

**WIEVIEL ALGORITHMUS
BENÖTIG MAN?
GIBT ES EINEN
ALGORITHMUS, DER ALLE
MEINE SCHWANKUNGEN
VERHINDERT?**

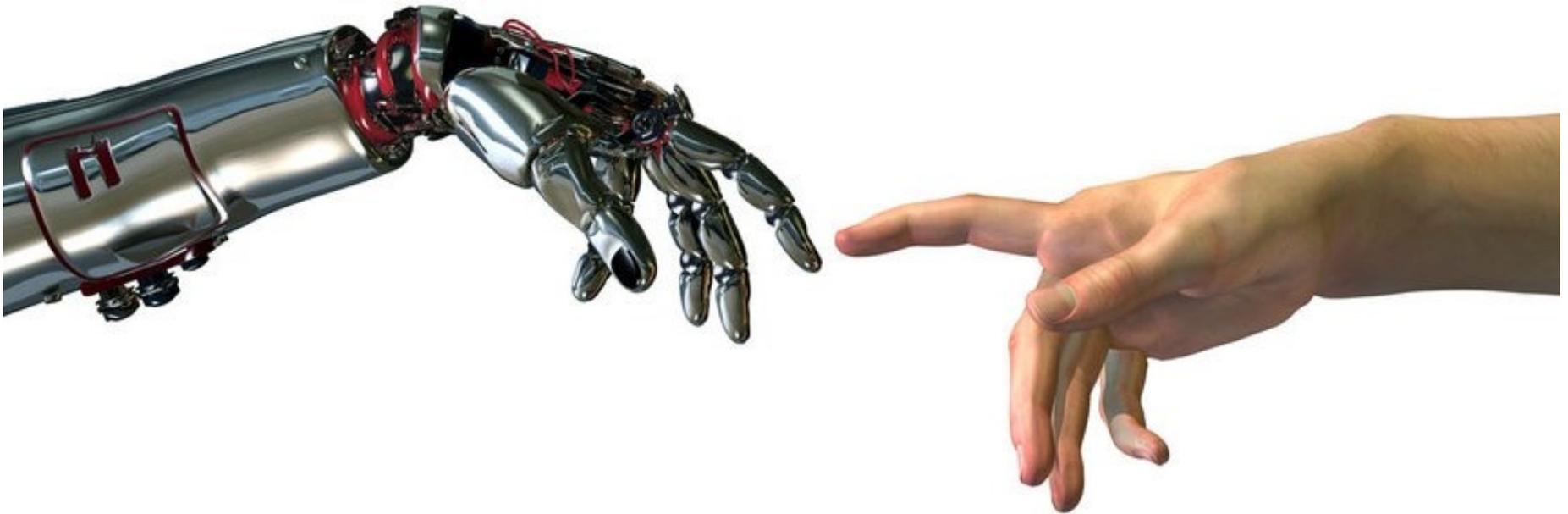
BAD MERGENTHEIM, 16. NOVEMBER 2019

Dr. Andreas Thomas

Medtronic
Further, Together

Algorithmen: Unterstützung oder Ablösung?

„Human-Faktor“ vs. künstliche Intelligenz?



„Wir werden dadurch nicht das Problem los, dass Menschen sich um Menschen kümmern müssen“

EVOLUTIONSBILOGIE



Bild Dr. R. Kolassa

EVOLUTIONSBILOGIE



Was ist ein Algorithmus?

Algorithmus ist eine eindeutige Handlungsvorschrift zur Lösung eines Problems oder einer Klasse von Problemen. Algorithmen bestehen aus endlich vielen, wohldefinierten Einzelschritten. Damit können sie zur Ausführung in ein Computerprogramm implementiert, aber auch in menschlicher Sprache formuliert werden.

Das AID System



Der erste „Looper“

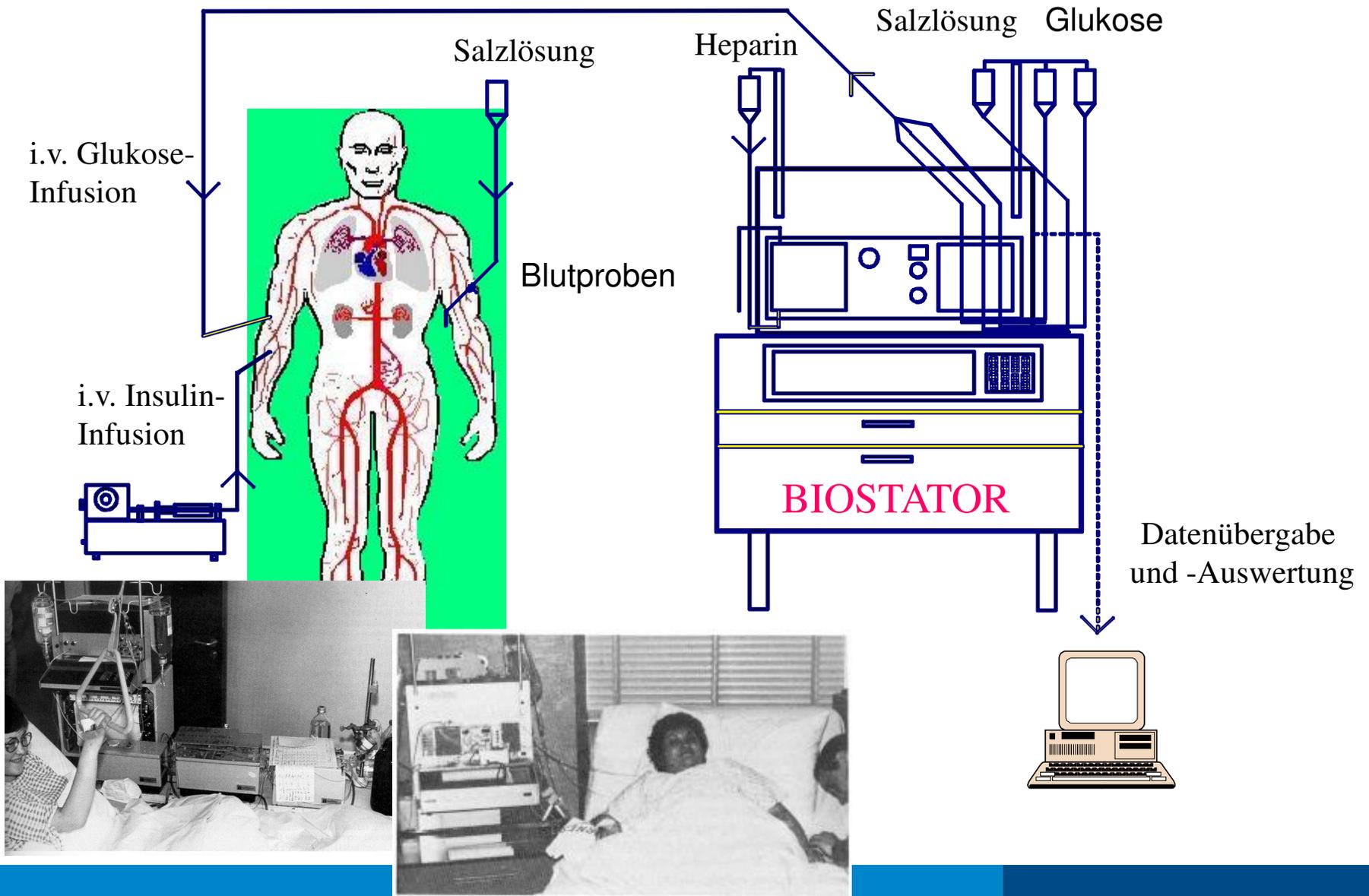


Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1963;9:363-7.

Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control.

KADISH AH.

Das erste kommerzielle AID („Closed-Loop“)



Was lässt sich auf alltagstaugliche Systeme übertragen?

Biostator

- Glukosemessung direkt im Blut

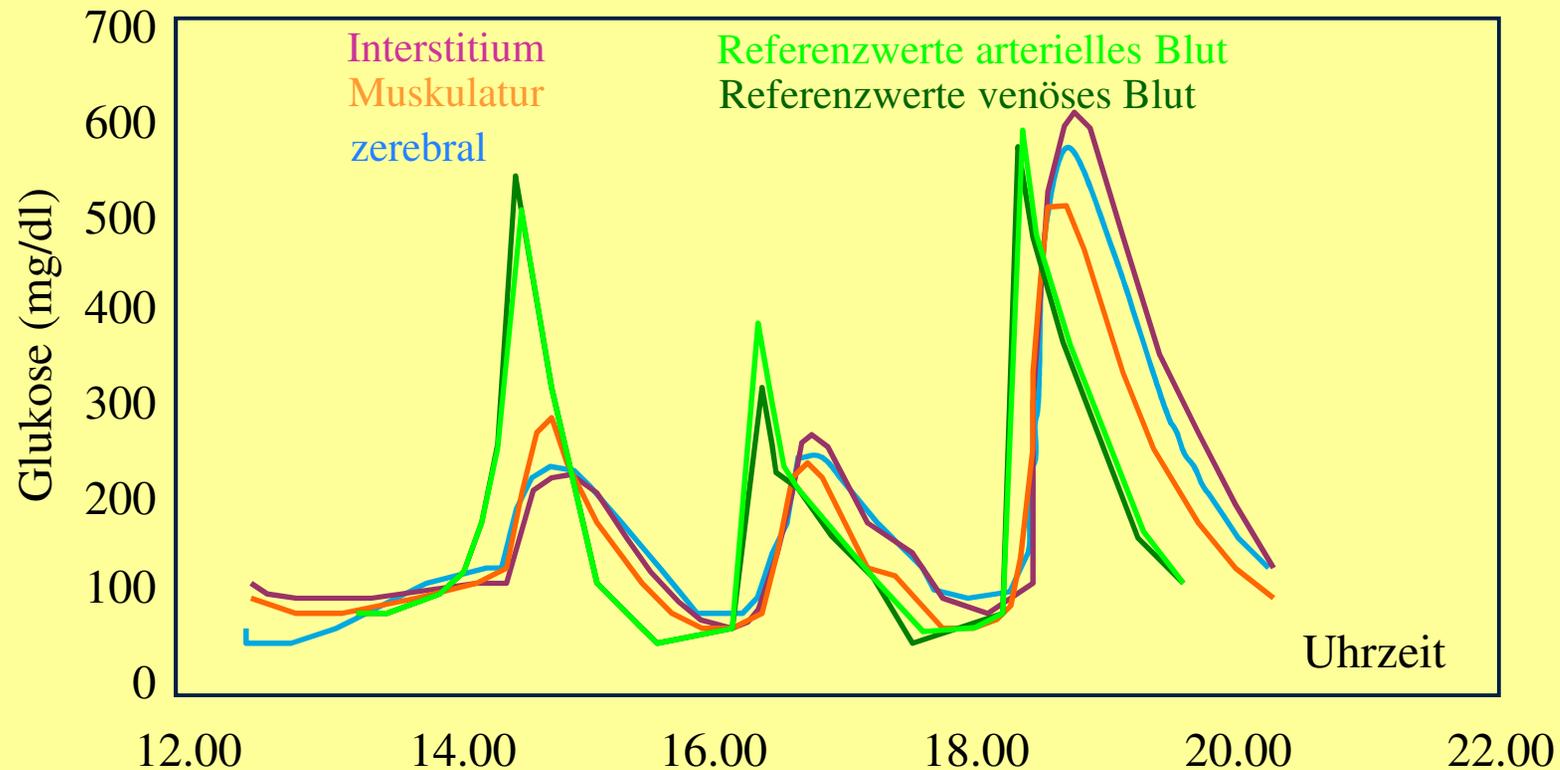
Patientensystem

- Glukosemessung im Interstitium



Was lässt sich auf alltagstaugliche Systeme übertragen?

- Glukoseprofile (CGM) in den unterschiedlichen Kompartimenten:



nach: J. K. Nielsen u.a.: 64th ADA Scientific Session 2004, Orlando, 09-OR, in Diabetes 53, Suppl.2 (2004), A2

Was lässt sich auf alltagstaugliche Systeme übertragen?

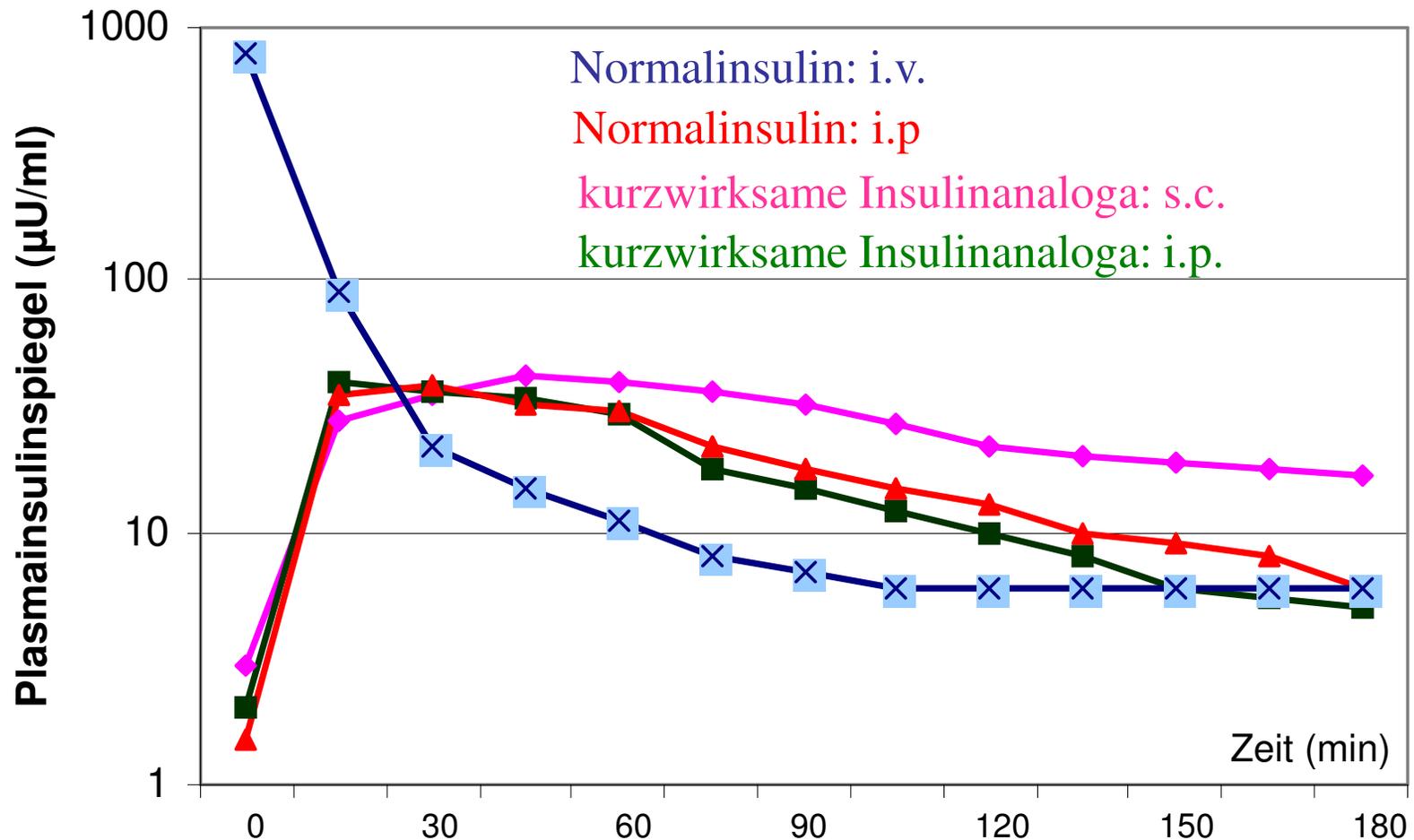
Biostator

- Glukosemessung direkt im Blut
- i.v. Zufuhr des Insulins bei Blutzuckeranstieg (sofortige Wirkung in $1/x$ -Abhängigkeit)

Patientensystem

- Glukosemessung im Interstitium
- umbilikale Zufuhr: wie Biostator
- s.c. oder i.p. - Zufuhr des Insulins (Wirkung in $\exp(-x^2/a)$ -Abhängigkeit)

Was lässt sich auf alltagstaugliche Systeme übertragen?



S.Shimoda u.a.: 61th ADA Scientific Session 2001, Philadelphia 11-OR, in Diabetes 50 Suppl.2 (6/2001), A3
K.Nishida u.a.: 36th EASD Kongress 2001, Glasgow Abstract 172, Diabetologia (2001) 44 Suppl.1, A45

Was lässt sich auf alltagstaugliche Systeme übertragen?

Biostator

- Glukosemessung direkt im Blut
- i.v. Zufuhr des Insulins bei Blutzuckeranstieg (sofortige Wirkung in $1/x$ -Abhängigkeit)
- i.v.-Zufuhr von Glukose bei Blutzuckerabfall

Patientensystem

- Glukosemessung im Interstitium
- umbilikale Zufuhr: wie Biostator
- s.c. oder i.p. - Zufuhr des Insulins (Wirkung in $\exp(-x^2/a)$ -Abhängigkeit)
- sinkende Glukose: keine Insulingabe
- Sicherheitsalgorithmus
- Glukagon in bi-horm. AID

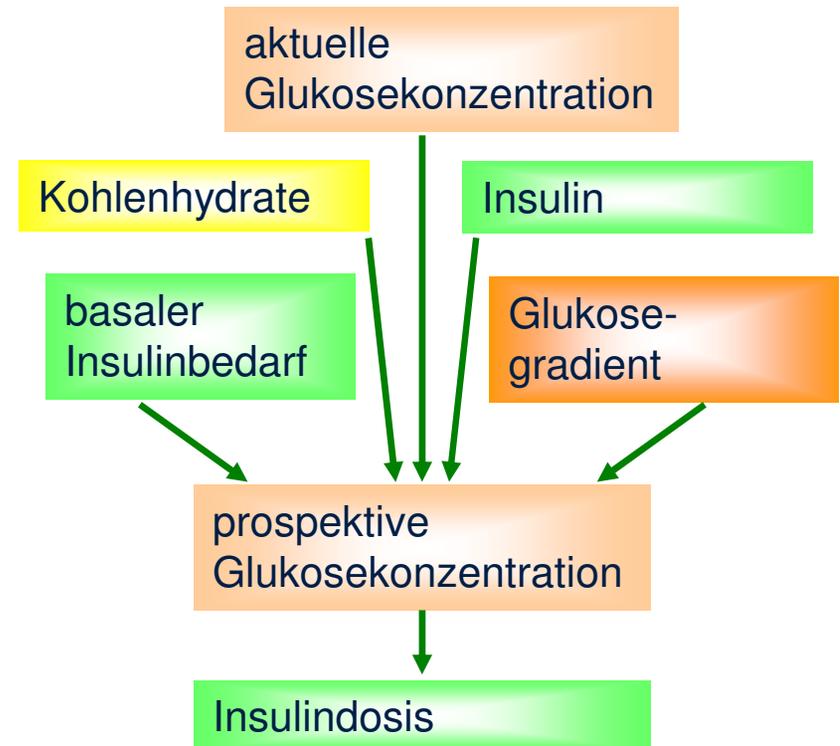
Entscheidungen für die Entwicklung von AID

Bezüglich der Insulinzufuhr:
subkutane Infusion



Bezüglich der
Glukosemessung:
Messung im
Interstitium

Bezüglich der Abgabealgorithmen:
verschieden in diversen
Forschungsgruppen und Firmen



- PID – Proportional integral derivative
- MPC – Model predictive controller
- Fuzzy Logic (DREAM Algorithmus)

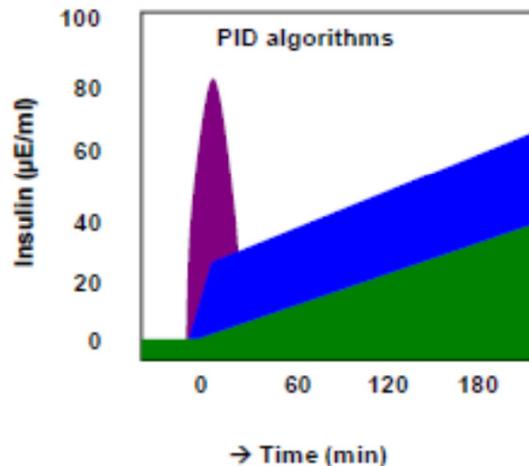
Was ist ein Algorithmus im Sinne eines AID-Systems?

- Automatisierung der Insulinabgabe
- Berechnung der Insulindosis und deren Anpassung an die aktuellen individuellen Erfordernisse des Patienten
 - Stellgröße ist die aktuelle Glukosekonzentration
 - Zielgröße ist die zu erreichende Glukosekonzentration
- Zielsichere Insulinabgabe unter verschiedensten Alltagsbedingungen (Sport, Krankheit, Reisen etc.)
- Gewährleistung der Patientensicherheit, auch bei auftretenden technischen Problemen (z.B. Sensor)
- Entlastung der Patienten von Entscheidungen

Algorithmen zur automatisierten Insulinabgabe

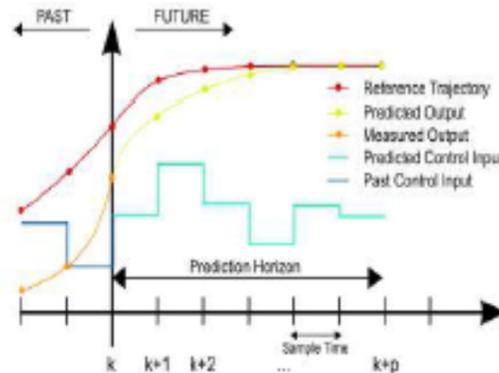
PID

- Proportional integral derivative
- 90% of closed-loop systems
- Assesses current, past and future deviations (current vs desired glucose level)
- Tries to minimise deviations from target by giving insulin



MPC

- Model predictive controller
- Used in biochemical process engineering
- Develops a model of the entire process
- Tries iterative improvements of the variables
- Depends on the quality of the underlying model and valid input on process variables

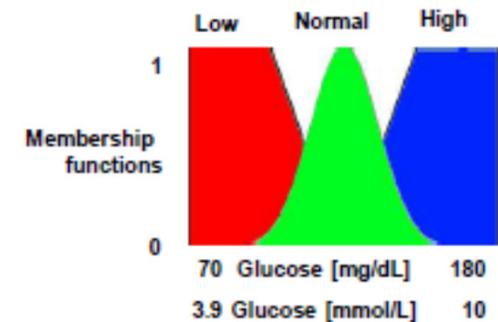


Fuzzy logic

- Based on "medical doctor decision logic":
 - Can deal with ambiguous decision situations
 - Needs information on possible scenarios
 - Can only deal with known scenarios

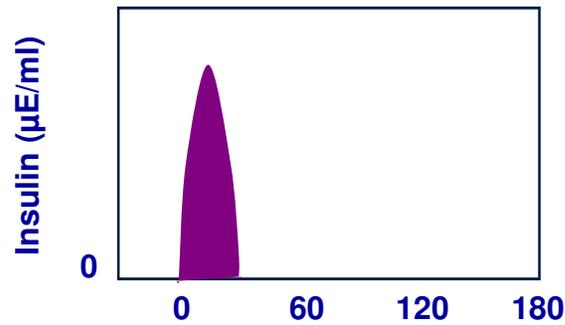
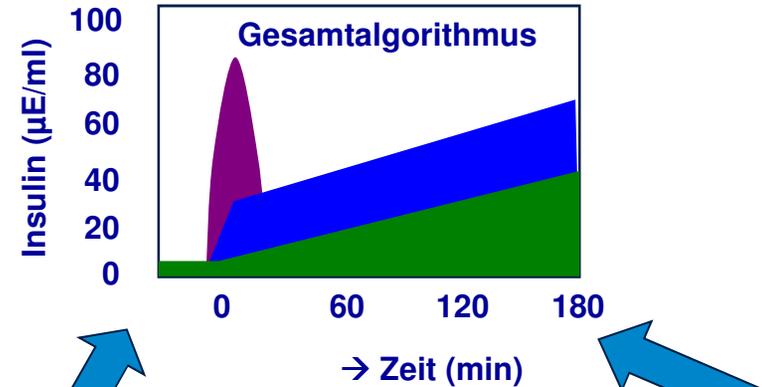
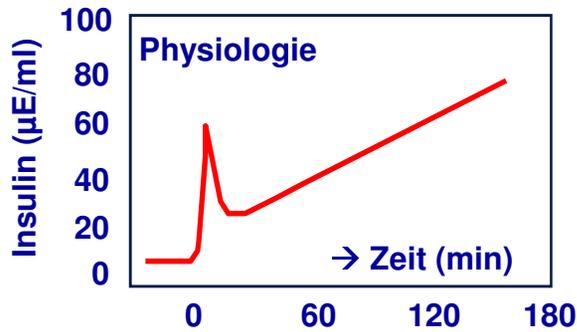
Fuzzy logic rules:

If glucose is **HIGH** then give **LARGE** insulin bolus

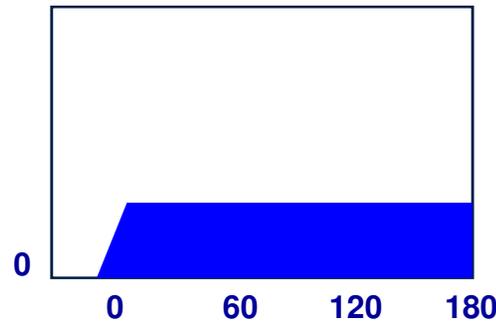


PID Algorithmus

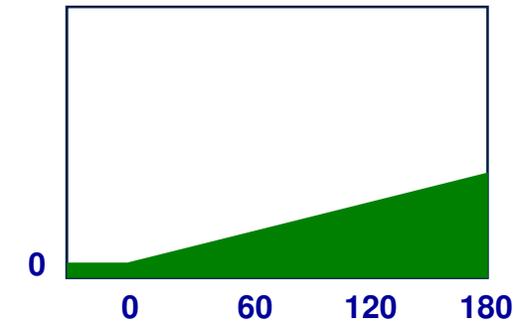
Mathematische Algorithmen: Modellierung der Insulinausschüttung der β -Zelle oder Steuerung einer Heizung?



$$I_D(t) = K_D \frac{dG}{dt}$$



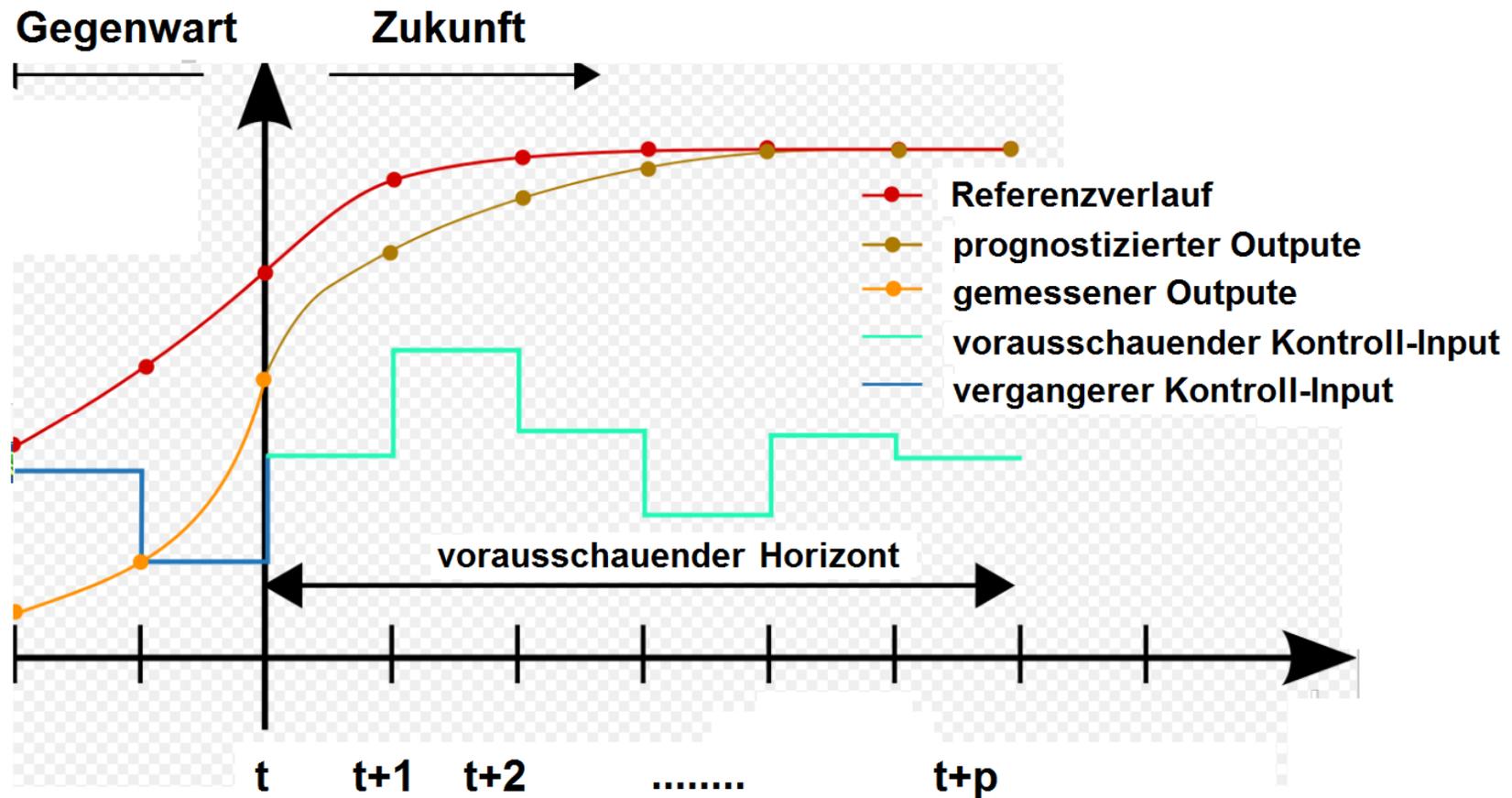
$$I_p(t) = K_p (G(t) - G_B)$$



$$I_i(t) = K_I \int (G(t) - G_B) dt$$

K_x – Infusionsparameter, $G(t)$ – zeitabhängige Glukosekonzentration

MPC-Algorithmus (Model Predictive Control)



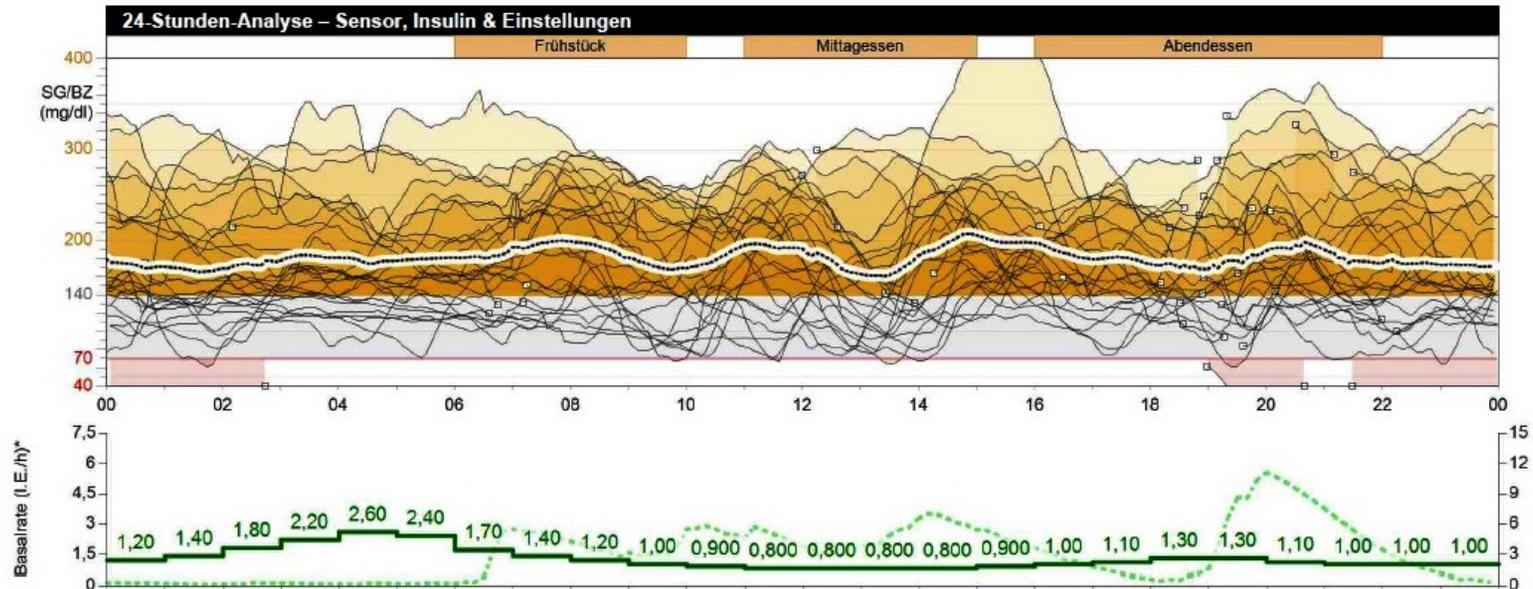
- dynamisches Modell des zu regelnden Prozesses, Rechnung in Zeitschritten
- berechnet das zukünftige Verhalten in Abhängigkeit von den Eingangswerten
- Optimierung der Zeitschritte unter Berücksichtigung des Eingangswertes → Iteration

Manuelle Insulinabgabe und die Notwendigkeit der Steuerung durch einen Algorithmus



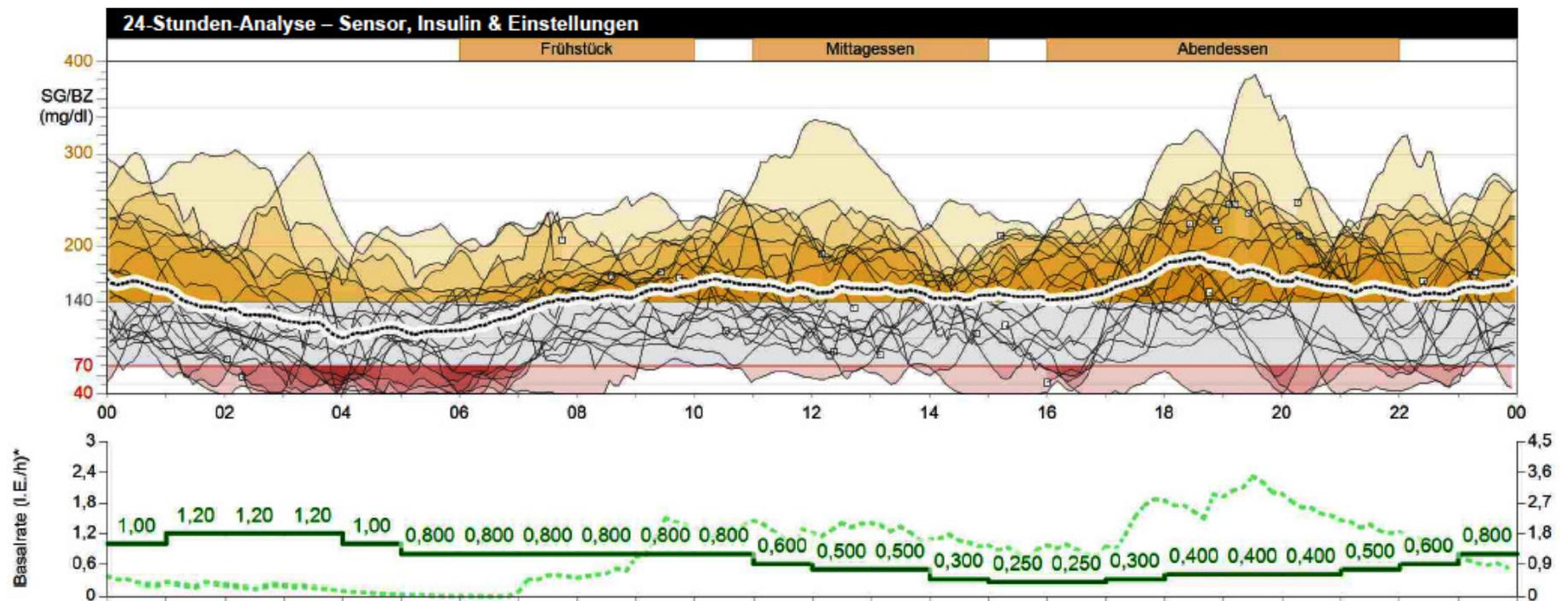
Kennzeichen einer ideal eingestellten Basalrate

- bei jeder Nahrungsaufnahme ist ein Bolus zu geben
- in der Regel: kein Bolus, wenn keine Nahrungsaufnahme
- nachts: Wert zum Ende ~ Wert zu Beginn der Nacht (mit geringer nächtlicher Schwankungsbreite)
- bei Verwendung von SmartGuard: moderate Frequenz und Dauer der Abschaltung (geringe Häufungen von Abschaltungen zur immer gleichen Tageszeit)



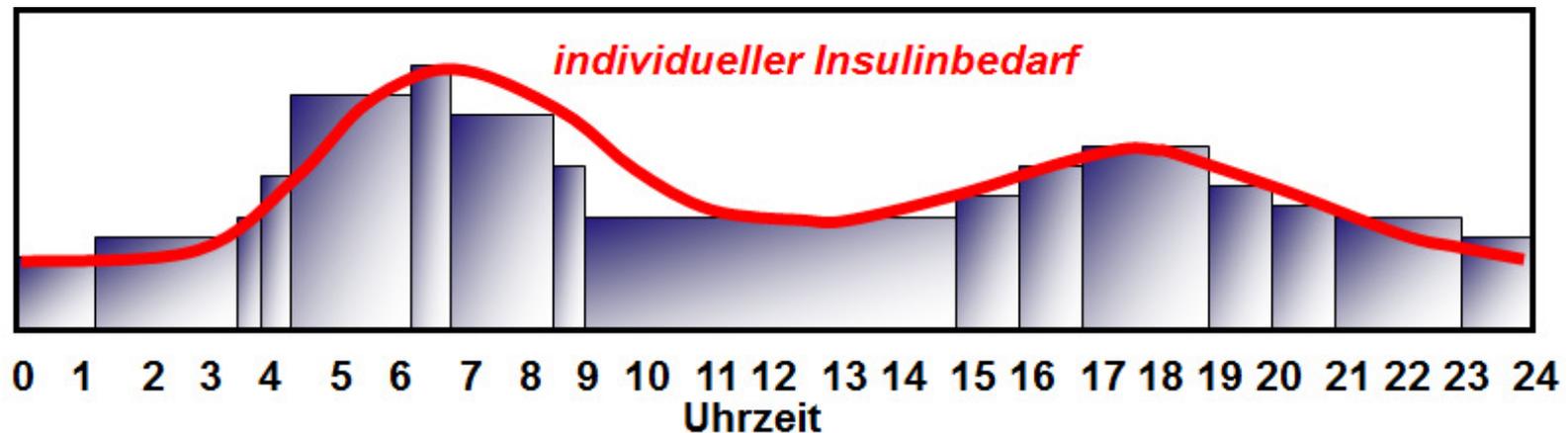
Defizite bei der basalen (nahrungsunabhängigen) Insulinversorgung

- Die Basalrate kann grundsätzlich falsch sein, z.B. nach unsachgemäßer Veränderung durch den Patienten im Alltag



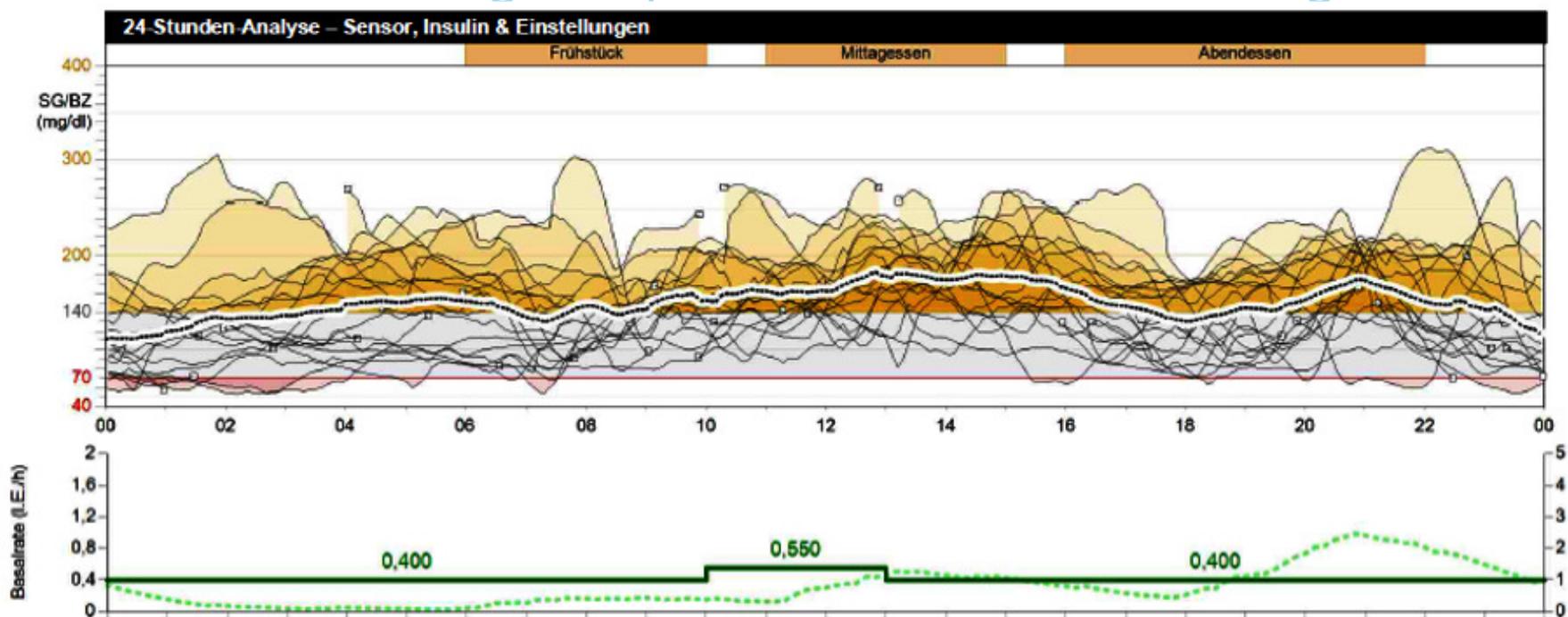
Defizite bei der basalen (nahrungsunabhängigen) Insulinversorgung

- Die Basalrate kann grundsätzlich falsch sein, z.B. nach unsachgemäßer Veränderung durch den Patienten im Alltag
- Die Basalrate soll dem durchschnittlichen Insulinbedarf eines durchschnittlichen Alltags des Patienten entsprechen
→ auch Nutzung: temporäre Basalratenänderung

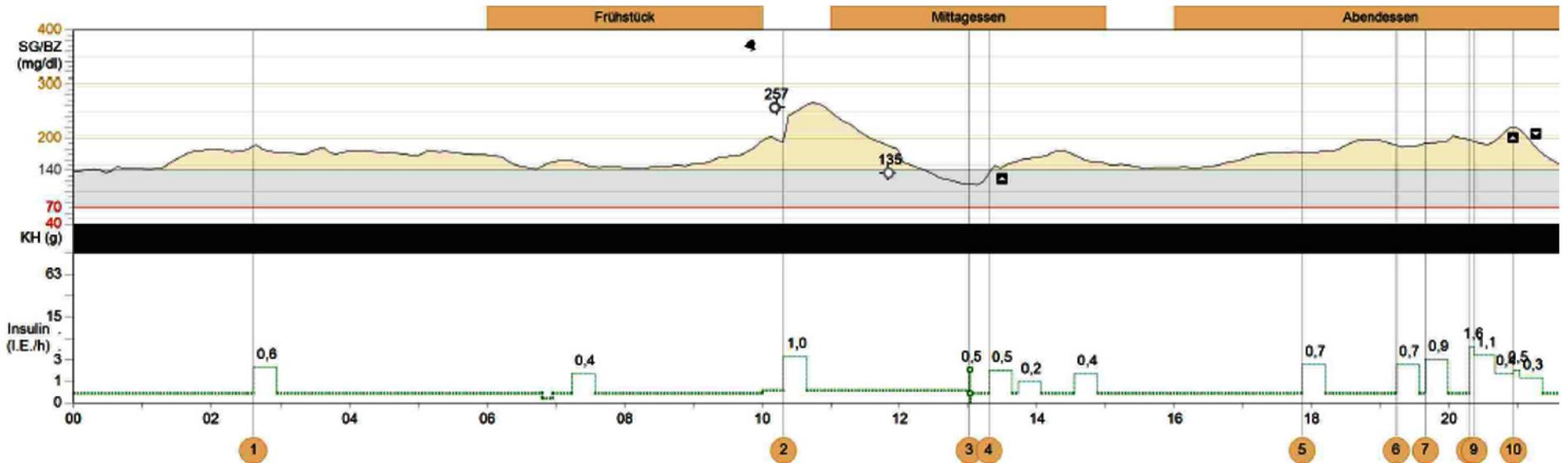
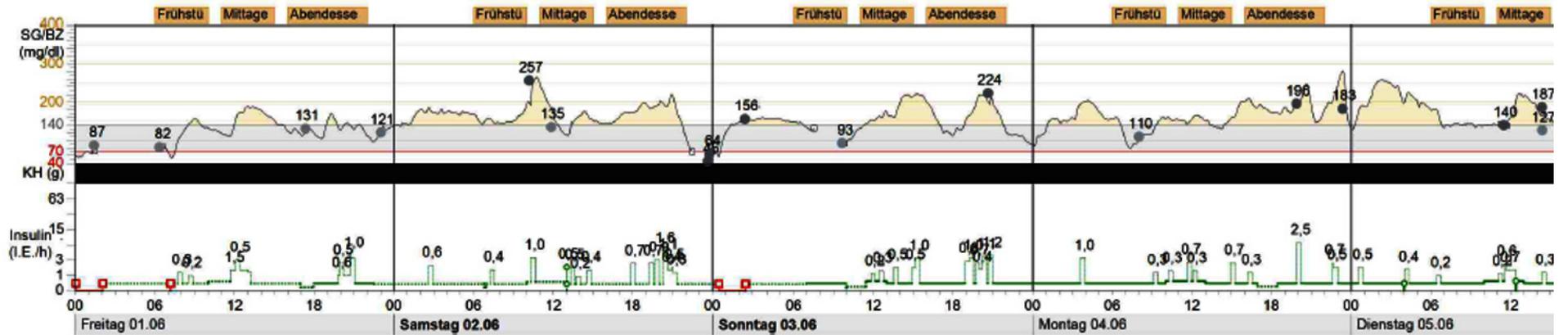


Defizite bei der basalen (nahrungsunabhängigen) Insulinversorgung

- Die Basalrate kann grundsätzlich falsch sein, z.B. nach unsachgemäßer Veränderung durch den Patienten im Alltag
- Die Basalrate soll dem durchschnittlichen Insulinbedarf eines durchschnittlichen Alltags des Patienten entsprechen
→ auch Nutzung: temporäre Basalratenänderung

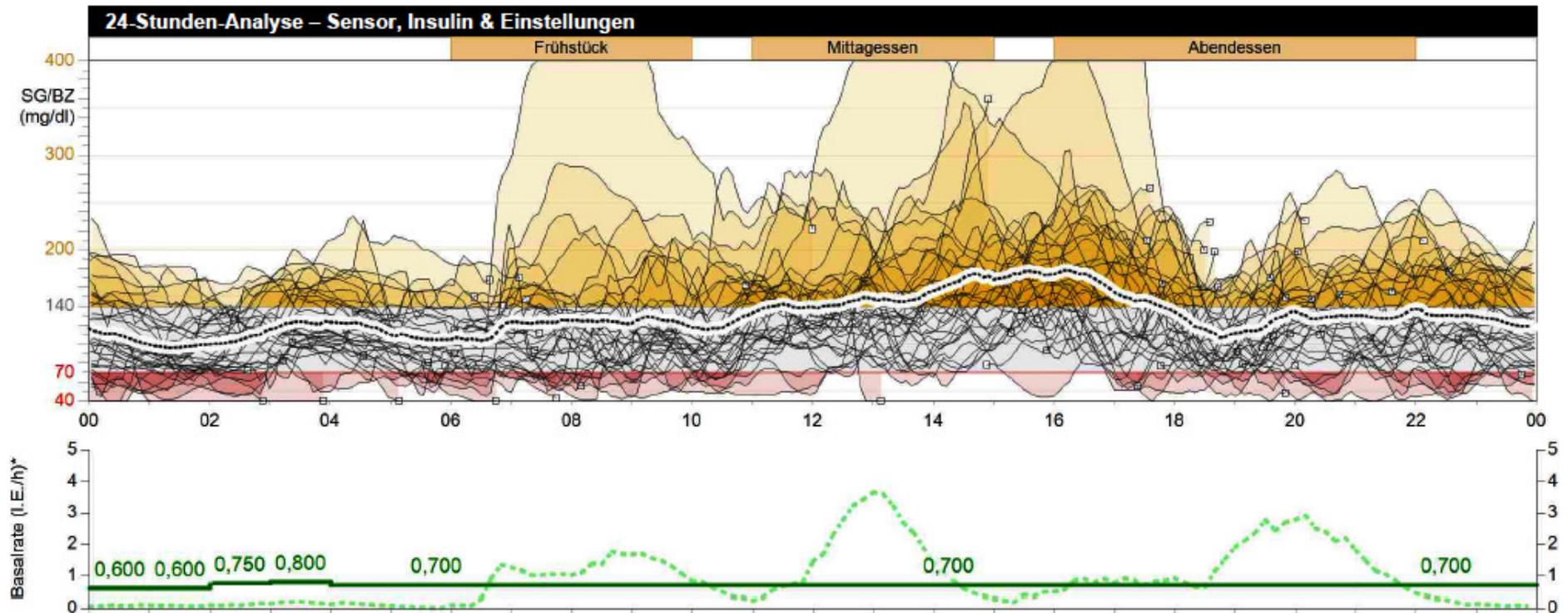


Defizite bei der basalen (nahrungsunabhängigen) Insulinversorgung



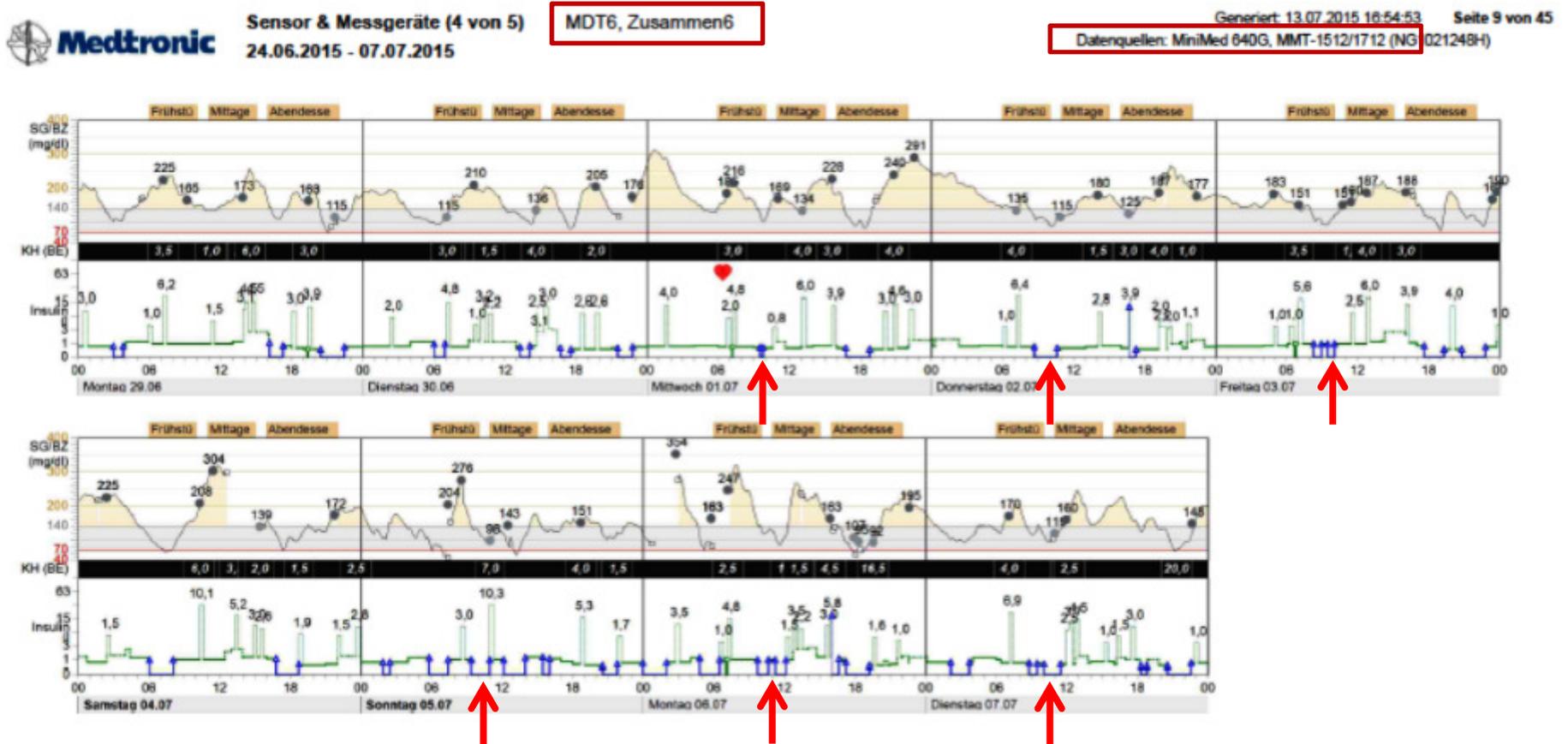
Defizite bei der basalen (nahrungsunabhängigen) Insulinversorgung

- Die Basalrate kann grundsätzlich falsch sein, z.B. nach unsachgemäßer Veränderung durch den Patienten im Alltag
- Die Basalrate soll dem durchschnittlichen Insulinbedarf eines durchschnittlichen Alltags des Patienten entsprechen



Defizite bei der basalen (nahrungsunabhängigen) Insulinversorgung

- Die Basalrate kann grundsätzlich falsch sein, z.B. nach unsachgemäßer Veränderung durch den Patienten im Alltag



Defizite bei der basalen (nahrungsunabhängigen) Insulinversorgung

- Die Basalrate kann grundsätzlich falsch sein, z.B. nach unsachgemäßer Veränderung durch den Patienten im Alltag
- Die Basalrate soll dem durchschnittlichen Insulinbedarf eines durchschnittlichen Alltags des Patienten entsprechen
→ auch Nutzung: temporäre Basalratenänderung
- Eine nicht optimal eingestellte Basalrate erfordert das ständige korrigieren durch den Patienten (Lebensqualität!) oder hat nicht-adäquate Glukosewerte zur Folge
- SuP: LGS/PLGM vermeidet auch bei nicht-adäquater Basalrate die Auslenkungen nach unten
- Was vermeidet Auslenkungen aufgrund einer falschen nahrungsunabhängigen Insulinabgabe?
 - adaptive Basalrate, erzeugt über einen Algorithmus

**Der „Human-Faktor“, d.h. das
„Tun“ des Patienten, beeinflusst
ein nicht-optimales Ergebnis**



Hybrid-AID-System MiniMed 670G



In den USA: ca. 210.000 Anwender

In Europa: ca. 6.000 Anwender

Hybrid-AID



Hybrid-AID heist: Basalrate adaptive, Bolus manuell

Arbeitsweise des Hybrid-AID-Systems

Manueller Mode CSII oder SuP



- ohne CGM → CSII
- mit CGM Stand-alone → SuP
- mit CGM gekoppelt
 - SuP + LGS
 - SuP + PLGM
- entspricht MM 640G

AID- System



Zulassung:

- ≥ 7 Jahre (ggf. jünger)
- ≥ 8 I.E. Insulin

Auto Mode Hybrid AID



- Adaptive Basalrate:
Insulinabgabe alle 5 Minuten auf Grundlage CGM-Werte
- Set-Point: 120 mg/dl (fix)
- Set-Point temporär: 150mg/dl
- Bolus manuell
- Korrekturbolus > 150 mg/dl
- Einstellung Insulinwirkdauer

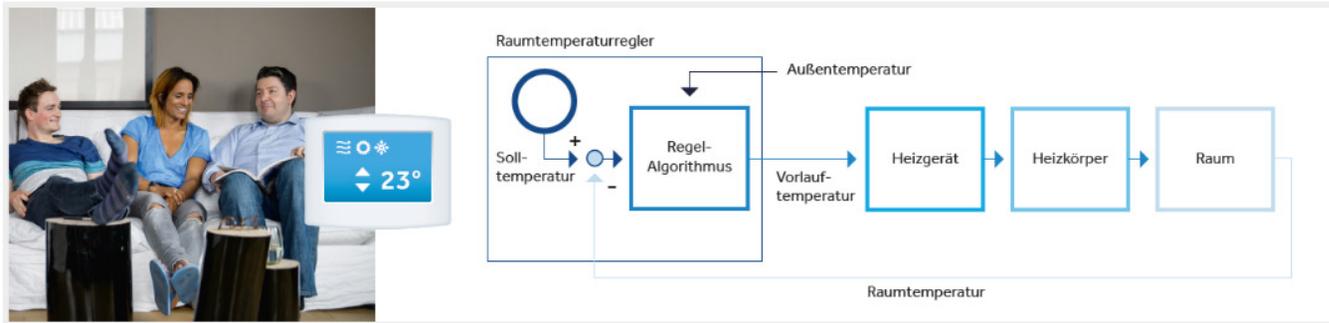
WIE DER ALGORITHMUS ARBEITET.....



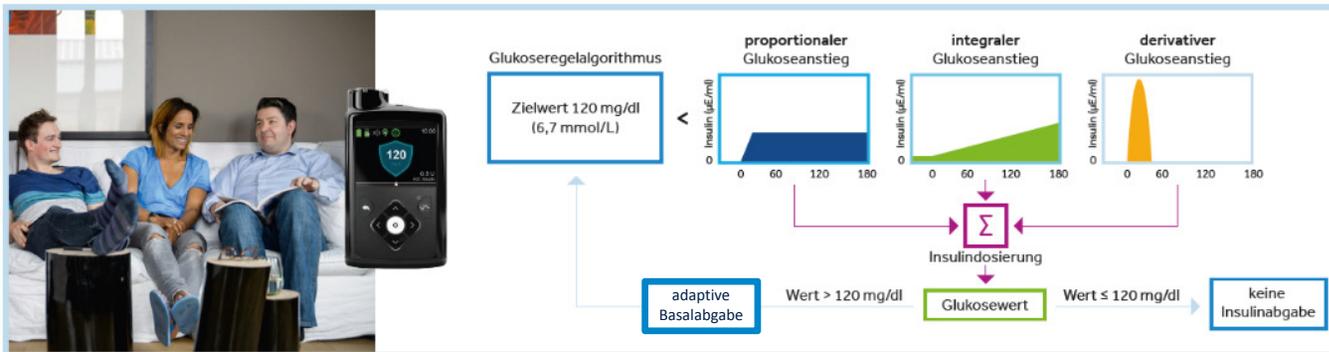
MINIMED 670G MIT SMARTGUARD-ALGORITHMUS

DIE ADAPTIVE BASALABGABE FUNKTIONIERT ÄHNLICH EINEM TEMPERATURREGLER

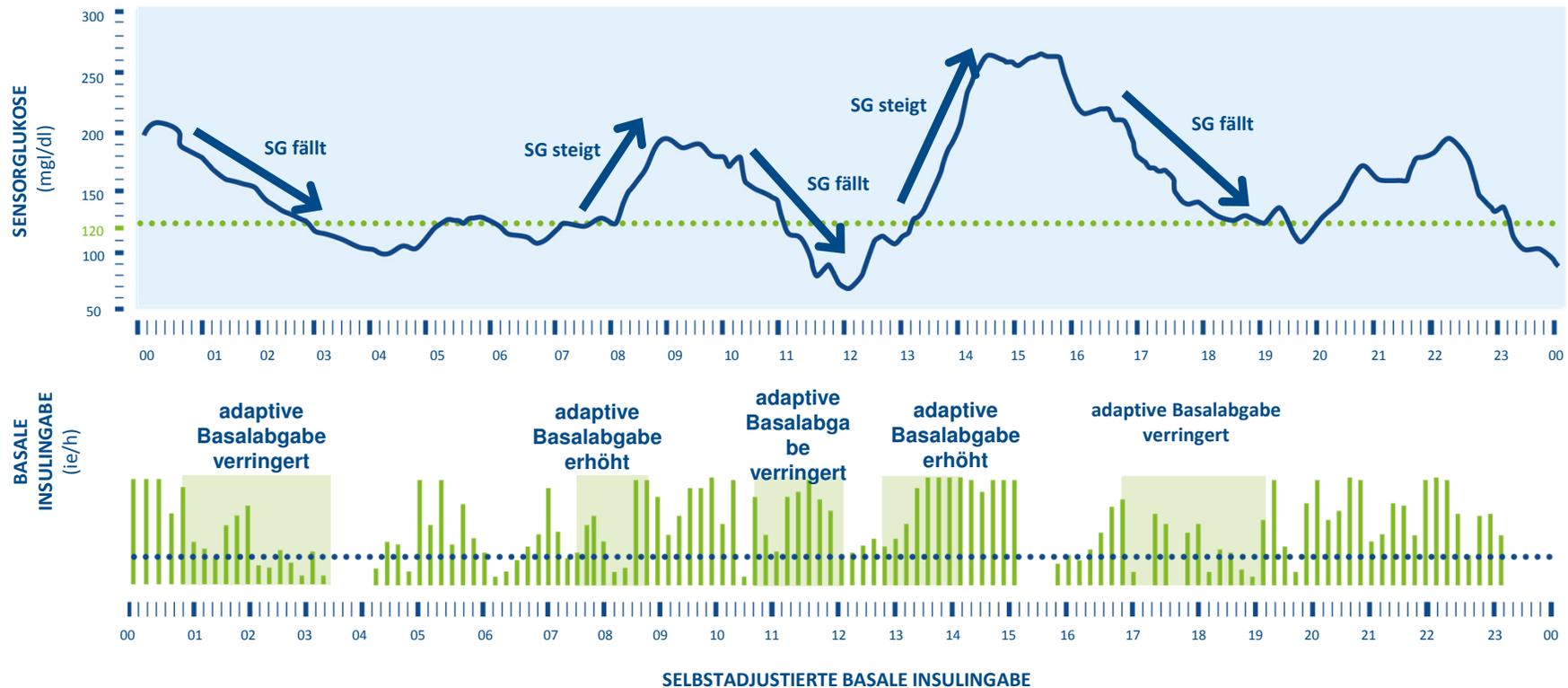
Steuerung der Raumtemperatur



SmartGuard™-Technologie



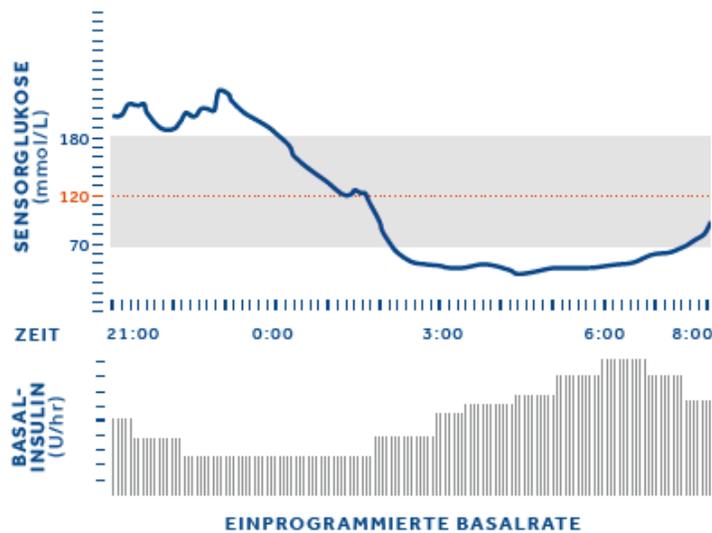
DER SMARTGUARD™ AUTO-MODUS PASST AUTOMATISCH STEIGENDE UND FALLENDE GLUKOSEWERTE AN: IN DER KONSEQUENZ WIRD DIE "TIME IN RANGE" OPTIMIERT



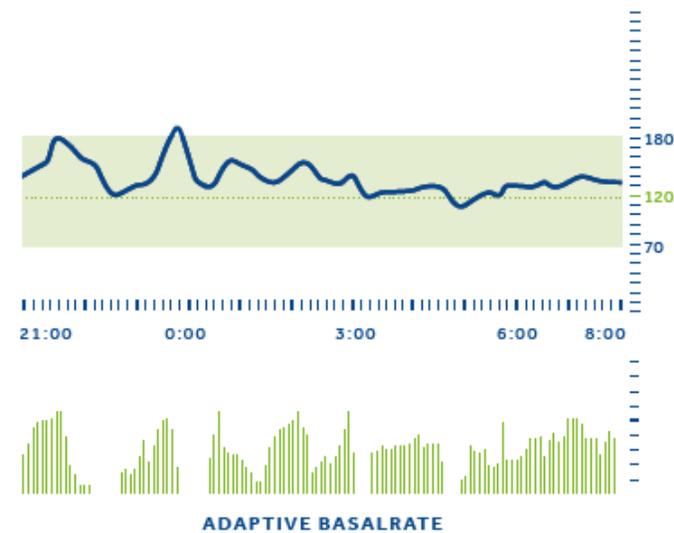
MINIMED 670G MIT SMARTGUARD™ TECHNOLOGIE

DIE ADAPTIVE BASALABGABE PASST SICH DEM ALLTAG DES PATIENTEN AN UND UNTERSTÜTZT DABEI, DIE ZEIT IM ZIELBEREICH ZU ERHÖHEN^{10,11}

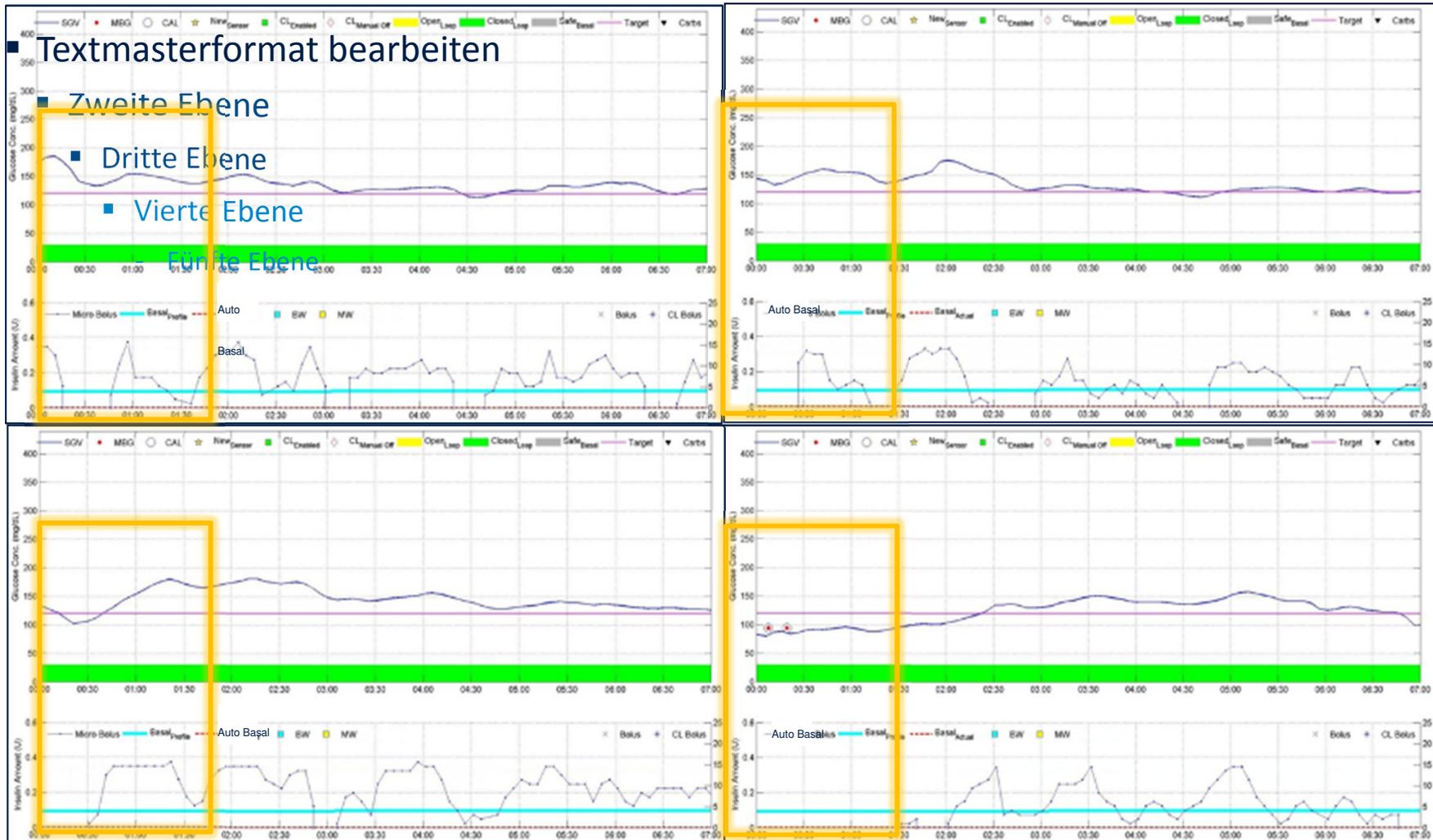
PUMPENTHERAPIE OHNE AUTOMATISIERUNG



SMARTGUARD™ AUTOMATISCHE INSULINANPASSUNG

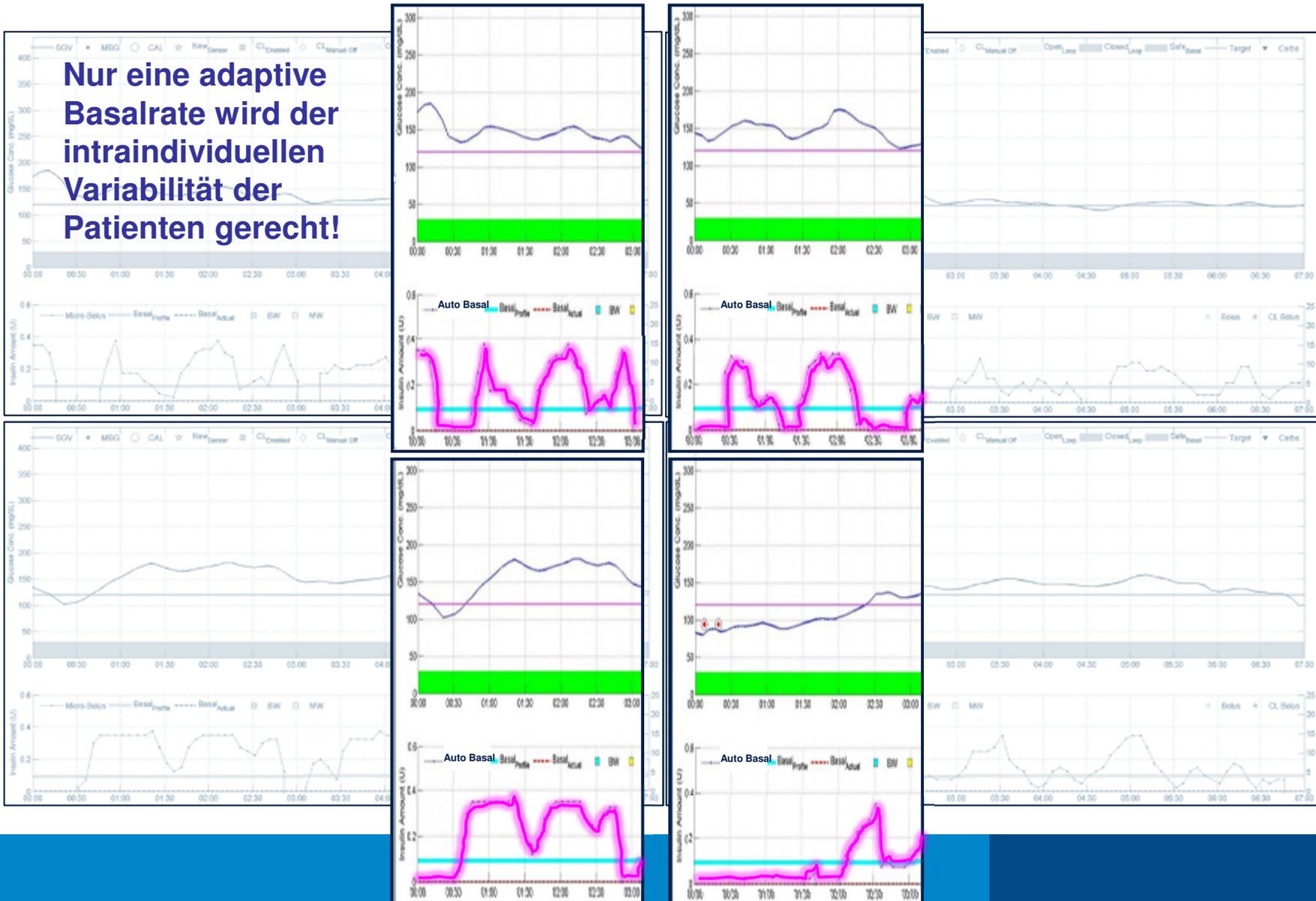


Adaptive Basalrate: ein Beispiel



Häufig ist der Insulinbedarf des Patienten von Tag zu Tag verschieden

Nur eine adaptive Basalrate wird der intraindividuellen Variabilität der Patienten gerecht!



Die intra-individuelle Variabilität des Menschen begrenzt den Erfolg eines fest vorgegebenen Programms



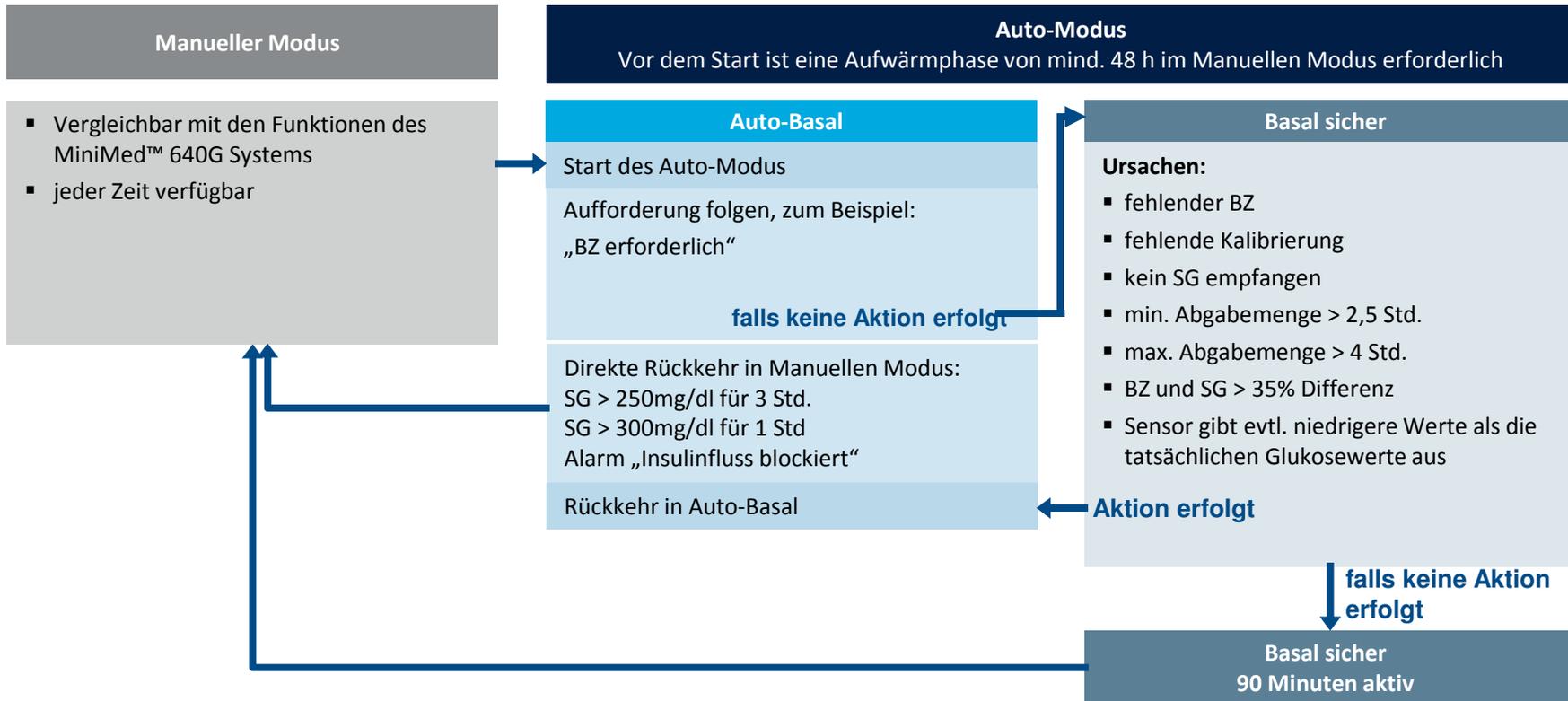
Adaptation der Basalrate mit Smart-Guard

Im „Manuellen Mode“ und bisher (CSII, SuP) war die basale Insulinabgabe fix, worauf der Glukosespiegel variierte. Im „Auto-Mode“ ist die Insulinzufuhr durch die adaptive Basalgabe variabel, was den Glukosespiegel fix hält.

Die adaptive Insulingabe ist die ausgefeilteste Form der Pumpentherapie!

IM AUTO-MODUS BLEIBEN ODER ZURÜCKKEHREN

DER SICHERHEITSGRUNDLAGEN ZUR VERHINDERUNG VON INSULINMANGEL

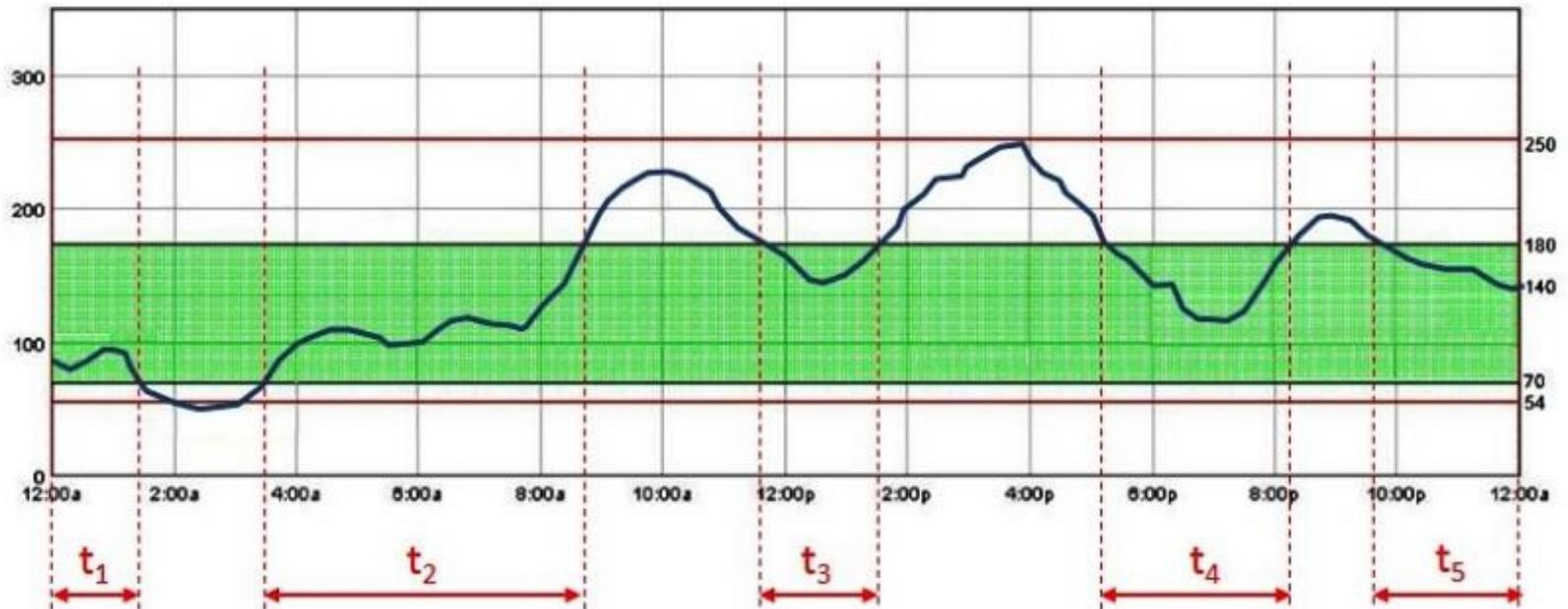


EVIDENZ DER ADAPTIVEN INSULINGABE MIT DER MINIMED 670G



Time in Range

Sensorglukose [mg/dl]



$$\text{Time in Range (TiR)} = t_1 + t_2 + t_3 + t_4 + t_5$$

Welche Werte sind für die TIR normal?

Richtwerte der internationalen ATTD-Expertengruppe:

Gruppen Patienten	Ziel TiR	Zeit unter der TiR	Zeit über TiR
mit Diabetes Typ-1- und Typ-2	≥ 70% (70-180 mg/dl)	< 4% (< 70 mg/dl) < 1% (< 54 mg/dl)	Minimierung Zeit in Hyperglykämie
mit Diabetes Typ-1 und Typ-2 (älter, gebrechlich)	≥ 50% (70-180 mg/dl)	< 1% (< 70 mg/dl)	≥ 90% (Zeit < 250 mg/dl)
Schwangere mit Typ-1-Diabetes	≥ 70% (63-140 mg/dl)	< 4% (< 63 mg/dl)	< 25% (Zeit > 140 mg/dl)
Schwangere mit Typ-2-Diabetes, Gestat. Diab.	85% - 90% (63-140 mg/dl)	< 4% (< 63 mg/dl)	< 10% (Zeit > 140 mg/dl)

Welche Werte sind für die TIR normal?

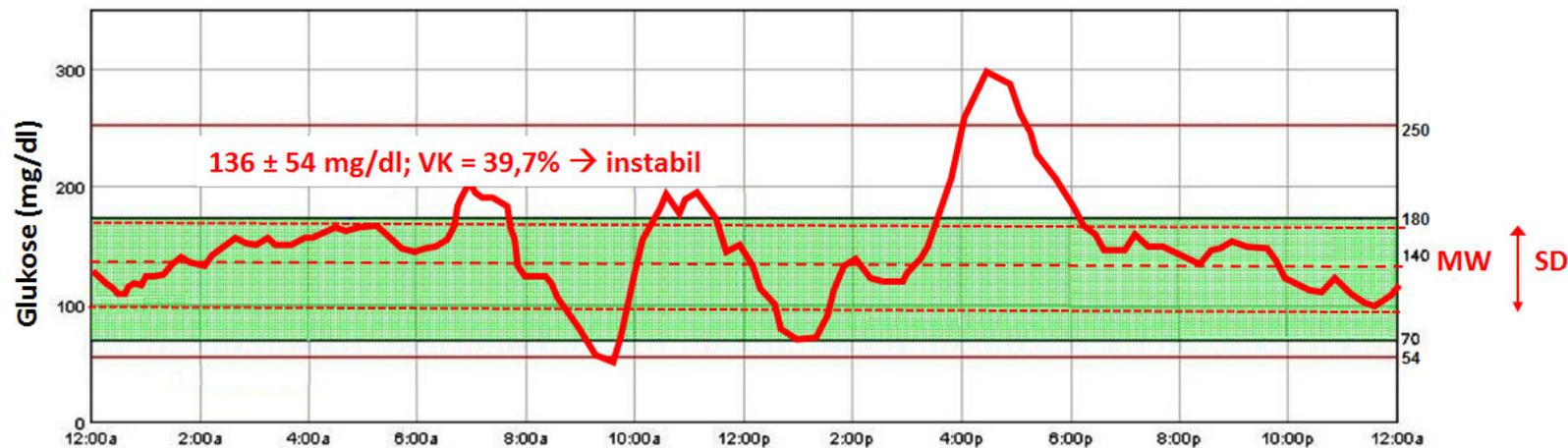
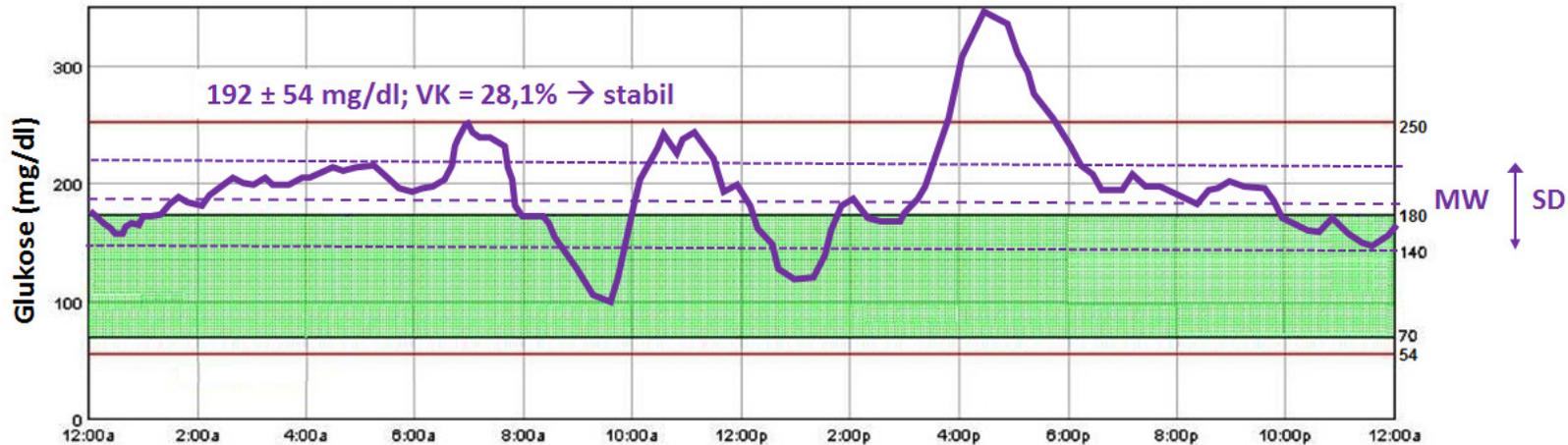
Überblick über die TIR in verschiedenen CGM-Studien

Anteil der Zeit/Tag (%) in den Glukosebereichen				
Studie	Therapie	< 70 mg/dl	70 – 180 mg/dl	> 180 mg/dl
STAR 3	ICT	3,3	53,1	44,3
	SuP	2,9	63,0	34,4
ASPIRE in Home	SuP-LGS	7,7	61,0	31,6
	SuP+LGS	6,0	61,7	32,3
670G Zul.studie	SuP	4,7	63,9	31,5
	Automode	3,5	72,2	27,5
GOLD	ICT+CGM	2,8	42,3	44,9
DiaMonD	ICT (T1)	4,5	45,0	50,5
	ICT+CGM (T1)	3,7	51,0	41,9
	ICT*CGM (T2)		59,5	
HypoDE*	ICT+CGM	1,6	58,5	35,4

* Median-Werte

Glykämische Variabilität

- Standardabweichung unabhängig vom Mittelwert?
- $VK = SD/MW \times 100\%$ ist sinnvoll



Was der Algorithmus bewirkt.....

Man stelle sich vor:

Mehr als 120.000 Patienten mit Typ-1-Diabetes mit durchschnittlich

- einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$
- ohne schwere Hypoglykämien
- nur 2% Werte $< 3,9 \text{ mmol/l}$ (70 mg/dl)
- einer TIR $> 70\%$
- ohne übertriebenen Aufwand

Analyse von Daten der MiniMed™670G

Vergleich der Daten Zulassungsstudie vs. Real-World:

Zulassungsstudie

	Manueller Mode	Auto-Mode
Time in Range 71-180 mg/dL	66,7%	72,2%
Zeit im Auto-Mode (%)	N/A	87,2%
Tragedauer Sensor	---	95,0%
Zeit < 50 mg/dl	1.0%	0.6%
Zeit < 70 mg/dl	5.9%	3.3%
Zeit > 180 mg/dl	27.4%	24.5%
Zeit > 300 mg/dl	2.3%	1.7%
HbA1c	7.4%	6.9%
Mittlere SG ± SD	150.2 ± 23	151 ± 14

12.389 Patiententage, 123 Patienten
(Studie über 3 Monate)

VK = 9,2%; SI = 10,8!

Real-World Daten, Auto-Modus

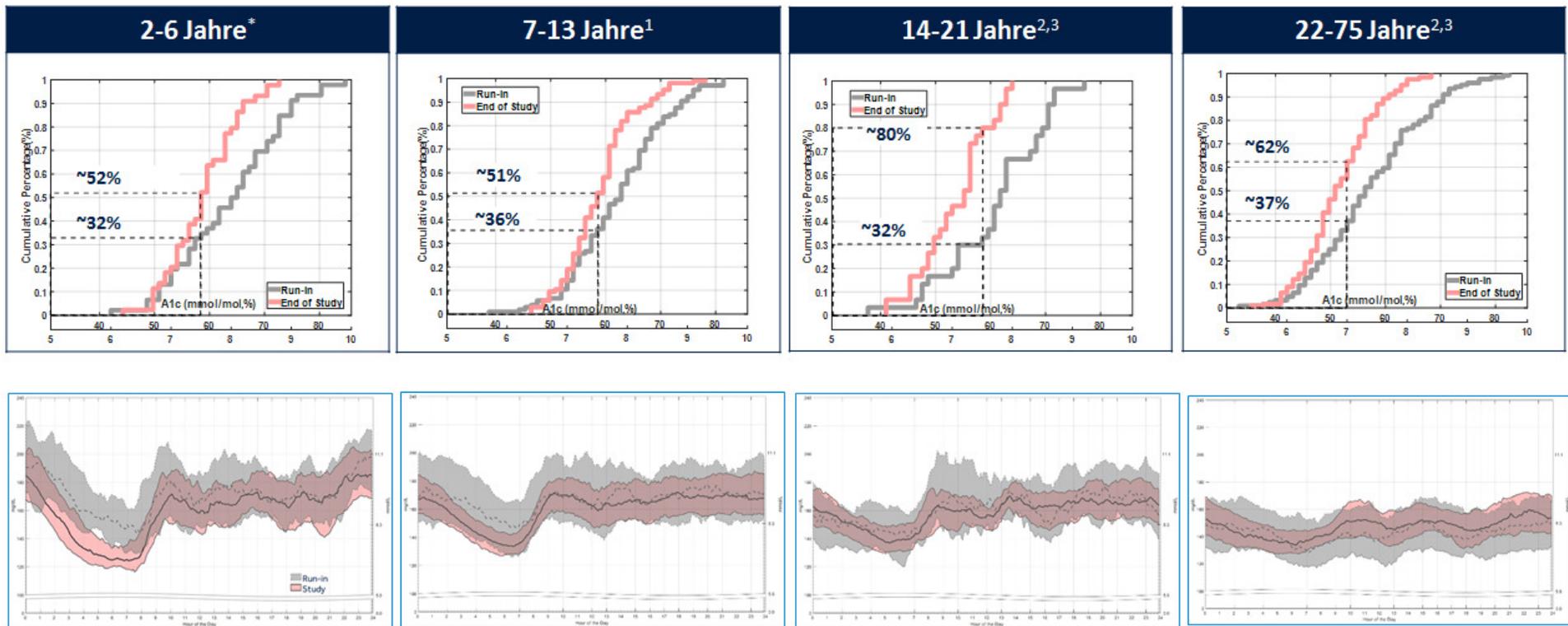
	USA
Time in Range 71-180 mg/dL	71,3%
Zeit im Auto-Mode (%)	77,0%
Tragedauer Sensor	NA
Zeit < 54 mg/dl	0,5%
Zeit < 70 mg/dl	1,9%
Zeit > 180mg/dl	26,8%
Zeit > 250 mg/dl	6,20%
Geschätzter HbA1c	7,13%
Mittlere SG	158,0

Auswertung von 119.274 Patienten in der USA

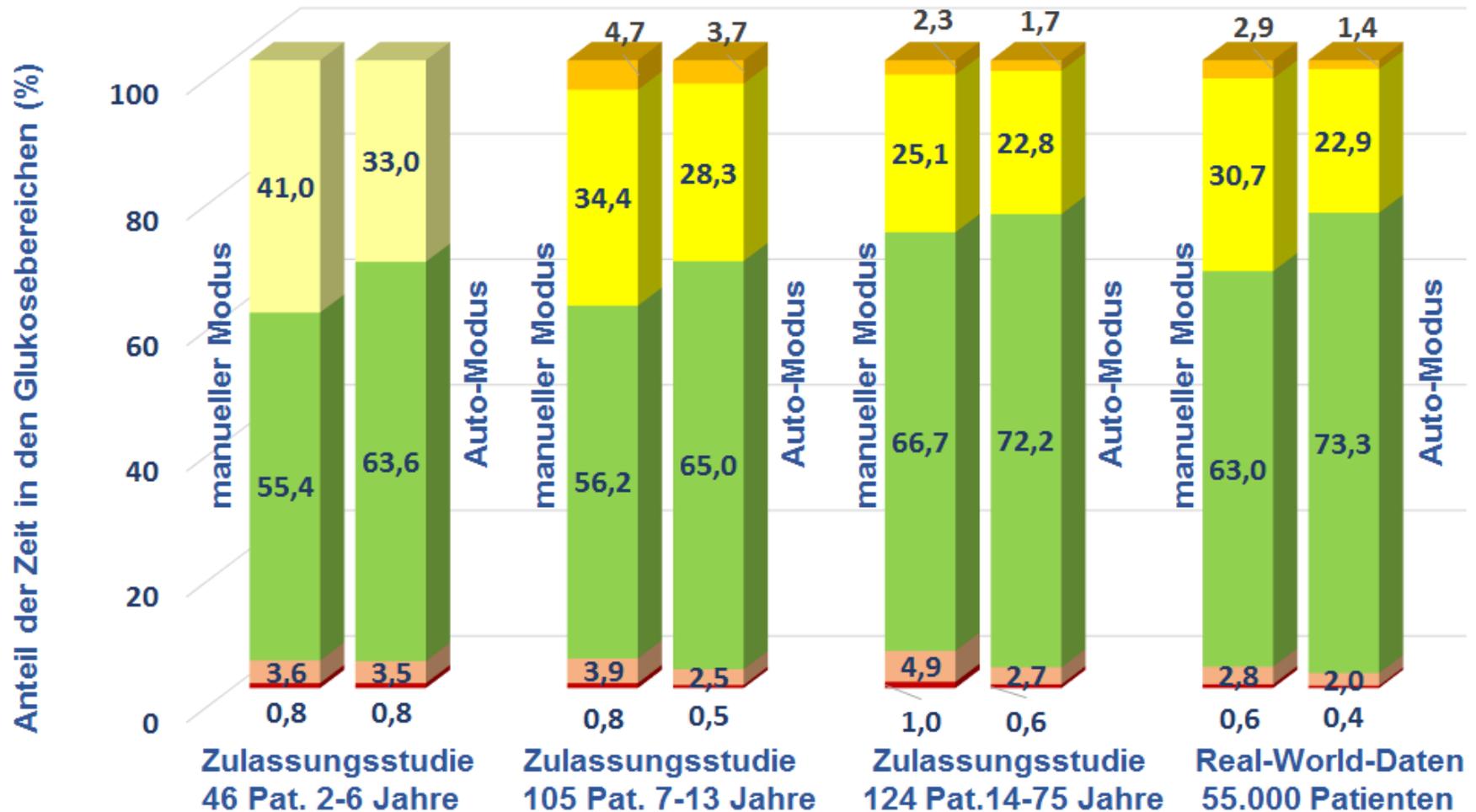
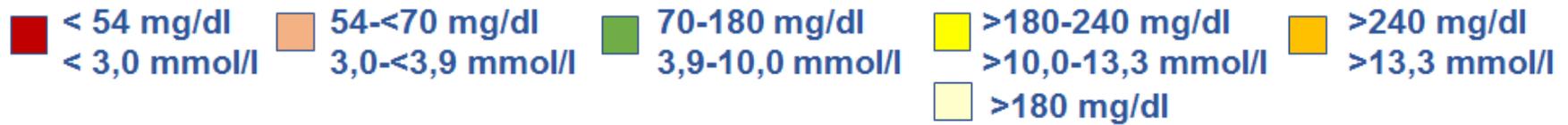
Analyse von Studiendaten mit der MiniMed™670G

Für alle Altersklassen gab es Studien mit gleichem Design:

- 2 Wochen Run-in, 1 Woche Hotel, 3 Monate zu Hause
- Unterschiede in den einzelnen Altersgruppen bei den Studien mit der MiniMed™670G:



Zeiten in einzelnen Glukosebereichen innerhalb der Studien



Was der Algorithmus bewirkt.....

Auswirkung auf die Kosten, wenn eine „Time in Range“ von 70% oder höher erreicht wird

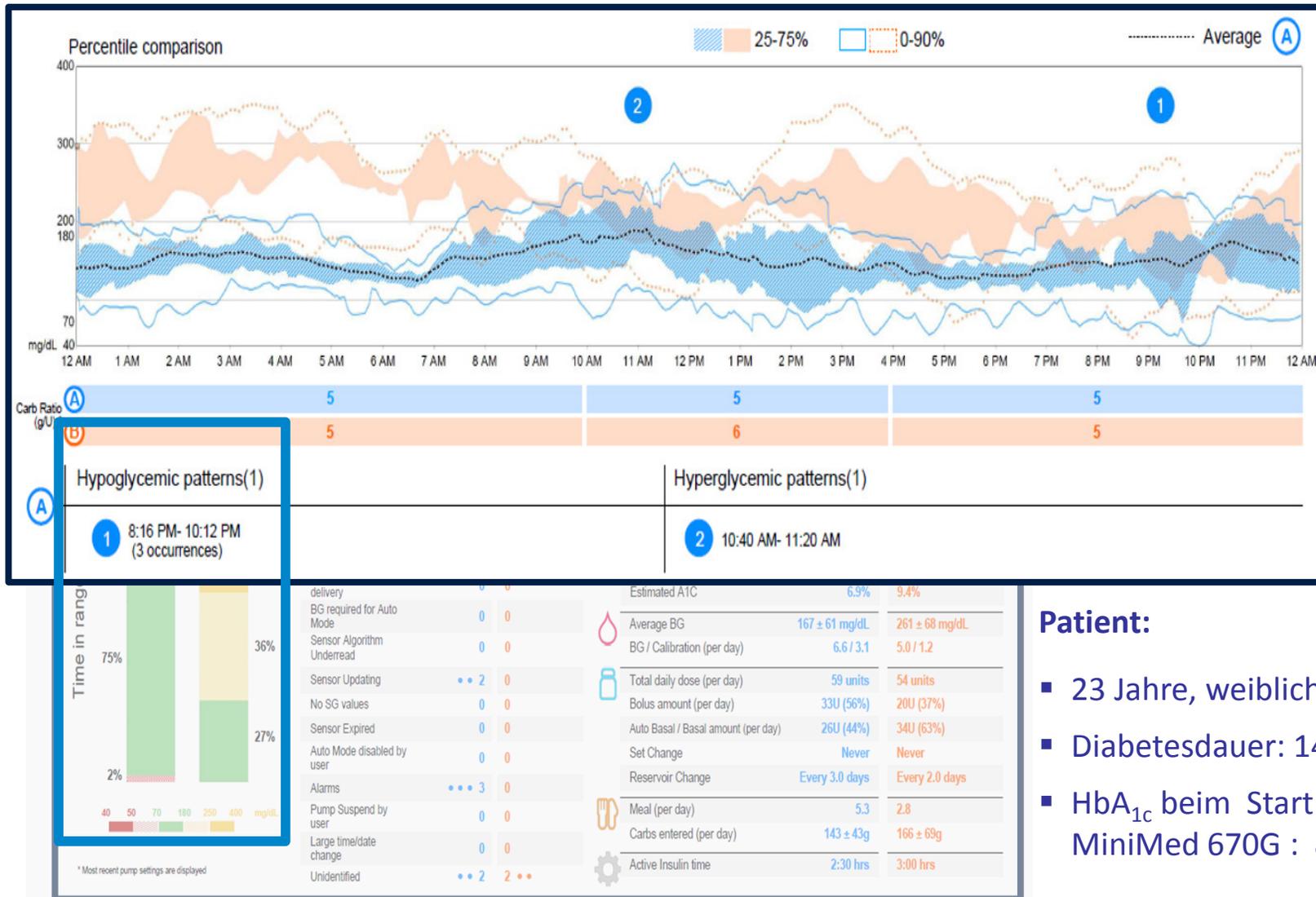
- verbessert sich die TIR der gesamten Diabetespopulation der USA (1,25 Mill. T1D, 23,1 Mill. T2D; das 3,6-fache von D) von 58%
 - **auf 70%** → Einsparung von mindestens 2 bis 4 Milliarden Dollar über zehn Jahre
 - **auf TiR 80%** → Einsparung von ca. 9,7 Milliarden Dollar über zehn Jahre

**EIN FALLBEISPIEL:
JUNGE FRAU MIT NICHT OPTIMALER
GLUKOSEEINSTELLUNG**



AUTO-MODUS VS. MANUELLER MODUS MIT DER MINIMED™670G

- Auslenkungen nach oben sind stark reduziert

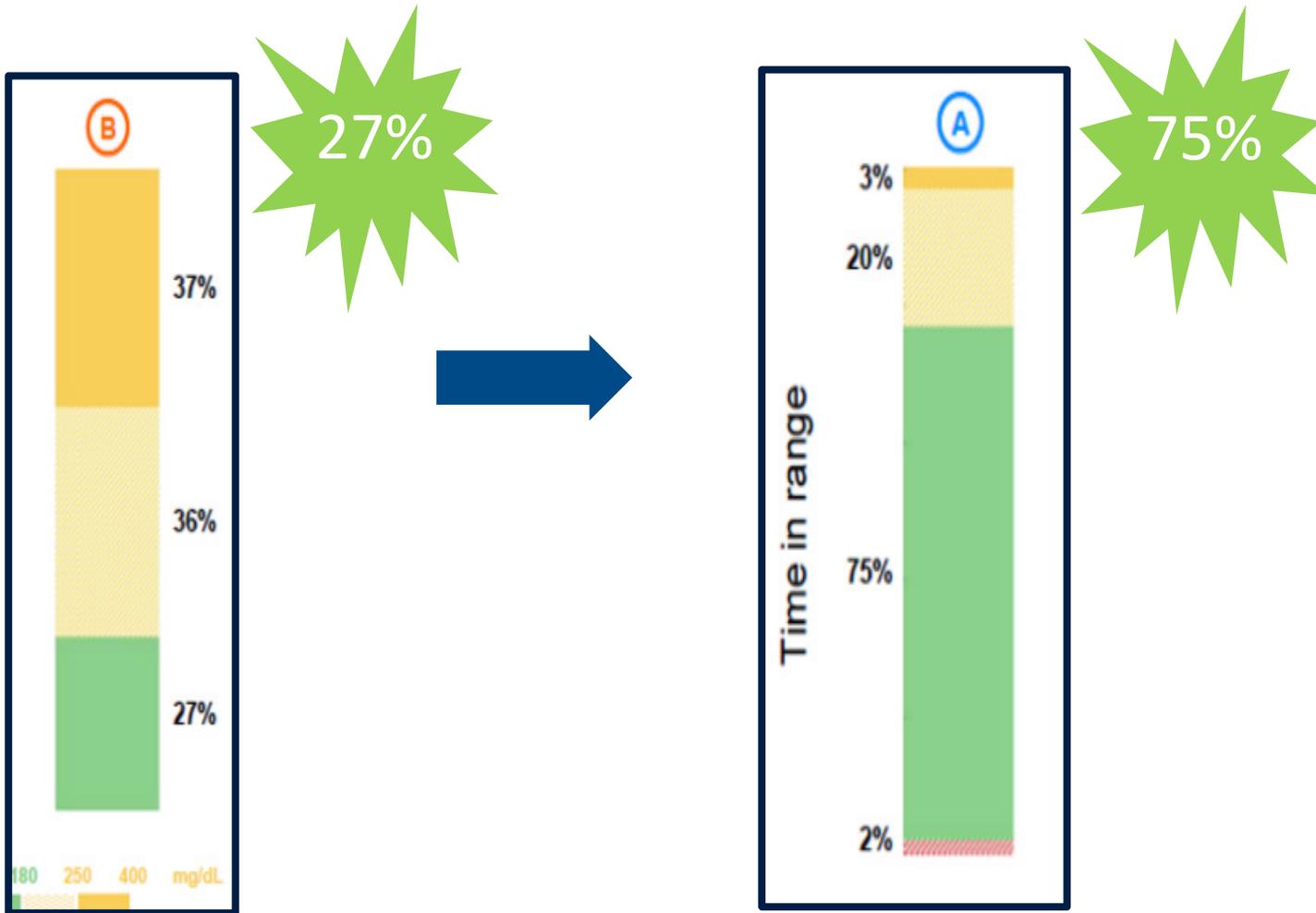


Patient:

- 23 Jahre, weiblich
- Diabetesdauer: 14 Jahre
- HbA_{1c} beim Start mit der MiniMed 670G : 8.8%

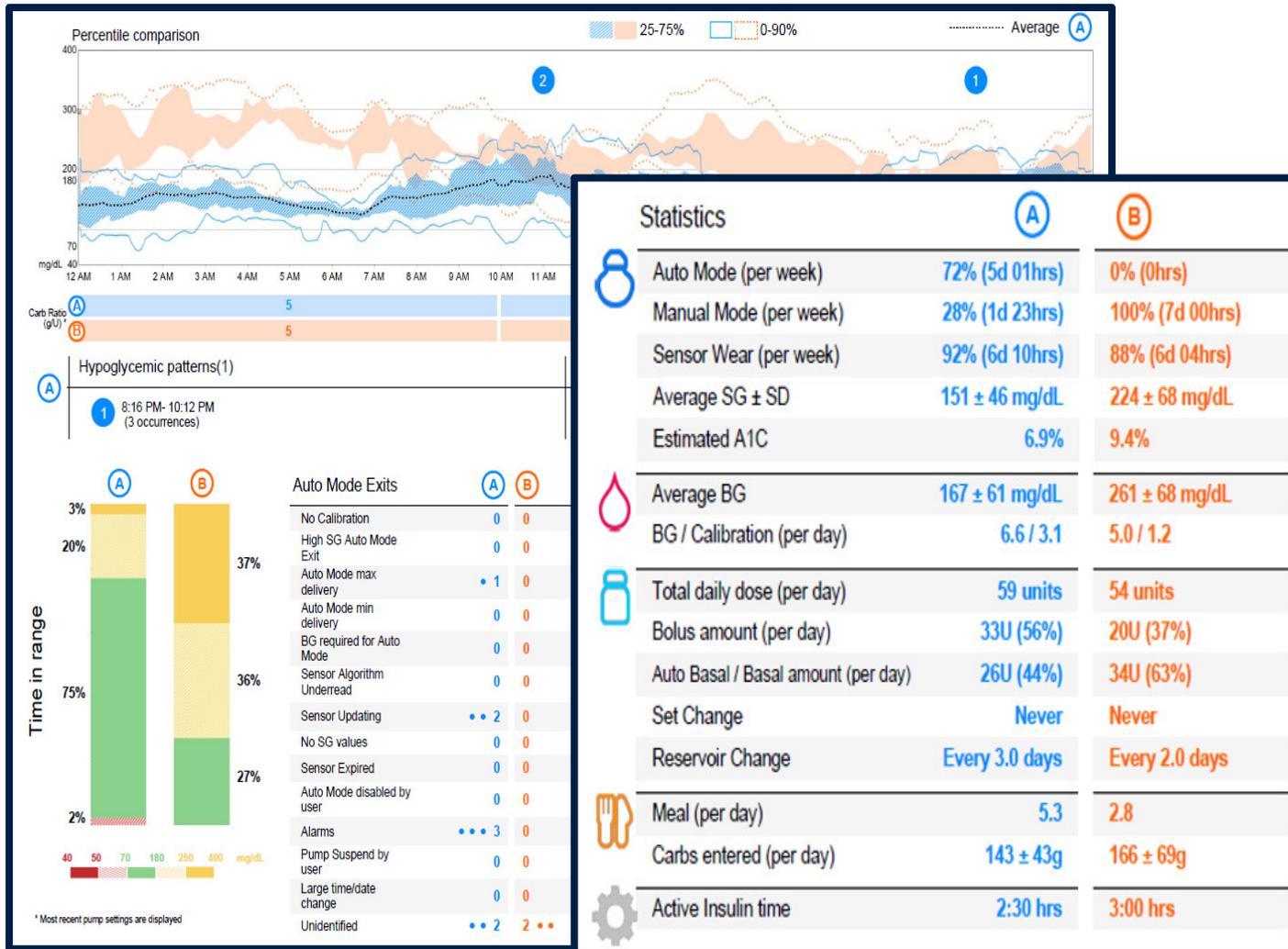
Auto-Modus vs. manueller Modus mit der MiniMed™670G

- Dramatische Erhöhung der “Time in Range” aufgrund Vermeidung hoher Glukosewerte

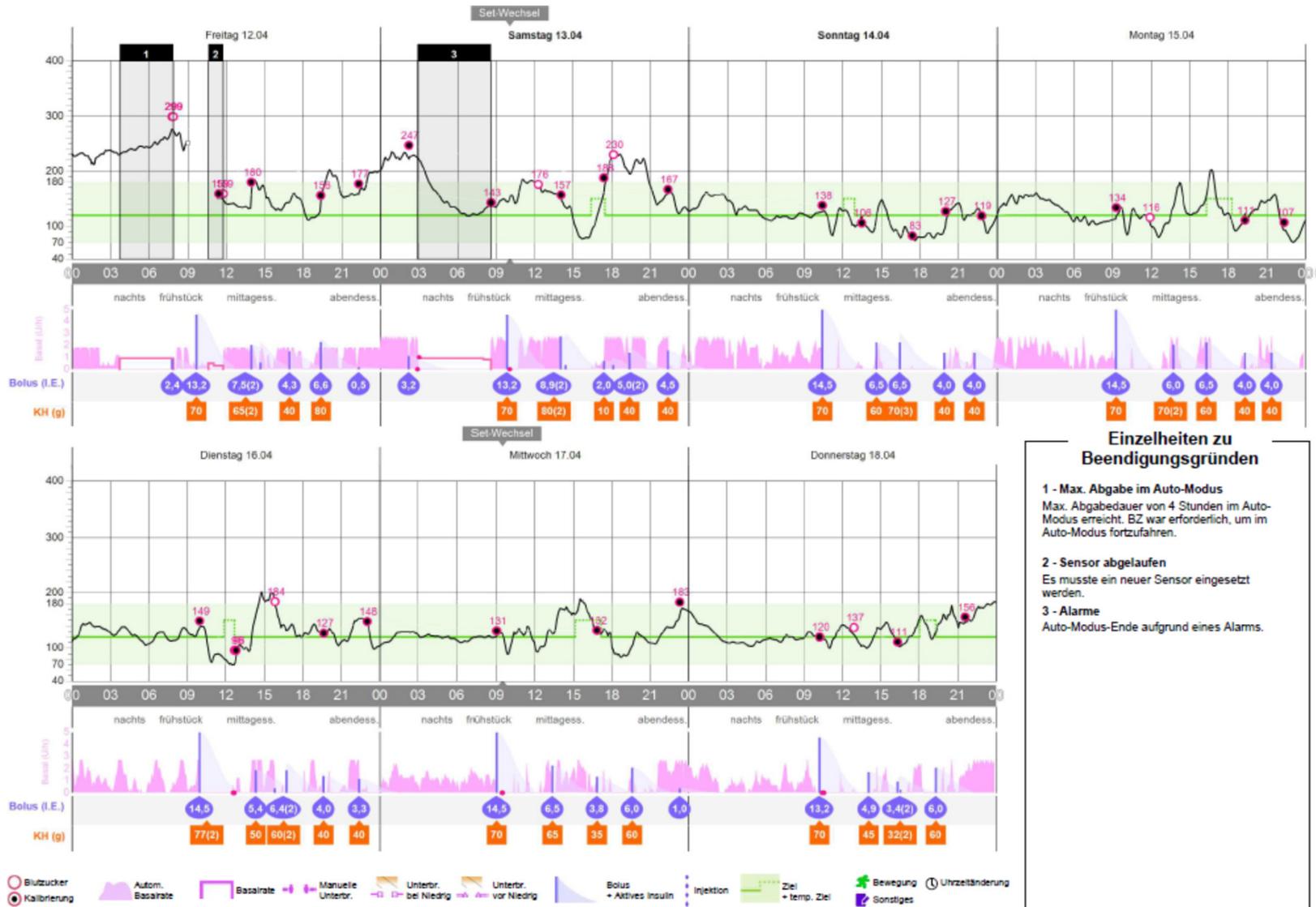


Auto-Modus vs. manueller Modus mit der MiniMed™670G

- Verbesserung der Glukosewerte



THERAPIEFORTSCHRITT MIT DER MINIMED™670G



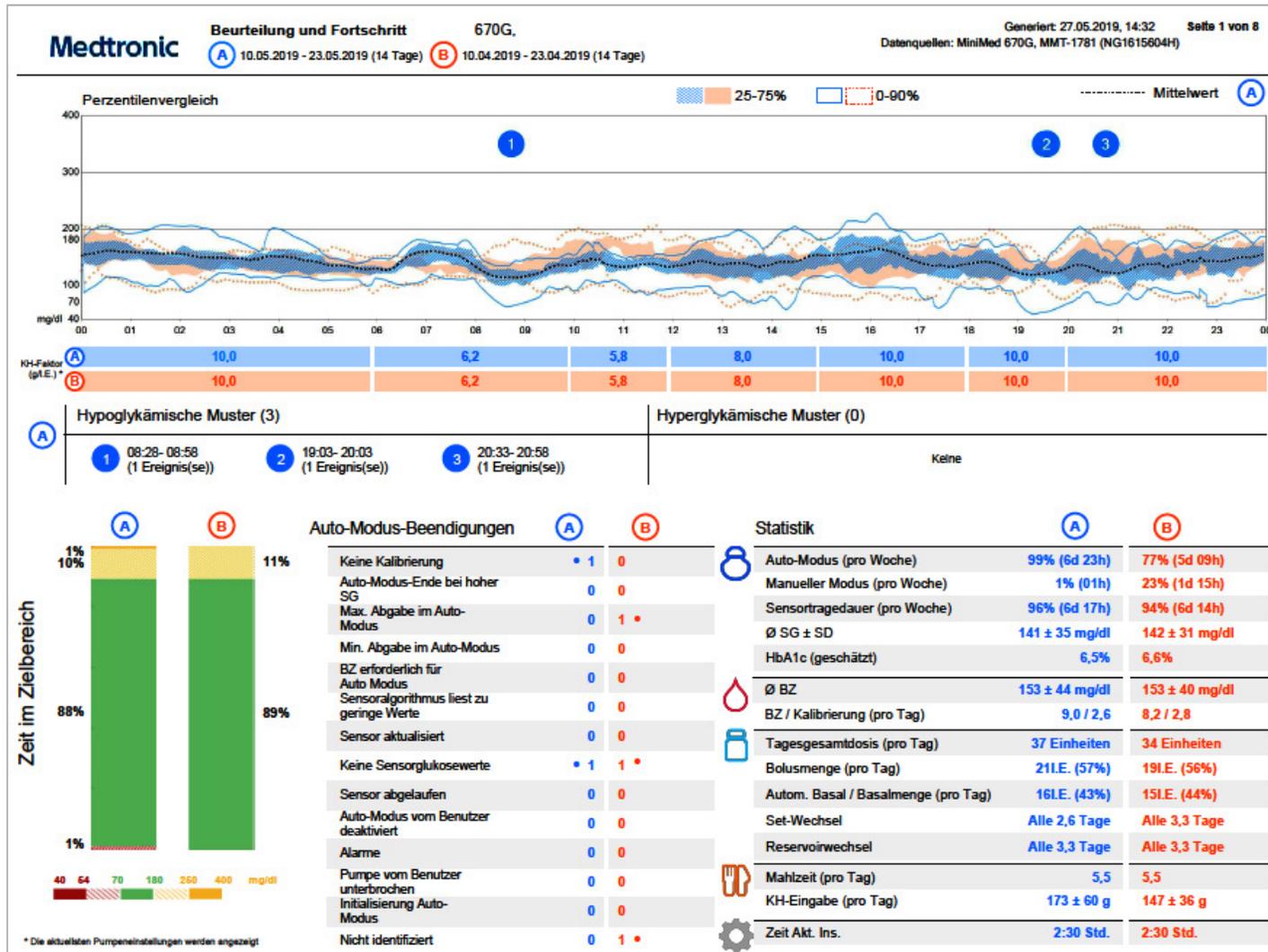
Einzelheiten zu Beendigungsgründen

1 - Max. Abgabe im Auto-Modus
 Max. Abgabedauer von 4 Stunden im Auto-Modus erreicht. BZ war erforderlich, um im Auto-Modus fortzufahren.

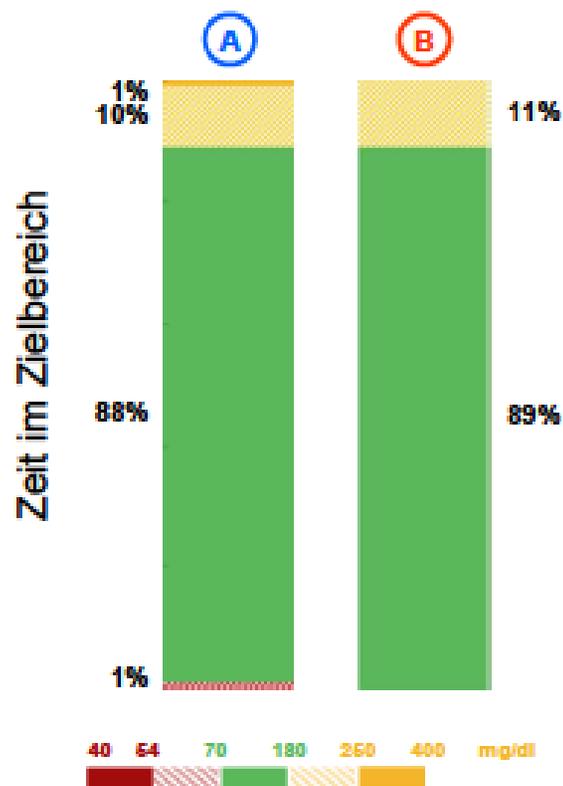
2 - Sensor abgelaufen
 Es musste ein neuer Sensor eingesetzt werden.

3 - Alarme
 Auto-Modus-Ende aufgrund eines Alarms.

THERAPIEFORTSCHRITT MIT DER MINIMEDTM670G

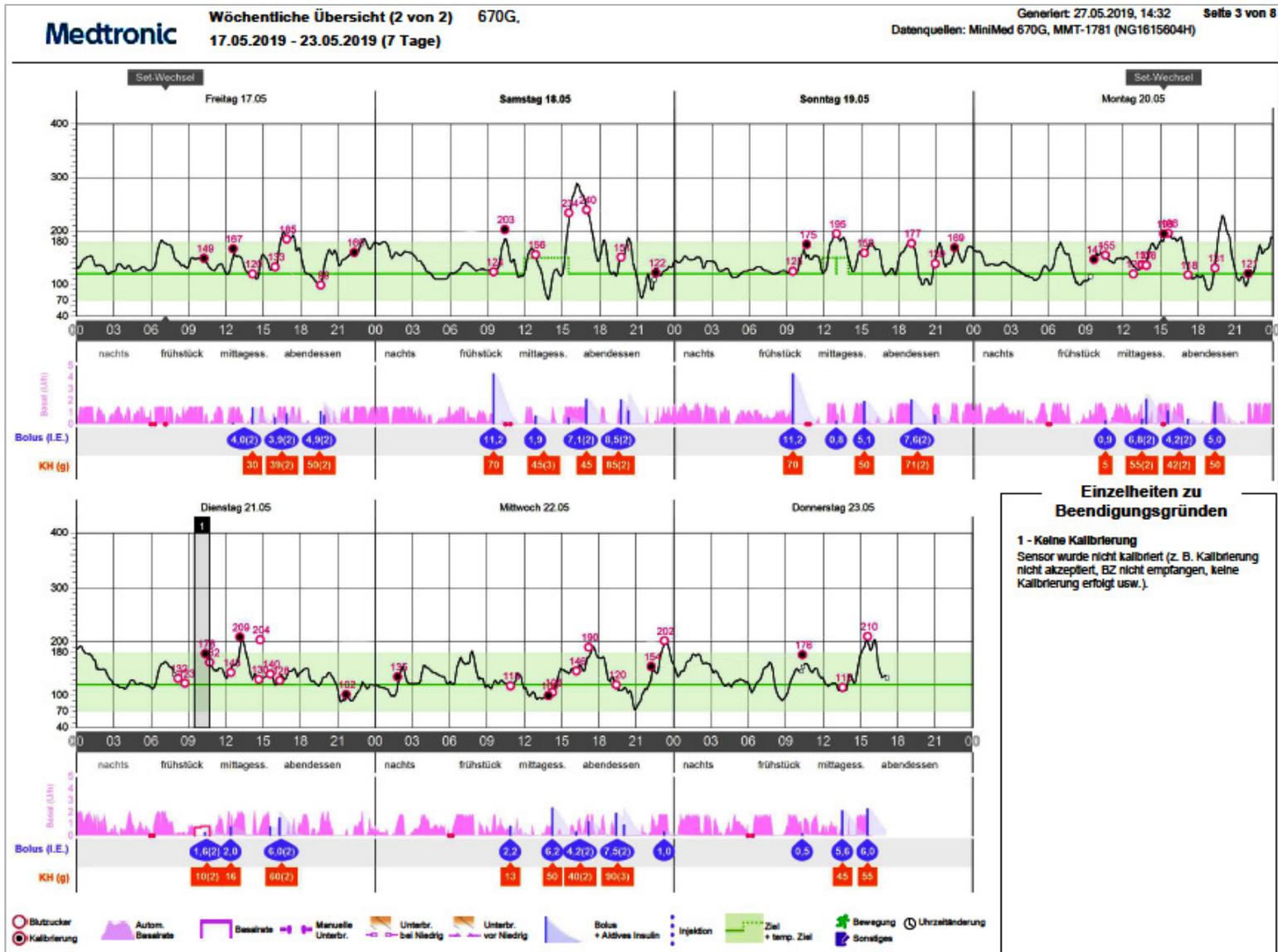


THERAPIEFORTSCHRITT MIT DER MINIMEDTM670G



Statistik	A	B
Auto-Modus (pro Woche)	99% (6d 23h)	77% (5d 09h)
Manueller Modus (pro Woche)	1% (01h)	23% (1d 15h)
Sensortragedauer (pro Woche)	96% (6d 17h)	94% (6d 14h)
Ø SG ± SD	141 ± 35 mg/dl	142 ± 31 mg/dl
HbA1c (geschätzt)	6,5%	6,6%
Ø BZ	153 ± 44 mg/dl	153 ± 40 mg/dl
BZ / Kalibrierung (pro Tag)	9,0 / 2,6	8,2 / 2,8
Tagesgesamtdosis (pro Tag)	37 Einheiten	34 Einheiten
Bolusmenge (pro Tag)	21E. (57%)	19E. (56%)
Autom. Basal / Basalmenge (pro Tag)	16E. (43%)	15E. (44%)
Set-Wechsel	Alle 2,6 Tage	Alle 3,3 Tage
Reservoirwechsel	Alle 3,3 Tage	Alle 3,3 Tage
Mahlzeit (pro Tag)	5,5	5,5
KH-Eingabe (pro Tag)	173 ± 60 g	147 ± 36 g
Zeit Akt. Ins.	2:30 Std.	2:30 Std.

THERAPIEFORTSCHRITT MIT DER MINIMEDTM670G



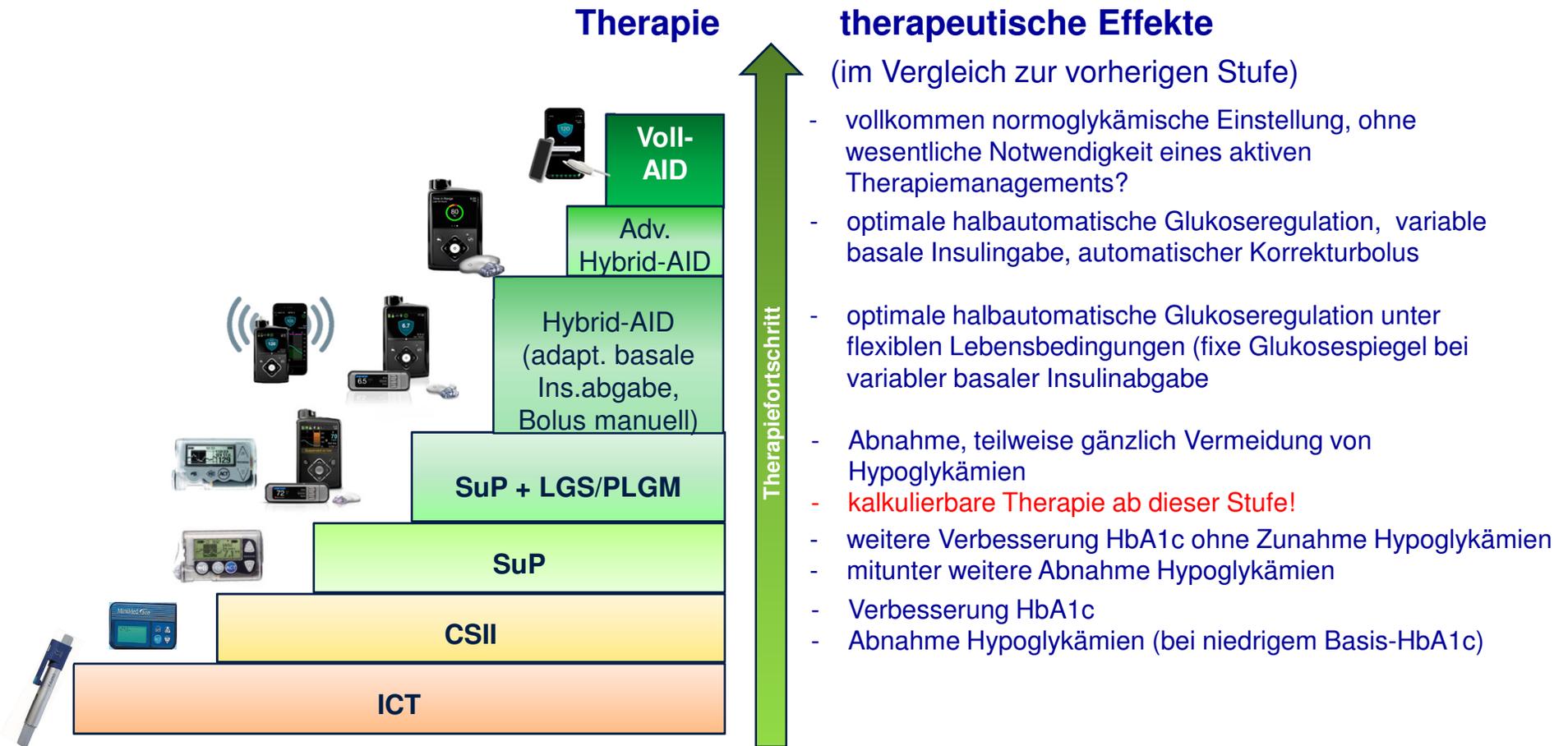
Was leistet der Algorithmus, wenn man es richtig anwendet?



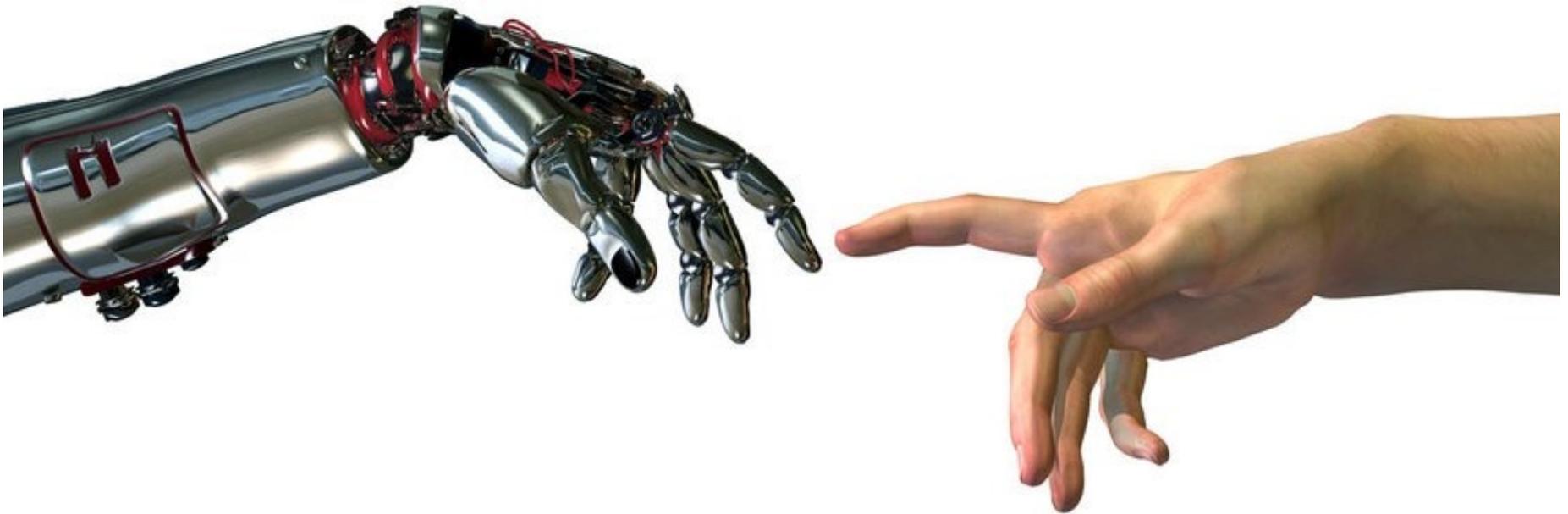
Ergebnisse aller Anwender:

- TiR: 83,5%
- TbR (<70 mg/dl): 1,35%
(19,4 min/Tag)
- ToR (>180 mg/dl): 14,36%

Mehr Algorithmen zur Evolution der Therapie bis zum vollkommenen AID-System: Schritt für Schritt



**Algorithmen zur Begrenzung des „Human-Faktors“:
ein Erfolgsweg zur Erreichung
nahe-normoglykämischer Werte**



Diabetologia. 1987 Feb;30(2):51-65.

On the way to the automated (blood) glucose regulation in diabetes: the dark past, the grey present and the rosy future. XII Congress of the International Diabetes Federation, Madrid, 22-28 September 1985.

Pfeiffer EF.

The future is now.....

Vielen Dank

