

Paediatr. Paedolog. 2020 · 55:120–124
<https://doi.org/10.1007/s00608-020-00787-0>
 Online publiziert: 12. Mai 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Elke Fröhlich-Reiterer¹ · Martin Tauschmann² · Birgit Rami-Merhar² · Julia K. Mader³ · Maria Fritsch¹ · Elisabeth Steichen-Gersdorf⁴ · Sabine E. Hofer⁴ für KidsAP Consortium

¹ Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

² Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Abteilung für Allergologie, Pulmologie und Endokrinologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³ Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁴ Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

KidsAP: Eine künstliche Bauchspeicheldrüse für Kleinkinder mit Typ-1-Diabetes

Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) ist eine der häufigsten chronischen Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die Inzidenz des T1D ist in den letzten 20 Jahren stark gestiegen, sowohl weltweit als auch in Österreich, häufig sind auch Kleinkinder betroffen.

Das Ziel in der Behandlung von Kindern mit T1D ist es, eine möglichst normoglykämische Stoffwechseleinstellung zu erreichen, unter Vermeidung von Akutkomplikationen (schwere Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose) sowie der Prävention von diabetesbedingten Spätkomplikationen (diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie), einer normalen körperlichen (Pubertät, Längenwachstum, Gewichtszunahme) und psychosozialen Entwicklung.

Therapie

Die Therapie des T1D besteht aus: Insulinsubstitution, kohlenhydratberechnende Kost, Glukosemessungen und Schulung. Es gibt aber keine einfache Formel für Insulindosis, Diät und Lifestyle, die für alle Patienten angewendet werden kann. Speziell in der pädiatrischen Diabetologie ist es notwendig, dass Therapien zum Einsatz kommen, die folgende Anforderungen erfüllen: möglichst physiologische Insulinsubstitution, um sowohl Spät- als auch Akutkompli-

kationen zu vermeiden, möglichst wenige Injektionen (v. a. bei Kleinkindern) und Möglichkeit der Insulinapplikation in kleinen Dosierungsschritten. Die Insulinpumpentherapie erfüllt diese Anforderungen aktuell am besten und wird bereits bei der Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen mit T1D eingesetzt; besonders in der Altersgruppe der Kleinkinder wird diese Therapieform bei fast 100 % der Patienten angewandt.

In den letzten Jahren gab es große Fortschritte im Bereich der Behandlung von Personen mit T1D. Insulinpumpen und kontinuierliche Glukosesensoren (CGM-Systeme) erleichtern Personen mit T1D die Stoffwechselkontrolle.

Closed-Loop-Systeme

Die Kombination aus Insulinpumpe und CGM ist der Weg zum Closed-Loop-System, also dem artifiziellen Pankreas oder auch der künstlichen Bauchspeicheldrüse.

Closed-Loop-Systeme bestehen aus einer am Körper getragenen Insulinpumpe und einem Glukosesensor. Die Glukose wird im subkutanen Fettgewebe kontinuierlich gemessen und ein Algorithmus berechnet automatisch die optimale Menge an Insulin, die durch die Pumpe abgegeben wird. Resultate aus klinischen Studien von Closed-Loop-Systemen, bisher hauptsächlich

bei Erwachsenen, aber auch bei Jugendlichen und Schulkindern durchgeführt, sind vielversprechend im Hinblick auf eine Verbesserung der Stoffwechsellage bei gleichzeitiger Reduktion der Hypoglykämiehäufigkeit. Der zur Steuerung verwendete mathematische Algorithmus kann beispielsweise via Handy mittels einer App die Insulinzufuhr steuern.

Ein erstes kommerzielles System, das Medtronic 670G System, ist nun auch in Österreich verfügbar. Alle bisherigen Studien sowie das nun auch kommerziell verwendete Hybrid-Closed-Loop-System, wurden bisher nicht bei Kleinkindern eingesetzt. Es liegen noch keine Daten betreffend des Einsatzes von Closed-Loop-Systemen bei Klein- und Vorschulkindern (1- bis 7-Jährige) im alltäglichen Leben ohne Überwachung durch Studienpersonal vor.

KidsAP

Basierend auf dieser limitierten Datenlage und fehlender Evidenz wurde „KidsAP“ initiiert, ein multinationales Projekt, finanziert durch die Europäische Kommission im Rahmen des Horizon-2020-Programms, koordiniert durch die Universität Cambridge, UK. Unter den 7 internationalen Projektpartnern finden sich auch die Medizinischen Universitäten Innsbruck, Wien und Graz. Weitere Partner sind das Children's hospital



Abb. 1 ◀ Komponenten des Closed-Loop-Systems: Insulinpumpe, kontinuierlicher Glukosesensor, Smartphone mit integrierter App (© MedUniGraz)

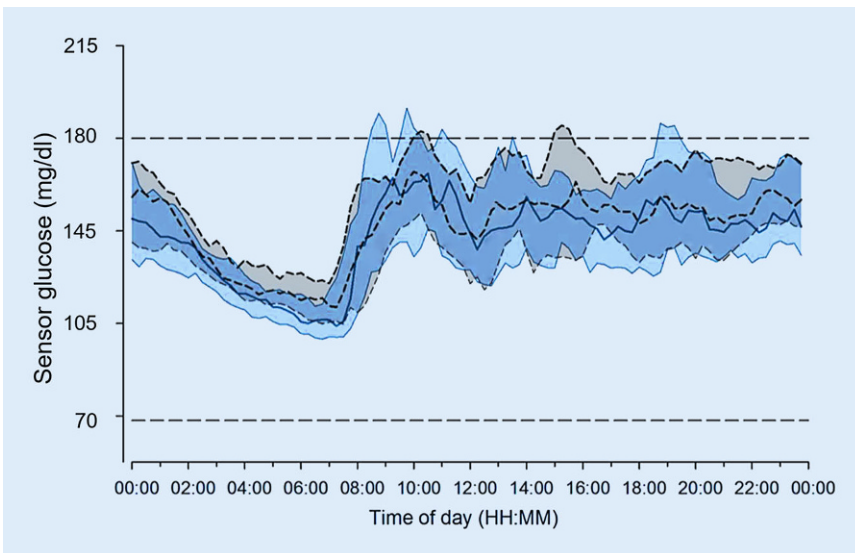


Abb. 2 ▲ 24-Stunden-Sensorglukoseprofile. Dargestellt sind der mediane Glukosespiegel und der Interquartilsbereich. Closed Loop mit verdünntem Insulin (*durchgezogene blaue Linie und blau schattierter Bereich*) vs. Closed Loop mit Standardinsulin (*gestrichelte schwarze Linie und grau schattierter Bereich*). Gestrichelte horizontale Linien zeigen den Glukosezielbereich zwischen 70 und 180 mg/dl [1]

Leeds, Kinderklinik Luxemburg und die Universität Leipzig. Ziel ist die Testung eines durch die Universität Cambridge entwickelten Closed-Loop-Systems in Kleinkindern und Vorschulkindern (1- bis 7-Jährige) mit T1D in Europa.

Das Closed-Loop-System, das im KidsAP-Projekt verwendet wird, setzt sich aus einem CGM, einer Insulinpumpe und einem Smartphone zusammen (Abb. 1). Diese Komponenten kommunizieren ohne weitere Hilfsmittel miteinander. Das Herzstück dieses Systems ist die auf dem Smartphone installierte App, die von der University

of Cambridge entwickelt wurde. Diese App kann mit den vom CGM gesendeten Glukosewerten die optimale Menge an Insulin berechnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt benötigt wird, um die Glukose in einem optimalen Bereich („time in range“; 70–180 mg/dl) zu halten.

Pilotstudie

Die Pilotstudie des KidsAP-Projekts wurde bereits im Sommer 2017 gestartet und ist mittlerweile erfolgreich beendet. Die Kinder trugen den Closed Loop für insgesamt 6 Wochen im heimischen Umfeld.

In einem multizentrischen, multinationalen, randomisierten Crossover-Studiendesign konnten 24 Kinder mit T1D eingeschlossen werden (Alter 5 [3–6] Jahre Median (IQR); HbA1c $7,4 \pm 0,7\%$ [57 ± 8 mmol/mol], Mittelwert \pm SD). Jede Teilnehmerin und jeder Teilnehmer absolvierte zwei 21-tägige Perioden unter Verwendung des Closed-Loop-Systems mit verdünntem Insulin (U20) bzw. des Closed-Loop-Systems mit Standardinsulin (U100) in zufällig zugeteilter Reihenfolge. Die Systeme wurden von den Familien im alltäglichen Leben ohne Überwachung durch das Studienteam verwendet.

In beiden Studienarmen zeigte sich ein hoher Zeitanteil mit Sensorwerten im Zielbereich zwischen 70 und 180 mg/dl (primärer Endpunkt; $72 \pm 8\%$ mit Standardinsulin vs. $70 \pm 7\%$ mit verdünntem Insulin; $p = 0,16$; Abb. 2). Auch die erreichten mittleren Glukosespiegel waren vergleichbar (144 ± 14 mg/dl vs. 148 ± 11 mg/dl; $p = 0,14$). Der Anteil der Zeit mit Sensorglukosewerten im hypoglykämischen Bereich war in beiden Studienarmen gering und fast identisch (<70 mg/dl: $4,5 \pm 1,7\%$ vs. $4,7 \pm 1,4\%$; $p = 0,47$). Weiterhin kam es zu keinen mit dem System assoziierten schweren Hypoglykämien oder diabetischen Ketoazidosen.

Somit konnten wir in der bis zum Zeitpunkt der Publikation längsten und größten Closed-Loop-Studie in dieser Studienpopulation von ganz jungen Kindern nachweisen, dass der Einsatz eines Closed-Loop-Systems bei Klein- und Vorschulkindern mit T1D zu Hause im Alltag ohne Überwachung machbar, sicher und effektiv ist. Die Verwendung von verdünntem Insulin in Closed-Loop-Systemen scheint jedoch keine zusätzlichen Vorteile im Vergleich zu Standardinsulin zu bringen (Abb. 3).

Im Rahmen der Studie wurden auch die Erfahrungen der Eltern der an der Studie teilnehmenden Kinder erfragt und ausgewertet. An der Befragung teilgenommen haben 20 der 24 teilnehmenden Kinder (7 aus Österreich, 2 aus Deutschland, 4 aus Luxemburg und 7 aus UK). Die Eltern benannten einige positive Effekte des Closed-Loop-Systems. Die Zufriedenheit der Eltern mit dem System

Paediatr. Paedolog. 2020 · 55:120–124 <https://doi.org/10.1007/s00608-020-00787-0>
© Der/die Autor(en) 2020

E. Fröhlich-Reiterer · M. Tauschmann · B. Rami-Merhar · J. K. Mader · M. Fritsch · E. Steichen-Gersdorf · S. E. Hofer für KidsAP Consortium

KidsAP: Eine künstliche Bauchspeicheldrüse für Kleinkinder mit Typ-1-Diabetes

Zusammenfassung

Typ-1-Diabetes mellitus (T1D) ist eine der häufigsten chronischen Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter, immer häufiger sind auch Kleinkinder davon betroffen.

In den letzten Jahren gab es große Fortschritte im Bereich der Therapie v. a. in Bezug auf Insulinpumpen und Systeme zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM).

Closed-Loop-Systeme bestehen aus einer am Körper getragenen Insulinpumpe und einem CGM und passen die Insulinzufuhr automatisiert anhand der ermittelten Glukosewerte an.

KidsAP ist ein multinationales, von der Europäischen Union gesponsertes Projekt, koordiniert durch die Universität Cambridge, UK. Unter den internationalen Projektpartnern finden sich auch die Medizinischen

Universitäten Innsbruck, Wien und Graz. Ziel ist die Testung eines durch die Universität Cambridge entwickelten Closed-Loop-Systems bei Kleinkindern im Alter von 1 bis 7 Jahren mit T1D.

Die Pilotstudie wurde bereits im Sommer 2018 erfolgreich durchgeführt. Die Kinder trugen den Closed-Loop für insgesamt 6 Wochen im heimischen Umfeld. Jeder Teilnehmer und jede Teilnehmerin absolvierte zwei 21-tägige Perioden unter Verwendung des Closed-Loop-Systems mit verdünntem Insulin (U20) bzw. mit Standardinsulin (U100) in zufällig zugeteilter Reihenfolge.

In beiden Studienarmen zeigte sich ein hoher Zeitanteil mit Sensorwerten im Zielbereich („time in range“) zwischen 70 und 180 mg/dl. Die Zufriedenheit der Teilnehmer mit dem System war groß. Vor allem die erreichten

Glukosewerte im Sinn einer hohen „time-in range“ war für die Eltern überzeugend. Hervorzuheben ist auch die Zufriedenheit hinsichtlich der Verbesserung des Nachtschlafs durch die stabilere nächtliche Glukoseeinstellung.

Im Oktober 2019 startete der zweite Teil des EU-Projekts. In der nun laufenden Hauptstudie soll überprüft werden, ob das Tragen des Closed-Loop- versus des Open-Loop-Systems im Cross-over-Design für jeweils 4 Monate die „time in range“ der Glukosespiegel verbessert. Zusätzlich werden auch Interviews bezüglich Lebensqualität durchgeführt.

Schlüsselwörter

Typ-1-Diabetes · Insulinpumpe · Kontinuierliche Glukosemessung · Closed-Loop-System · Kleinkinder

KidsAP: An Artificial Pancreas for Infants with Type 1 Diabetes

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1D) is one of the most common chronic metabolic diseases in children and adolescents, and infants are becoming increasingly frequently affected. In recent decades great progress has been made in therapy, especially in terms of insulin pumps and systems for continuous glucose monitoring (CGM).

Closed-loop systems consist of an insulin pump worn on the body and CGM, and adjust the automated insulin delivery based on the glucose levels determined.

“KidsAP“ is a multinational project funded by the European Union and coordinated by the University of Cambridge, UK. The Medical Universities of Innsbruck, Vienna, and Graz are amongst other international partners of this project. The aim is the testing of a closed-loop system developed by the University of Cambridge, in very young T1D children aged 1–7 years.

The pilot study was successfully carried out in summer 2018. Children wore the closed-loop for a total of 6 weeks in the home

environment. Each participant completed two 21-day periods using the closed-loop system with either diluted (U20) or standard (U100) insulin in a randomized cross-over design. Both study arms showed a high time in range, with sensor glucose values between 70 and 180 mg/dl.

Keywords

Type 1 diabetes · Insulin pump · Continuous glucose monitoring · Closed-loop system · Infants

war beeindruckend, 90 % der Teilnehmer würden das Closed-Loop-System weiterempfehlen. Vor allem die erreichten Blutglukosewerte im Sinn einer hohen „time-in range“ (Glukose im Zielbereich zwischen 70 und 180 mg/dl) war für die Eltern überzeugend; 95 % gaben an, mit der Blutzuckereinstellung des Kindes während der Verwendung des Closed-Loop-Systems zufrieden gewesen zu sein. Die Frage nach dem zeitlichen Aufwand für die Verwendung des Closed-Loop-Systems wurde eindeutig als nicht zusätzlich belastend eingestuft. Die Eltern gaben an, nicht mehr Zeit für das Diabetesmanage-

ment unter Closed Loop aufzuwenden als unter Routinebedingungen.

Hervorzuheben ist die Zufriedenheit, die Eltern hinsichtlich der Verbesserung ihres Nachtschlafs berichteten. Die stabile nächtliche Glukoseeinstellung steigerte das Vertrauen in das System, reduzierte den Stresslevel und steigerte das Wohlbefinden.

Als Einschränkung wurde die Größe des mobilen Geräts (Mobiltelefon mit eingebautem USB-Stick und Schutzhülle) – insbesondere in Anbetracht der sehr jungen Kinder – genannt. In der nun folgenden zweiten Studie wird ein normales Android-Telefon verwendet; die bei der

Pilotstudie notwendige zusätzliche vergrößerte Hülle wird nicht mehr benötigt. Damit erhoffen wir eine noch größere Anwenderzufriedenheit im Rahmen des zweiten Studienteils zu erreichen.

Zweiter Teil und erste Ergebnisse

Im Oktober 2019 startete der zweite Teil des EU-Projekts an den 7 Studienzentren. In dieser Hauptstudie soll nun überprüft werden, ob das Tragen des Closed-Loop-Systems versus des Open-Loop-Systems im Cross-over-Design für jeweils 4 Monate die „time in range“ der Glukosespie-

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 3 ◀ Eine Studienteilnehmerin des ersten Studienteils (mit freundlicher Erlaubnis der Patientin und der Eltern; © MedUni-Graz)

gel verbessert. Wie schon im Rahmen der Pilotstudie werden die Eltern gebeten, Fragebögen hinsichtlich der Anwenderzufriedenheit und hinsichtlich des Einflusses auf die Lebensqualität zu beantworten.

Erste Studienergebnisse sind für Ende 2020 zu erwarten.

Korrespondenzadresse



© MedUniGraz,
Martin Schreiner

PD Dr. Elke Fröhlich-Reiterer
Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 34,
8036 Graz, Österreich
elke.froehlich-reiterer@medunigraz.at

Förderung. This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the grant agreement No 731560. The Jaeb Centre for Health Research is funded by JDRF under the grant 3-SRA-2016-297-M-N. This material reflects only the author's views

and the Commission is not liable for any use that may be made of the information contained therein.

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Fröhlich-Reiterer, M. Tauschmann, B. Rami-Merhar, J.K. Mader, M. Fritsch, E. Steichen-Gersdorf, S.E. Hofer und geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die Studie wurde mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommissionen, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten bzw. ihren gesetzlichen Vertretern liegt eine Einverständniserklärung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbil-

dungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Tauschmann M et al (2019) Home use of day and night hybrid closed loop insulin delivery in very young children: a multicenter 3-week, randomized trial. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc18-1881>

Weiterführende Literatur

2. Musolino G et al (2019) Reduced burden of diabetes and improved quality of life: experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. <https://doi.org/10.1111/pedi.12872>
3. Tauschmann M et al (2019) Kids AP-closing the loop. *Jatros Diabetol Endokrinol* 4:30–31

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.