistischere Begründung zu dem tiefen Wert kann auch die Tatsache sein, dass Finan et al. (2016) diesen Wert als Median angegeben haben, während ausser bei Kropff et al. (2015) in den anderen Studien dafür der Mittelwert angegeben wurde.

Bei der verbrachten Zeit in Prozent unterhalb des Zielbereichs weisen die Ergebnisse von Finan et al. (2016) ebenfalls einen sichtbar tieferen Wert auf, als diejenigen der restlichen Studien. Auffällig ist dabei vor allem, dass der programmierte aggressive Faktor diesen Wert offensichtlich vermindert. Entsprechend ist die von den Teilnehmern und Teilnehmerinnen verbrachte Zeit der Glukosekonzentration im Zielbereich höher im Vergleich zu den Ergebnissen der restlichen Studien. Die gemessenen Werte innerhalb der Studie von Finan et al. (2016) weisen bei der CGM Messung und der mit YSI gemessenen Daten vergleichbare Werte auf.

Einzig bei der Zeit im Zielbereich der Glukosekonzentration weist bei der CGM Messung der mittlere Faktor eine höhere Prozentzahl auf als der aggressive Faktor. Gestützt auf diese Ergebnisse kann gefolgert werden, dass ein prädiktiver Algorithmus mit integriertem Aggressivitätsfaktor die Zeit im Zielbereich erhöhen und den mittleren Glukosewert geringhalten kann, ohne das Risiko für eine Hypoglykämie zu erhöhen. Dies kann auf die schnelle Reaktion des Kontrollers auf Veränderungen der Glukosekonzentration zurückgeführt werden. Aufgrund der fehlenden Angaben zur statistischen Signifikanz der Studie, der kurzen Dauer der Studiendurchführung und der im Vergleich zu den anderen eingeschlossenen Studien kleinen Teilnehmeranzahl können diese Ergebnisse für die Schlussfolgerung dieser Arbeit nicht stark gewichtet werden.

Der mittlere Glukosewert der Interventionsgruppe ist bei Thabit et al. (2015), bei Anderson et al. (2016) und bei Cameron et al. (2017) vergleichbar. Den deutlichsten Unterschied zum mittleren Glukosewert der Kontrollgruppe konnten dabei Thabit et al. (2015) mit statistischer Signifikanz nachweisen. Ebenfalls bei der Zeit im Zielbereich weisen die

Ergebnisse von Thabit et al. (2015) einen statistisch signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Im Vergleich mit den restlichen Studien weisen nur Cameron et al. (2017) einen um 0.1% höheren Unterschied zwischen ihrer Kontroll- und Interventionsgruppe auf. Daraus kann resultiert werden, dass ein treat-to-target Algorithmus am besten geeignet ist, um die Glukosekonzentration möglichst während langer Zeit im Zielbereich halten zu können.

Kropff et al. (2015) und Anderson et al. (2017) geben die von den Teilnehmern und Teilnehmerinnen der Studie verbrachte Zeit im Zielbereich der Glukosekonzentration mit dem Median an. Trotz der statistisch signifikanten Werte der Zeit im Zielbereich, werden diese Ergebnisse aufgrund der geringeren statistischen Effizienz weniger stark gewichtet.

Bei der Zeit unterhalb des Zielbereichs weisen Thabit et al. (2015) zu den restlichen Studien mit Abstand die längste Zeit in Prozent auf und gleichzeitig den kleinsten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist bei der Zeit zwischen 50-70mg/dl sowie bei der Zeit unterhalb von 50mg/dl signifikant. Die Werte sind mit dem Median angegeben, wodurch ersichtlich wird, dass die Verteilung der Ergebnisse nicht einseitig gestreut, sondern nahezu gleichmässig verteilt sind.

Kropff et al. (2015) können bei der Zeit unterhalb des Zielbereichs der Glukosekonzentration statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe aufweisen. Da diese Studie nach Thabit et al. (2015) die grösste Teilnehmeranzahl und das höchste Evidenzlevel aufweist, werden diese Ergebnisse stärker berücksichtigt als diese von Anderson et al. (2016) und Cameron et al. (2017). Letztere konnten jedoch beide eine geringere Zeit in Prozent unterhalb des Zielbereichs nachweisen als Kropff et al. (2015). Die Ergebnisse von Anderson et al. (2016) zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe. Bei den Ergebnissen von Cameron et al. (2017) fehlen Angaben zur statistischen Signifikanz. Aufgrund dessen, sowie der halb so grossen Teilnehmeranzahl von Cameron et al. (2017) im Vergleich zu Anderson et al. (2016) und der grösseren Anzahl an Hypoglykämie Ereignissen im Vergleich zu Kropff et al. (2015), werden für die Zeit unterhalb des Zielbereichs die Ergebnisse von Anderson et al. (2016) hervorgehoben.

Ein Einflussfaktor auf die kürzere Zeit unterhalb des Zielbereichs könnte auch dadurch entstanden sein, dass Mahlzeiten bei diesem Algorithmus durch die Betroffenen angekündigt werden müssen und das System nicht einzig auf die Insulinpumpenparameter angewiesen ist. Während der Durchführung der Studie von Anderson et al. (2016) traten bei den Probanden und Probandinnen der Studie keine Fälle von schwerer Hypoglykämie, diabetischer Ketoazidose oder anderen schwerwiegenden Ereignissen auf. Da der mittlere Glukosewert der Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie nach der Studie

von Finan et al. (2016) den geringsten Wert aufweisen, kann davon ausgegangen werden, dass die geringe Zeit unterhalb des Zielbereichs nicht nach oberhalb des Zielbereichs verschoben wurde. Folglich ist der von Anderson et al. (2016) verwendete Algorithmus für die Reduktion der Zeit unterhalb des Zielbereichs der Glukosekonzentration und dem weniger häufigen Auftreten von Hypoglykämien von Bedeutung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass prädiktive Algorithmen, welche die Basalratenzufuhr anhand des vorausgesagten Glukosewert 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 Informationsabgabe an das System durch die betroffenen Personen erfordern.

6.3 Vergleich nicht prädiktive und prädiktive Algorithmen

Der direkte Vergleich zwischen einem nicht prädiktiven (PID) und einem prädiktiven (MPC) Algorithmus untersuchte einzig die Studie von Pinsker et al. (2016). Eine klare Fragestellung oder Hypothese wird in dieser Studie jedoch nicht genannt, was als Schwäche angeschaut wird. Eine Stärke ist das Design, welches als strengst mögliches zur Erfüllung des Zwecks gezählt werden kann. Aufgrund des von Pinsker et al. (2016) verwendeten Crossover Designs, sind die Ergebnisse der beiden Gruppen während der Studiendurchführung vergleichbaren Bedingungen ausgesetzt waren und die Resultate untereinander somit vergleichbar sind. Beim mittleren Glukosewert konnten Pinsker et al. (2016) nachweisen, dass die Gruppe mit einem nicht prädiktiv programmierten Algorithmus (PID) einen signifikant höheren Wert als die Gruppe mit einem prädiktiv programmierten Algorithmus (MPC) aufweisen. Dasselbe ist bei der verbrachten Zeit in Prozent im Zielbereich der Glukosekonzentration der Fall. Die Gruppe mit dem MPC Algorithmus verbrachte jedoch prozentual mehr Zeit unterhalb des Zielbereichs und weist mehr Hypoglykämie Ereignisse auf als diejenigen Teilnehmer und Teilnehmerinnen der PID-Gruppe. Der Unterschied zwischen dem PID und dem MPC unterhalb des Zielbereichs und bei der Anzahl Hypoglykämie Ereignisse ist nicht signifikant. Daraus kann geschlossen werden, dass sich der von Pinsker et al. (2016) verwendete MPC Algorithmus positiv auf die verbrachte Zeit im Zielbereich auswirkt und massgeblich dazu beiträgt den mittleren Glukosewert zu senken. Bezüglich dem weniger häufigen Auftreten von Hypoglykämien scheint der in dieser Studie verwendete PID Algorithmus gegenüber dem MPC im Vorteil zu sein. Beim Betrachten der Resultate fällt jedoch auf, dass die PID- Gruppe

eine höhere Standardabweichung aufweist, als diejenigen der MPC. Dies bedeutet, dass die Ergebnisse weniger einheitlich verteilt sind, als bei der MPC- Gruppe und somit weniger aussagekräftig. Aufgrund der Angabe der Resultate mit dem Mittelwert und nicht mit einem Median, können die Werte auch durch einzelne Ausreisser beeinflusst worden sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, 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 des Auftretens von Hypoglykämien aus dieser Studie keine aussagekräftigen Schlüsse ziehen. Ein Grund dafür sind sicherlich die Designs der untersuchten Algorithmen, welche nicht dieselben Ziele zu verfolgen.

7 BEANTWORTUNG DER FRAGESTELLUNG

Die Fragestellung „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?“ kann anhand der eingeschlossenen und analysierten Studien wie folgt beantwortet werden:

Nicht prädiktive Algorithmen zeigen nach der kritischen Diskussion keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Hypoglykämien.

Prädiktive Algorithmen, welche beim Unterschreiten eines programmierten Schwellenwertes der Glukosekonzentration einen Unterbruch der Basalratenzufuhr zur Folge haben, tragen massgeblich dazu bei, das Auftreten von Hypoglykämien zu vermindern. Dasselbe gilt für prädiktive Algorithmen, welche die Basalratenzufuhr anpassen. Diese tragen zusätzlich zur Verminderung von schweren Hypoglykämie Ereignissen bei.

Aus dem direkten Vergleich der nicht prädiktiven und prädiktiven Algorithmen, lässt sich kein aussagekräftiger Schluss ziehen, welcher einen besseren Einfluss auf das weniger häufige Auftreten von Hypoglykämien bei erwachsenen Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 haben.

8 STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER ARBEIT

Um die Aussagekraft der vorliegenden Bachelor-Thesis einschätzen zu können, werden im folgenden Abschnitt die Stärken und Schwächen der Arbeit aufgelistet.

Das strukturierte und transparente methodische Vorgehen stellt eine Stärke der vorhandenen Bachelor-Thesis dar. Die systematische Suchstrategie, basierend auf der Verbindung und/ oder Gegenüberstellung von Mesh-Begrifflichkeiten und Textwörtern, wurde auf zwei verschiedenen Datenbanken durchgeführt. Um an themenrelevante Studien zu gelangen, wurden spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert und angewendet. Die Limite bezüglich des Publikationsalters wurde auf eine maximale Zeitspanne von fünf Jahren gesetzt. Diese Publikationslimite gewährleistete den Autorinnen dieser Bachelor-Thesis ein breites Spektrum an Studien ohne dabei die zeitliche Bedeutsamkeit zu verlieren. Die Qualitätseinschätzung der einzelnen eingeschlossenen Studien wurde anhand der Checkliste von Polit und Beck (2017) durchgeführt und ebenfalls berücksichtigt. Dieser Aspekt wird ebenfalls als eine Stärke angesehen. Die insgesamt 11 eingeschlossenen Studien weisen Evidenzlevels zwischen II a bis IV, eingeschätzt nach Polit und Beck (2008), auf. Wobei letzteres Level lediglich eine Studie aufweist. Weiter lässt sich sagen, dass die Erstellung der Thesis auf eine Teamarbeit beruht und die ein- wie auch die ausgeschlossenen Studien somit durch zwei Sichtweisen überprüft worden sind. Eine weitere erwähnenswerte Stärke ist die bearbeitete Thematik der vorliegenden Bachelor-Thesis, welche in Zukunft an Bedeutung und Aktualität zunehmen wird.

Eine Schwäche der Arbeit ist die Inklusion aller Studien, welche nächtliche Hypoglykämien beinhalten und lediglich 24-Stunden Werte aufzeigen. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse unter den einzelnen Studien ist aufgrund dessen eingeschränkt. Dies gilt ebenfalls für den Aspekt bezüglich der Alterslimite. Einige Studien inkludieren Teilnehmer und Teilnehmerinnen unter der gesetzten Alterslimite von +18. Eine weitere Limitation dieser Arbeit bezieht sich auf einzelne Settings der durchgeführten Studien. Viele der eingeschlossenen Studien weisen ein klinisches Setting, mit Betonung auf eine alltagsähnliche Gestaltung auf. Einige Studien hingegen untersuchten den verwendeten Algorithmus Zuhause unter alltagsähnlichen Bedingungen. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien ist bezüglich dieses Einflussfaktors ebenfalls eingeschränkt. Weiter lässt sich sagen, dass einige Studien fehlende Angaben hinsichtlich gewissen statistischen Werten aufzeigen. Ebenfalls war zu beobachten, dass entscheidende Ergebnisse nicht vollständig dargestellt wurden und die Ergebnisse somit nicht vollkommen interpretiert werden konnten.

9 SCHLUSSFOLGERUNG

Im nachfolgenden Kapitel werden anhand der gewonnenen Erkenntnisse aus dieser Arbeit Empfehlungen für die Praxis abgegeben. Auch wird Stellung zum weiteren Forschungsbedarf genommen, um konkrete Fragestellungen zum Einsatz von artificial pancreas gezielter beantworten zu können.

9.1 Empfehlung für die Praxis

Aus der vorliegenden Arbeit 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. Da die verwendeten Algorithmen aufgrund der unterschiedlichen Funktionsweisen nicht direkt untereinander vergleichbar sind, können keine spezifischen Angaben über die Funktionsweise, die konkrete Anwendung oder geeignete Zielgruppen gegeben werden.

Um closed-loop Systeme nachhaltig in der Praxis implementieren zu können, ohne die Patientensicherheit zu gefährden, werden folgende Empfehlungen als erstrebenswert erachtet.

Der Umgang mit einem closed-loop System mit integrierten und steuernden Kontrollalgorithmen und deren Anwendung wird in vielen Institutionen weder einheitlich gehandhabt noch thematisiert. Dies kann dazu führen, dass sich das Gesundheitspersonal bei Aufgaben und auftretenden Fragen bezüglich des closed-loop Systems unsicher fühlen. Daher wird empfohlen, evidenzbasierte Standards und Leitlinien zum Umgang und zur Anwendung von artificial pancreas zu entwickeln. Ziel dieser Standards und Leitlinien ist die Gewährleistung eines einheitlichen und sicheren Umgangs mit den jeweiligen Systemen. Des Weiteren muss der Zugang zu den jeweiligen Standards und Leitlinien für das gesamte Gesundheitsfachpersonal zugänglich und zu jeder Zeit verfügbar sein.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Entwicklung der closed-loop Systeme mit einem integrierten und steuernden Algorithmus noch nicht abgeschlossen ist und diese daher noch mehrmals einen Wandel durchlaufen werden. Als Grund dafür wird die sich ständig verändernde und verbessernde Digitalisierung gesehen. Diesbezüglich wird das Anbieten sowie die regelmässige Durchführung von internen Schulungen und Weiterbildungen empfohlen. Inhaltlich sollen sich diese auf aktuelle und relevante Themen bezüglich des artificial pancreas beziehen. Somit soll gewährleistet werden können, dass das Gesundheitsfachpersonal in der Praxis anhand des aktuellen Wissensstands handelt und agiert.

Bei neu auftretenden oder komplexen Fragen zur artificial pancreas, welche nicht anhand der vorliegenden Standards und Leitlinien geklärt werden können, empfiehlt sich eine Advance Practice Nurse als Ansprechperson einzusetzen. Ebenfalls soll diese das Gesundheitspersonal bei Fragen bezüglich des Umgangs mit den entsprechenden Systemen unterstützen.

Weiter wird der Appell an die Eigenverantwortung der Patienten und Patientinnen in dieser Thematik gross geschrieben, um die Sicherheit der betroffenen Personen trotz der artificial pancreas auch in ihrer privaten Umgebung zu gewährleisten. Daher empfehlen die Autorinnen dieser Arbeit die Erarbeitung eines internen und einheitlich stattfindenden Schulungskonzeptes. Anhand der Inhalte, wie zum Beispiel der Diabetes mellitus Typ 1, das closed-loop System mit einem integrierten und steuernden Kontrollalgorithmus, der Umgang mit Fehlfunktionen des Systems und dem Auftreten von Komplikationen, sollen die Patienten und Patientinnen auf ein sicheres und eigenständiges Leben mit einem artificial pancreas vorbereitet werden.

9.2 Forschungsbedarf

Anhand der vorliegenden Arbeit, deren Limiten und Schwächen werden nachfolgend Bereiche erläutert, wo weitere Forschung empfohlen wird, um spezifischere Angaben zur Anwendung und den Gebrauch von artificial pancreas geben zu können. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit unterschiedlichen Algorithmen. Der im folgenden Abschnitt erläuterte Bedarf an Forschung bezieht sich allgemein auf die Anwendung von closed-loop Systemen mit einem integriertem und steuernden Kontrollalgorithmus.

Konkret besteht Forschungsbedarf darin, zu untersuchen wie sich der Gebrauch von closed-loop Systemen mit integrierten Kontrollalgorithmen auf die Glukosekonzentration betroffener Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 auswirken, bei welchen dieser neu diagnostiziert wurde. Dies ist wichtig, da davon ausgegangen wird, dass der Verlauf der Erkrankung zu Beginn weniger stabil ist, als dies bei betroffenen Personen nach längerer Zeit der Fall ist.

Weiter untersuchen aktuell nur wenige Studien die Langzeitauswirkungen von closed-loop Systemen mit integriertem Kontrollalgorithmus. Durch die aus dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnissen wird davon ausgegangen, dass die closed-loop Systeme nach dem aktuellen Stand noch für eine zu kurze Zeit auf dem Markt sind und sich aufgrund dessen noch nicht genügend etablieren konnten. Dieser Punkt bedarf in Zukunft gewiss noch weiteren Forschungsbedarf. Zu diesem Zweck könnten beispielsweise Kohortenstudien durchgeführt werden. Somit könnten die Krankheitsverläufe von betroffenen Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 unter Anwendung von artificial pancreas mit integriertem steuernden Kontrollalgorithmus über längere Zeit beobachtet werden. Aus dieser

Arbeit können aufgrund des bestehenden Forschungsbedarfs keine Schlussfolgerungen auf die Anwendung von closed-loop Systemen mit integriertem Kontrollalgorithmus über längere Zeit gemacht werden.

In Zukunft könnte ebenfalls die Kombination von mehreren Algorithmen von Bedeutung sein, um den Anwendungsbereich der closed-loop Systeme breitflächig abzudecken. Dies würde die Möglichkeit bieten, auf nächtliche Hypoglykämie Ereignisse, sowie diejenigen entstanden aufgrund sportlicher Aktivitäten mit demselben System gezielt einzugehen und somit eine gesamtheitliche Therapie anzustreben.

Ferner besteht Bedarf an weiteren Studien, welche den Einfluss von closed-loop Systemen in der gewohnten Umgebung der betroffenen Personen untersuchen. Dadurch könnten alltagsähnliche und reale Bedingungen geschaffen werden und die gewonnenen Ergebnisse wären besser auf den Alltag übertragbar. Um diesem Bedarf nachgehen zu können, wird zusätzliche Forschung und Untersuchungen zu Lösungen im Bereich von möglichen Fehlfunktionen der automatisierten und technischen Systeme benötigt. Dies würde es ermöglichen, die Anwendung der closed-loop Systeme Zuhause und ohne externe Überwachung zu untersuchen.

10 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>
- AMBOSS. (2020). Diabetes mellitus—Wissen für Mediziner. Abgerufen 10. Juni 2020, von https://www.amboss.com/de/wissen/Diabetes_mellitus
- 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>
- Bally, L., Zueger, T., Laimer, M., & Stettler, C. (2018). Closing the Loop – wie nahe ist man heute am künstlichen Pankreas? *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*, 18(04). <https://doi.org/10.4414/smf.2018.03145>
- 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 Diabetes website: <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. (2017a). 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>
- Cameron, F. M., Ly, T. T., Buckingham, B. A., Maahs, D. M., Forlenza, G. P., Levy, C. J., ... Bequette, B. W. (2017b). 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. (2018). *Möglichkeiten und Grenzen der aktuellen Insulintherapie*.
- 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., Gölz, 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>
- Hien, P., Böhm, B., & Claudi-Böhm, S. (2014). *Diabetes 1x1* (2. Aufl.).
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-41559-3>
- International Diabetes Federation. (2019). International Diabetes Federation. Abgerufen 5. März 2020, von Demographic and geographic outline website: <https://diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>
- 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>

Menche, N. (2016). *Biologie, Anatomie, Physiologie* (8. Aufl.). München: Elsevier GmbH.

Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., ... Schleicher, E. (2020). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Der Diabetologe*, 16(3), 247–253.

<https://doi.org/10.1007/s11428-020-00606-x>

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>

Polit, D. F., & Beck, C. T. (2008). *Nursing Research. Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice* (8. Aufl.). Philadelphia: Wolters Kluwer.

Polit, D. F., & Beck, C. T. (2017). *Nursing Research. Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice* (10. Aufl.). Philadelphia: Wolters Kluwer.

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>

Schewior-Popp, S., Sitzmann, F., & Ullrich, L. (2017). *Thiemes Pflege das Lehrbuch für Pflegende in Ausbildung* (13. aktualisierte und erweiterte Auflage). Stuttgart: Thieme.

- Schlüter, S. (2015). Was können Sensor, Pumpe, Bolusrechner? *Info Diabetologie*, 9(3), 46–51. <https://doi.org/10.1007/s15034-015-0589-y>
- Schweizerische Diabetesgesellschaft. (2020). Schweizerische Diabetesgesellschaft. Abgerufen 5. März 2020, von Diabetes Typ 1 website: <https://www.diabetes-schweiz.ch/ueber-diabetes/diabetesformen/diabetes-typ-1.html>
- Steineck, I., Ranjan, A., Nørgaard, K., & Schmidt, S. (2017). Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 11(1), 50–58. <https://doi.org/10.1177/1932296816672689>
- 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>
- Weisman, A., Bai, J.-W., Cardinez, M., Kramer, C. K., & Perkins, B. A. (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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(7), 501–512. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30167-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30167-5)
- World Health Organisation. (2020). World Health Organisation. Abgerufen 5. März 2020, von Diabetes website: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/diabetes>

11 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Einschlusskriterien	20
Tabelle 2: Ausschlusskriterien	21
Tabelle 3: Suchstrategie.....	22
Tabelle 4: Begründung für den Ausschluss der Studien	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien.....	24
Tabelle 6: Prevention of Insulin-Induced Hypoglycemia in Typ 1 Diabetes with Predictive Low Glucose Management System.....	27
Tabelle 7: Reduction in Hypoglycemia with the Predictive Low-Glucose Management System: A long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents with type 1 Diabetes.....	28
Tabelle 8: Multinational Home Use of Closed-Loop Control Is Safe and Effective.....	29
Tabelle 9: Closed-Loop Control Without Meal Announcement in Type 1 Diabetes.....	30
Tabelle 10: Sensitivity of the Predictive Hypoglycemia Minimizer System to the Algorithm aggressiveness Factor.....	31
Tabelle 11: 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.....	32
Tabelle 12: 2-month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomized crossover trial.....	33
Tabelle 13: 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.....	34
Tabelle 14: . Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas.....	35
Tabelle 15: Closed-Loop Control of Postprandial Glycemia Using an Insulin-on-Board Limitation Through Continuous Action on Glucose Target.....	36
Tabelle 16: Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes.....	37
Tabelle 17: Begründung für den Ausschluss der Studien.....	75

12 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADA	American diabetes association
AP	Artificial pancreas
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CHO	carbon hydrogen oxygen
CI	confidence interval
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CR	Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnis
CSII	kontinuierliche subkutane Insulininfusion
CT	konventionelle Insulintherapie
DiAs	Diabetes-Assistenten
engl.	Englisch
F	Frauen
FGM	Flash-Glukose-Monitoring
g	Gramm
h	Stunden
HbA1c	Glykohämoglobin
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IQR	interquartile range
Ls-Means	Least Squares Means
M	Männer
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Heading
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
MW	Mittelwert
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
p-Wert	Signifikanzwert
pp	postprandial
PRISMA	Prefferes Reporting Items for Systematic Reviews of Meta-Analysis
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	standard deviation
SDRI	Sansum Diabetes Research Institut

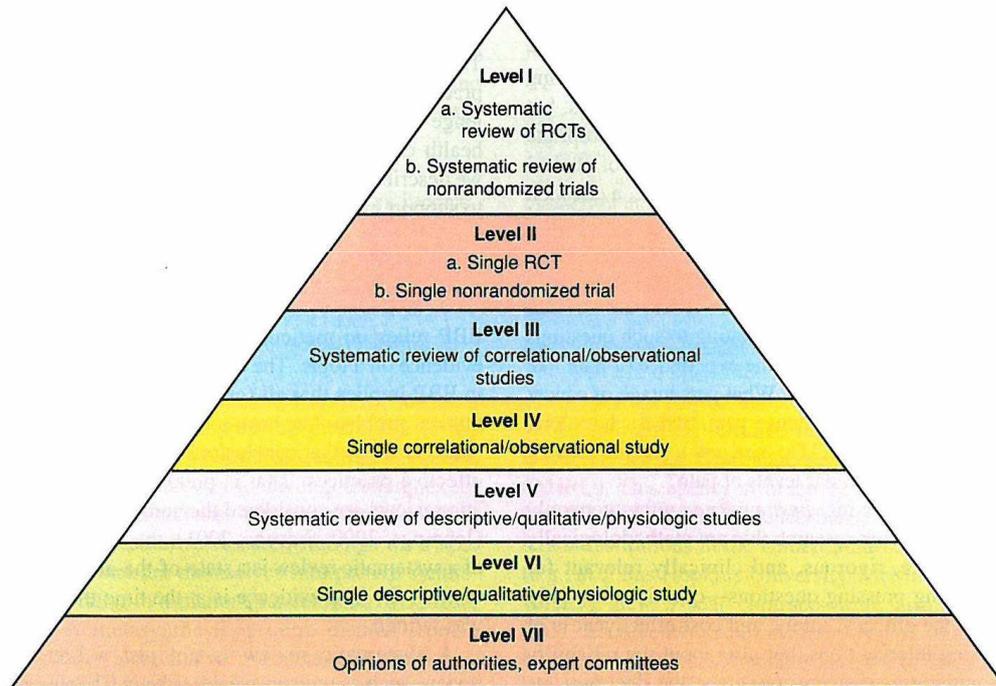
SG	Sensorglukose
T1D	Diabetes mellitus Typ 1
TDD	Total daily dose of insulin per day
TIn	Teilnehmer und Teilnehmerinnen
u/kg	units pro Kilogramm
YSI	Yellow Spring Instrument

Algorithmen und Insulinpumpentherapie

CLC	Closed-loop Kontrollmodus
HCL	hybrid closed-loop
ISF	Insulin-Sensitivitätsfaktor
MMPPC	multiple model probabilistic predictive controller
MPC	model predictive control
OL	Open-loop
OLC	open-loop Kontrollmodus
pAPS	portable artificial pancreas system
PID	proportional-integral-derivative
PLGM	predictive low-glucose management
PLGS	predictive low-glucose system
SAP	sensor augmented pump therapy
SMRC	sliding mode reference condition

13 ANHANG

13.1 Evidenzlevel



13.2 Begründung für den Ausschluss der Studien

Tabelle 17: Begründung für den Ausschluss der Studien

Autorinnen und Autoren der Studie, Titel	Grund
(Abraham et al., 2016) Safety and efficacy of the predictive low glucose management system in the prevention of hypoglycaemia: protocol for randomised controlled home trial to evaluate the Suspend before low function	Bei dieser Studie ist lediglich das Studienprotokoll vorhanden. Ergebnisse fehlen und somit kann keine Analyse durchgeführt werden.
(Bell et al., 2016) Clinical Application of the Food Insulin Index for Mealtime Insulin Dosing in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial	Der Algorithmus berechnet die Einheiten des Insulinbedarfs. Dieser wird verglichen mit dem Zählen von Kohlenhydraten. In dieser Studie wird kein closed-loop System untersucht.
(Benhamou, Huneker, Franc, Doron, & Charpentier, 2018) Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot WP7 Diabeloop study	Wurde extern von Pflegefachpersonen überwacht und konnte somit nicht unter alltagsähnlichen Bedingungen durchgeführt werden.
(Calhoun et al., 2016) Efficacy of an Overnight Predictive Low-Glucose Suspend System in Relation to Hypoglycemia Risk Factors in Youth and Adults With Type 1 Diabetes	Bezieht sich ausschliesslich auf das Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien.
(Dassau et al., 2017) Twelve-Week 24/7 Ambulatory Artificial Pancreas With Weekly Adaptation of Insulin Delivery Settings: Effect on Hemoglobin A _{1c} and Hypoglycemia	Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen dieser Studie wurden extern überwacht. Somit können die alltagsähnlichen Bedingungen nicht gewährleistet werden.
(De Valk et al., 2018) Study of MiniMed 640G Insulin Pump with SmartGuard in Prevention of Low Glucose Events in Adults with Type 1 Diabetes (SMILE): Design of a Hypoglycemia Prevention Trial with Continuous Glucose Monitoring Data as Outcomes	Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie weisen eine Beeinträchtigung der Wahrnehmung von Hypoglykämien auf.
(Guilhem et al., 2017) Manual closed-loop Insulin Delivery Using a Saddle Point Model Predictive Control Algorithm: Results of a Crossover Randomized Overnight Study	Bezieht sich ausschliesslich auf das Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien.
(Messer et al., 2017)	Bezieht sich ausschliesslich auf das Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien.

In-home nighttime predictive low glucose suspend experience in children and adults with type 1 diabetes: In-home nighttime PLGS experience in children with T1D	
(Peysers et al., 2015) Hypoglycemic Accuracy and Improved Low Glucose Alerts of the Latest Dexcom G4 Platinum Continuous Glucose Monitoring System	In dieser Studie wird einzig das continuous glucose monitoring (CGM) untersucht. Ein Algorithmus und somit ein closed-loop System ist nicht vorhanden.
(Pinsker et al., 2018) Evaluation of an Artificial Pancreas with Enhanced Model Predictive Control and a Glucose Prediction Trust Index with Unannounced Exercise	Bei dieser Studie absolvieren die Teilnehmer und Teilnehmerinnen sportliche Aktivitäten.
(Ruan et al., 2018) Hypoglycaemia incidence and recovery during home use of hybrid closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes	Hierbei handelt es sich um ein Hybrid-system welches ohne einen Algorithmus getestet wird.
(Thabit et al., 2015) Unsupervised home use of an overnight closed-loop system over 3-4 weeks: a pooled analysis of randomized controlled studies in adults and adolescents with type 1 diabetes	Diese Studie bezieht sich ausschliesslich auf das Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien.
(Turksoy et al., 2016) Hypoglycemia Detection and Carbohydrate Suggestion in an Artificial Pancreas	Der Algorithmus empfiehlt anhand von Alarmen des Systems die Einnahme von Kohlenhydraten.
(Weiss et al., 2015) Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study	In dieser Studie liegt der Fokus ausschliesslich auf dem Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien.

13.3 Studienverzeichnis der ausgeschlossenen Studien

- Abraham, M. B., Nicholas, J. A., Ly, T. T., Roby, H. C., Paramalingam, N., Fairchild, J., ... Jones, T. W. (2016). Safety and efficacy of the predictive low glucose management system in the prevention of hypoglycaemia: Protocol for randomised controlled home trial to evaluate the Suspend before low function. *BMJ Open*, 6(4), e011589. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011589>
- Bell, K. J., Gray, R., Munns, D., Petocz, P., Steil, G., Howard, G., ... Brand-Miller, J. C. (2016). Clinical Application of the Food Insulin Index for Mealtime Insulin Dosing in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 18(4), 218–225. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0254>
- Benhamou, P. Y., Huneker, E., Franc, S., Doron, M., & Charpentier, G. (2018). Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: The pilot WP7 Diabeloop study. *Acta Diabetologica*, 55(6), 549–556. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1123-1>
- Calhoun, P. M., Buckingham, B. A., Maahs, D. M., Hramiak, I., Wilson, D. M., Aye, T., ... for the In-Home Closed Loop Study Group. (2016). Efficacy of an Overnight Predictive Low-Glucose Suspend System in Relation to Hypoglycemia Risk Factors in Youth and Adults With Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 10(6), 1216–1221. <https://doi.org/10.1177/1932296816645119>
- Dassau, E., Pinsker, J. E., Kudva, Y. C., Brown, S. A., Gondhalekar, R., Dalla Man, C., ... Doyle, F. J. (2017). Twelve-Week 24/7 Ambulatory Artificial Pancreas With Weekly Adaptation of Insulin Delivery Settings: Effect on Hemoglobin A_{1c} and Hypoglycemia. *Diabetes Care*, 40(12), 1719–1726. <https://doi.org/10.2337/dc17-1188>

- De Valk, H. W., Lablanche, S., Bosi, E., Choudhary, P., Silva, J. D., Castaneda, J., ... Cohen, O. (2018). Study of MiniMed 640G Insulin Pump with SmartGuard in Prevention of Low Glucose Events in Adults with Type 1 Diabetes (SMILE): Design of a Hypoglycemia Prevention Trial with Continuous Glucose Monitoring Data as Outcomes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *20*(11), 758–766. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0222>
- Guilhem, I., Penet, M., Paillard, A., Carpentier, M., Esvant, A., Lefebvre, M.-A., & Poirier, J.-Y. (2017). Manual Closed-Loop Insulin Delivery Using a Saddle Point Model Predictive Control Algorithm: Results of a Crossover Randomized Overnight Study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, *11*(5), 1007–1014. <https://doi.org/10.1177/1932296817717503>
- Messer, L. H., Calhoun, P., Buckingham, B., Wilson, D. M., Hramiak, I., Ly, T. T., ... In Home Closed Loop Study Group. (2017). In-home nighttime predictive low glucose suspend experience in children and adults with type 1 diabetes: In-home nighttime PLGS experience in children with T1D. *Pediatric Diabetes*, *18*(5), 332–339. <https://doi.org/10.1111/pedi.12395>
- Peyser, T. A., Nakamura, K., Price, D., Bohnett, L. C., Hirsch, I. B., & Balo, A. (2015). Hypoglycemic Accuracy and Improved Low Glucose Alerts of the Latest Dexcom G4 Platinum Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *17*(8), 548–554. <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0415>
- Pinsker, J. E., Laguna Sanz, A. J., Lee, J. B., Church, M. M., Andre, C., Lindsey, L. E., ... Dassau, E. (2018). Evaluation of an Artificial Pancreas with Enhanced Model Predictive Control and a Glucose Prediction Trust Index with Unannounced Exercise. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *20*(7), 455–464. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0031>
- Ruan, Y., Bally, L., Thabit, H., Leelarathna, L., Hartnell, S., Tauschmann, M., ... Hovorka, R. (2018). Hypoglycaemia incidence and recovery during home use of

- hybrid closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(8), 2004–2008. <https://doi.org/10.1111/dom.13304>
- Thabit, H., Elleri, D., Leelarathna, L., Allen, J. M., Lubina-Solomon, A., Stadler, M., ... Hovorka, R. (2015). Unsupervised home use of an overnight closed-loop system over 3-4 weeks: A pooled analysis of randomized controlled studies in adults and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(5), 452–458. <https://doi.org/10.1111/dom.12427>
- Turksoy, K., Kilkus, J., Hajizadeh, I., Samadi, S., Feng, J., Sevil, M., ... Cinar, A. (2016). Hypoglycemia Detection and Carbohydrate Suggestion in an Artificial Pancreas. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 10(6), 1236–1244. <https://doi.org/10.1177/1932296816658666>
- Weiss, R., Garg, S. K., Bode, B. W., Bailey, T. S., Ahmann, A. J., Schultz, K. A., ... for the ASPIRE In-Home Study Group. (2015). Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 17(8), 542–547. <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0306>

14 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit,

- dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Anwendung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe;
- dass ich sämtliche Quellen, wörtlich oder sinngemäss übernommene Texte, Grafiken und/oder Gedanken als solche kenntlich gemacht und sie gemäss dem „Leitfaden für schriftliche Arbeiten im Departement Gesundheit“ zitiert habe;
- dass ich diese Arbeit oder Teile davon nicht bereits in gleicher oder ähnlicher Form an einer anderen Bildungsinstitution eingereicht habe;
- dass mir bekannt ist, dass ein Plagiat ein schweres akademisches Fehlverhalten darstellt und entsprechend sanktioniert wird;
- dass mir die Richtlinie über den Umgang mit Plagiaten der Berner Fachhochschule bekannt ist.
- dass mir bekannt ist, dass bei Gruppenarbeiten die Verfasserinnen und Verfasser gemeinsam für den gesamten Inhalt der schriftlichen Arbeit bürgen.

Titel der Arbeit	Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie mit einem integrierten Algorithmus bei Erwachsenen Personen mit Diabetes mellitus Typ 1
Name, Vorname	Beutler, Sonja
Matrikelnummer	17-267-279
Ort, Datum	Bern, 29.06.2020
Unterschrift

Ich erkläre hiermit,

- dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Anwendung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe;
- dass ich sämtliche Quellen, wörtlich oder sinngemäss übernommene Texte, Grafiken und/oder Gedanken als solche kenntlich gemacht und sie gemäss dem „Leitfaden für schriftliche Arbeiten im Departement Gesundheit“ zitiert habe;
- dass ich diese Arbeit oder Teile davon nicht bereits in gleicher oder ähnlicher Form an einer anderen Bildungsinstitution eingereicht habe;
- dass mir bekannt ist, dass ein Plagiat ein schweres akademisches Fehlverhalten darstellt und entsprechend sanktioniert wird;
- dass mir die Richtlinie über den Umgang mit Plagiaten der Berner Fachhochschule bekannt ist.
- dass mir bekannt ist, dass bei Gruppenarbeiten die Verfasserinnen und Verfasser gemeinsam für den gesamten Inhalt der schriftlichen Arbeit bürgen.

Titel der Arbeit	Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie mit einem integrierten Algorithmus bei Erwachsenen Personen mit Diabetes mellitus Typ 1
Name, Vorname	Briggeler, Sarah
Matrikelnummer	17-267-238
Ort, Datum	Bern, 29.06.2020
Unterschrift