

IQWiG-Berichte – Nr. 289

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Abschlussbericht

Auftrag: D12-01
Version: 1.0
Stand: 25.03.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.11.2012

Interne Auftragsnummer:

D12-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang J dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Elisabeth Bandeira-Echtler, Universitätsklinikum Düsseldorf (Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group), Düsseldorf
- Karla, Bergerhoff, Universitätsklinikum Düsseldorf (Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group), Düsseldorf
- Peter Loeff, Diabeteszentrum, Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal, Köln
- Bernd Richter, Universitätsklinikum Düsseldorf (Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group), Düsseldorf

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Ulrike Paschen
- Stefan Sauerland
- Anke Schulz
- Guido Skipka
- Siw Waffenschmidt

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------------|
| Tabellenverzeichnis | viii |
| Abbildungsverzeichnis | xii |
| Abkürzungsverzeichnis | xiv |
| Kurzfassung | xv |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Ziel der Untersuchung | 4 |
| 3 Projektbearbeitung | 5 |
| 3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts | 5 |
| 3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf | 6 |
| 4 Methoden | 8 |
| 4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung | 8 |
| 4.1.1 Population..... | 8 |
| 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention | 8 |
| 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte | 8 |
| 4.1.4 Studientypen | 9 |
| 4.1.5 Studiendauer | 9 |
| 4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss | 10 |
| 4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen..... | 10 |
| 4.2 Informationsbeschaffung | 10 |
| 4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche | 10 |
| 4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien..... | 11 |
| 4.2.2.1 Systematische Übersichten | 11 |
| 4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister | 11 |
| 4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden | 11 |
| 4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen..... | 12 |
| 4.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen | 12 |
| 4.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen | 12 |
| 4.2.2.7 Informationen aus der Anhörung..... | 13 |
| 4.2.3 Selektion relevanter Studien..... | 13 |
| 4.3 Informationsbewertung | 14 |
| 4.4 Informationssynthese und -analyse | 15 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.4.1 | Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien | 16 |
| 4.4.2 | Meta-Analyse | 16 |
| 4.4.3 | Sensitivitätsanalyse | 17 |
| 4.4.4 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 17 |
| 4.5 | Änderungen der Methodik..... | 18 |
| 5 | Ergebnisse..... | 20 |
| 5.1 | Ergebnisse der Informationsbeschaffung..... | 20 |
| 5.1.1 | Bibliografische Literaturrecherche..... | 20 |
| 5.1.2 | Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien..... | 21 |
| 5.1.2.1 | Systematische Übersichten | 21 |
| 5.1.2.2 | Öffentlich zugängliche Studienregister | 22 |
| 5.1.2.3 | Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden | 23 |
| 5.1.2.4 | Durch den G-BA übermittelte Unterlagen..... | 24 |
| 5.1.2.5 | Unterlagen von Herstellerfirmen | 25 |
| 5.1.2.6 | Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen | 25 |
| 5.1.2.7 | Informationen aus der Anhörung..... | 26 |
| 5.1.3 | Resultierender Studienpool | 26 |
| 5.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien..... | 31 |
| 5.2.1 | Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 31 |
| 5.2.1.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 31 |
| 5.2.1.2 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene..... | 65 |
| 5.2.2 | Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 68 |
| 5.2.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 68 |
| 5.2.2.2 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene..... | 74 |
| 5.2.3 | Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 76 |
| 5.2.3.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 76 |
| 5.2.3.2 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene..... | 81 |
| 5.3 | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten..... | 81 |
| 5.3.1 | Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 81 |
| 5.3.1.1 | Mortalität und Folgekomplikationen | 81 |
| 5.3.1.2 | Hyperglykämische Stoffwechsellentgleisungen | 82 |
| 5.3.1.3 | Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts | 87 |
| 5.3.1.3.1 | Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) | 87 |
| 5.3.1.3.2 | Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien..... | 97 |
| 5.3.1.3.3 | Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung..... | 111 |
| 5.3.1.3.4 | Nicht schwere Hypoglykämien | 114 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 5.3.1.3.5 | Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung..... | 115 |
| 5.3.1.4 | Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie..... | 115 |
| 5.3.1.5 | Sonstige unerwünschte Ereignisse..... | 115 |
| 5.3.1.6 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität..... | 124 |
| 5.3.1.7 | Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand | 151 |
| 5.3.1.8 | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind..... | 151 |
| 5.3.1.9 | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind | 151 |
| 5.3.2 | Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 154 |
| 5.3.2.1 | Mortalität und Folgekomplikationen | 154 |
| 5.3.2.2 | Hyperglykämische Stoffwechsellentgleisungen | 155 |
| 5.3.2.3 | Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts | 155 |
| 5.3.2.3.1 | Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) | 155 |
| 5.3.2.3.2 | Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien..... | 159 |
| 5.3.2.3.3 | Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung..... | 162 |
| 5.3.2.3.4 | Nicht schwere Hypoglykämien | 162 |
| 5.3.2.3.5 | Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung..... | 162 |
| 5.3.2.4 | Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie..... | 163 |
| 5.3.2.5 | Sonstige unerwünschte Ereignisse..... | 163 |
| 5.3.2.6 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität..... | 163 |
| 5.3.2.7 | Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand | 163 |
| 5.3.2.8 | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind..... | 163 |
| 5.3.2.9 | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind | 163 |
| 5.3.3 | Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 165 |
| 5.3.3.1 | Mortalität und Folgekomplikationen | 165 |
| 5.3.3.2 | Hyperglykämische Stoffwechsellentgleisungen | 165 |
| 5.3.3.3 | Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts | 165 |
| 5.3.3.3.1 | Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) | 166 |
| 5.3.3.3.2 | Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien..... | 168 |
| 5.3.3.3.3 | Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung..... | 173 |
| 5.3.3.4 | Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie..... | 174 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5.3.3.5 | Sonstige unerwünschte Ereignisse..... | 174 |
| 5.3.3.6 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität..... | 174 |
| 5.3.3.7 | Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand | 178 |
| 5.3.3.8 | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind..... | 178 |
| 5.3.3.9 | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind | 178 |
| 5.3.4 | Zusammenfassung der Beleglage | 178 |
| 6 | Diskussion..... | 182 |
| 6.1 | Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien..... | 182 |
| 6.2 | Ergebnisse der Nutzenbewertung..... | 182 |
| 6.3 | Vergleich mit den Ergebnissen anderer systematischer Übersichten zur rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus..... | 189 |
| 6.4 | Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus .. | 190 |
| 6.5 | Würdigung der Anhörung zum Vorbericht | 191 |
| 6.5.1 | Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung..... | 191 |
| 6.5.2 | Verzerrungspotenzial..... | 192 |
| 6.5.3 | Ergebnisse | 194 |
| 6.5.4 | Diskussion | 200 |
| 6.5.5 | Allgemeine Aspekte | 201 |
| 7 | Fazit..... | 204 |
| 8 | Liste der eingeschlossenen Studien | 206 |
| 9 | Literatur | 212 |
| | Anhang A – Suchstrategien | 228 |
| | Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen..... | 233 |
| | Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten | 295 |
| | Anhang D – Liste der ausgeschlossenen G-BA-Referenzen mit Ausschlussgründen | 297 |
| | Anhang E – Lebensqualitätsinstrumente..... | 300 |
| E.1 | Generische Instrumente..... | 300 |
| E.2 | Diabetesspezifische Instrumente..... | 305 |
| | Anhang F – Ergänzend dargestellte Ergebnisse..... | 308 |
| F.1 | HbA1c-Mittelwertdifferenzen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 308 |
| F.2 | Abbildungen zur Subgruppenanalyse Intensität der rtCGM-Nutzung hinsichtlich der HFS-Ergebnisse | 311 |
| F.3 | Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM: Auswertung der letzten 3 Monate der 6-monatigen Studie Ly 2013 | 312 |

| | |
|---|------------|
| Anhang G – Ergänzend dargestellte Endpunkte..... | 314 |
| G.1 – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM | 314 |
| G.2 – Vergleich von Varianten der rtCGM + BGSM | 321 |
| G.3 – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM | 321 |
| Anhang H – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen bei Herstellern..... | 322 |
| Anhang I – Zusammenfassende Dokumentation der Autorenanfragen | 323 |
| Anhang J – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen..... | 327 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss..... | 10 |
| Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studien..... | 22 |
| Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz ^a | 23 |
| Tabelle 4: Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen der FDA zu rtCGM-Geräten..... | 24 |
| Tabelle 5: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Abbott..... | 25 |
| Tabelle 6: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Medtronic | 25 |
| Tabelle 7: Dokumentation der Übermittlung von Studienberichten und -protokollen von Studienautoren..... | 26 |
| Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung..... | 29 |
| Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 35 |
| Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten..... | 40 |
| Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich..... | 47 |
| Tabelle 12: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich der 3- armigen Studie..... | 60 |
| Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation..... | 61 |
| Tabelle 14: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene | 66 |
| Tabelle 15: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 70 |
| Tabelle 16: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten..... | 71 |
| Tabelle 17: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich..... | 72 |
| Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation..... | 73 |
| Tabelle 19: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene | 75 |
| Tabelle 20: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM | 77 |
| Tabelle 21: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten..... | 78 |
| Tabelle 22: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich..... | 79 |
| Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation..... | 80 |
| Tabelle 24: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene | 81 |
| Tabelle 25: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM | 83 |
| Tabelle 26: Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 84 |
| Tabelle 27: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Ketoazidose – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 86 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 28: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 89 |
| Tabelle 29: Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 90 |
| Tabelle 30: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 94 |
| Tabelle 31: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 98 |
| Tabelle 32: Definitionen der Ereignisse schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 99 |
| Tabelle 33: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatten – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 102 |
| Tabelle 34: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 103 |
| Tabelle 35: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatten – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 106 |
| Tabelle 36: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämie – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 110 |
| Tabelle 37: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 112 |
| Tabelle 38: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 113 |
| Tabelle 39: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 116 |
| Tabelle 40: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Hautreaktionen, die als unerwünschtes Ereignis (UE) erfasst wurden – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 117 |
| Tabelle 41: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 118 |
| Tabelle 42: Ergebnisse zu Hautreaktionen, die als UE berichtet wurden – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 121 |
| Tabelle 43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 123 |
| Tabelle 44: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 126 |
| Tabelle 45: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 129 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 46: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – generische Instrumente..... | 131 |
| Tabelle 47: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – diabetesspezifische Instrumente..... | 135 |
| Tabelle 48: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) von Markowitz 2012 ^a – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 139 |
| Tabelle 49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Ergebnisse, die mit den Lebensqualitätsinstrumenten SF-36/SF-12, STAI, PedsQL, HFS, PAID und BGMCO erhoben wurden – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 148 |
| Tabelle 50: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 152 |
| Tabelle 51: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich intermittierende rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 153 |
| Tabelle 52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich intermittierende rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 154 |
| Tabelle 53: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 156 |
| Tabelle 54: Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,5 % – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 157 |
| Tabelle 55: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 158 |
| Tabelle 56: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 160 |
| Tabelle 57: Definitionen des Ereignisses schwere Hypoglykämie – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 160 |
| Tabelle 58: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 161 |
| Tabelle 59: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Häufigkeit von Kaiserschnitten in der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 164 |
| Tabelle 60: Ergebnisse zur Häufigkeit von Kaiserschnitten in der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 164 |
| Tabelle 61: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 166 |
| Tabelle 62: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 167 |
| Tabelle 63: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 169 |
| Tabelle 64: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 169 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 65: Definitionen der Ereignisse schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 170 |
| Tabelle 66: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien ^a – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 171 |
| Tabelle 67: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien ^a – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 172 |
| Tabelle 68: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 173 |
| Tabelle 69: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 173 |
| Tabelle 70: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 175 |
| Tabelle 71: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (visuelle Analogskala des EQ-5D ^a) – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 176 |
| Tabelle 72: Ergebnisse zur diabetesspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HFS ^a) – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 177 |
| Tabelle 73: Landkarte der Beleglage für die 3 Vergleiche bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus in Bezug auf die vorab festgelegten patientenrelevanten Endpunkte..... | 179 |
| Tabelle 74: Studien mit Einschlussforderung (alphabetisch sortiert)..... | 192 |
| Tabelle 75: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 308 |
| Tabelle 76: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien ^a für die letzten 3 Monate der 6-monatigen Studie Ly 2013 – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM..... | 312 |
| Tabelle 77: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 314 |
| Tabelle 78: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 316 |
| Tabelle 79: Ergebnisse zur Häufigkeit der BGSM – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 319 |
| Tabelle 80: Übersicht über die Herstelleranfragen..... | 322 |
| Tabelle 81: Übersicht über die Autorenanfragen..... | 323 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings | 21 |
| Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein); eine 3-armige Studie wurde für 2 verschiedene Vergleiche herangezogen: den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM und den Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM..... | 27 |
| Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Ketoazidose; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio)..... | 85 |
| Abbildung 4: Forest Plot mit Prädiktionsintervall für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert < 7 % aufwiesen; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio)..... | 93 |
| Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert < 7 % aufwiesen; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio); Subgruppen nach dem Anteil der Kinder (< 18 Jahre)..... | 95 |
| Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert < 7 % aufwiesen; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio), ausschließlich Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial; Subgruppen nach dem Anteil der Kinder (< 18 Jahre)..... | 96 |
| Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio)..... | 107 |
| Abbildung 8: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatte; rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 108 |
| Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatte; rtCGM plus BGSM versus BGSM; ausschließlich Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial | 109 |
| Abbildung 10: Forest Plot mit Prädiktionsintervall für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; rtCGM plus BGSM versus BGSM | 119 |
| Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; rtCGM plus BGSM versus BGSM; ausschließlich Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial | 120 |
| Abbildung 12: Meta-Analyse für die Physical Component Summary (PCS) des SF-36 bzw. SF-12; rtCGM plus BGSM versus BGSM. | 141 |
| Abbildung 13: Meta-Analyse für die Mental Component Summary (MCS) des SF-36 bzw. SF-12; rtCGM plus BGSM versus BGSM. | 142 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 14: Meta-Analyse für den Psychosocial Health Summary Score des krankheitsübergreifenden PedsQL-Moduls; rtCGM plus BGSM versus BGSM; eigene Berechnung des Effektschätzers und Konfidenzintervalls für die Studie JDRF 2010 aus extrahierten Mittelwerten, Standardabweichungen und Probandenzahlen der beiden Gruppen (Effektmaß: Differenz der Mittelwerte) | 143 |
| Abbildung 15: Meta-Analyse der State-Anxiety-Subskala des STAI; rtCGM plus BGSM versus BGSM | 144 |
| Abbildung 16: Meta-Analyse der Trait-Anxiety-Subskala des STAI; rtCGM plus BGSM versus BGSM | 144 |
| Abbildung 17: Meta-Analyse der Behavior-Subskala des HFS; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM | 145 |
| Abbildung 18: Meta-Analyse der Worry-Subskala des HFS; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM | 146 |
| Abbildung 19: Meta-Analyse der PAID; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM..... | 146 |
| Abbildung 20: Meta-Analyse des BGMCQ; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM. | 147 |
| Abbildung 21: Meta-Analyse des PAID-Instruments; rtCGM plus BGSM versus BGSM; Subgruppen nach Alter | 149 |
| Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt HbA1c beim Vergleich einer konstanten rtCGM mit einer intermittierenden rtCGM (Effektmaß: Differenz der Mittelwerte) | 159 |
| Abbildung 23: Meta-Analyse der Behavior-Subskala des HFS; rtCGM plus BGSM versus BGSM; Subgruppen nach der Intensität der rtCGM-Nutzung | 311 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ADA | American Diabetes Association |
| BGSM | Blutglukoseselbstmessung |
| BGMCQ | Blood Glucose Monitoring Communication Questionnaire |
| CGM | continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung) |
| CSII | continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe) |
| CSZ | Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium |
| CT | konventionelle Insulintherapie |
| DDG | Deutsche Diabetes Gesellschaft |
| DFCS | Diabetes Family Conflict Scale |
| DQOL | Diabetes Quality of Life |
| DTSQs | Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (status version) |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HbA1c | Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1 |
| HFS | Hypoglycemia Fear Survey |
| ICT | intensivierte konventionelle Insulintherapie |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | intention to treat |
| JDRF | Juvenile Diabetes Research Foundation |
| LGS | low glucose suspend |
| LOCF | last observation carried forward |
| MCS | Mental Component Summary des SF-36 bzw. SF-12 |
| MID | minimal important difference |
| OR | Odds Ratio |
| PAID | Problem Areas In Diabetes |
| PCS | Physical Component Summary des SF-36 bzw. SF-12 |
| RCT | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| rtCGM | real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 23.11.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten zur Therapiesteuerung bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) im Vergleich zu anderen Messverfahren (z. B. Blutglukoseselbstmessung (BGS), retrospektive CGM) sowie zu Varianten der rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen, die die rtCGM im Hinblick auf

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- ketoazidotisches bzw. hyperosmolares Koma
- gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Werts²
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- sonstige unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)

untersuchten.

² Die beiden Zielgrößen Hypoglykämien und HbA1c-Wert können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie in direktem Zusammenhang stehen. Der HbA1c-Wert wird dabei zur Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien herangezogen. Ausschließlich beim Diabetes mellitus Typ 1 wird der HbA1c-Wert zusätzlich als Surrogatendpunkt für das Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen akzeptiert. Eine Interpretation des HbA1c-Werts beim Diabetes mellitus Typ 1 ist sinnvoll unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien.

Für Kinder und Jugendliche wurden zusätzlich folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- körperliche Entwicklungsstörungen
- psychosoziale Entwicklungsstörungen

Bei Schwangeren wurden zusätzlich folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Art der Geburt (z. B. operative Entbindung)
- unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau während der Schwangerschaft (z. B. Präeklampsie / Eklampsie) und unter der Geburt (z. B. Dammriss Grad 3 / 4, postpartale Blutungen)
- Anteil der Fehlgeburten
- perinatale und neonatale Mortalität und Morbidität des Kindes (z. B. Verletzungen des Brachialplexus)

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die letzte Suche fand am 13.08.2014 statt.

Darüber hinaus wurden öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen, vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurden Hersteller von Real-Time-Messgeräten zur kontinuierlichen interstitiellen CGM (Abbott, Dexcom, Medtronic) bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien und Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Recherche der öffentlich zugänglichen Studienregister, der vom G-BA übermittelten Unterlagen und potenziell relevanten Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien aus den übrigen Suchquellen wurde von einem Reviewer durchgeführt und von einem zweiten überprüft.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnis-sicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und

jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 15 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Die Studien wurden zu 3 verschiedenen Vergleichen durchgeführt:

- Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM, n = 13
- Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM, n = 2
In beiden Studien wurde die rtCGM, die während der gesamten Studiendauer durchgängig verwendet werden sollte, mit einer rtCGM verglichen, welche intermittierend verwendet werden sollte.
- Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM, n = 1
In dieser Studie wurde die Therapie mit einem Kombinationsgerät, in dem die rtCGM über die Low-glucose-suspend(LGS)-Funktion mit der Insulinpumpe verbunden ist (sensorgestützte Insulinpumpentherapie mit LGS-Funktion), mit der Insulinpumpentherapie verglichen.

Eine 3-armige Studie wurde für 2 verschiedene Vergleiche herangezogen: den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM und den Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM.

Von den 15 relevanten Studien waren 3 von Herstellern initiiert. Zu diesen sowie einer weiteren, nicht herstellerinitiierten Studie wurden unpublizierte Studienberichte von den Herstellern bereitgestellt, die bei der Bewertung berücksichtigt wurden. Zusätzlich wurde der unpublizierte Studienbericht einer weiteren, nicht herstellerinitiierten Studie berücksichtigt, der von den Studienautoren bereitgestellt wurde.

13 der 15 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden in einem unverblindeten Parallelgruppendesign durchgeführt, 2 Studien wurden in einem unverblindeten Cross-over-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in diese Studien 1952 Patienten eingeschlossen. In allen Studien wendeten die Patienten eine intensivierete Insulintherapie an; es wurden keine Studien identifiziert, in denen Patienten eine konventionelle Insulintherapie durchführten. Die Studien hatten eine Dauer von 6 bis 12 Monaten.

Fast alle Studien schlossen ausschließlich Patienten und nicht schwangere Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 ein. Nur 1 Studie schloss ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein. Die Ergebnisse dieser Studie wurden sämtlich als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]). Nur 2 Studien schlossen ausschließlich schwangere Diabetikerinnen ein. In einer dieser beiden

Studien waren auch Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, allerdings überwog der Anteil der Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 (ca. 80 %). In dieser Studie wurden nur für patientenrelevante Endpunkte, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind, separate Ergebnisse für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 berichtet. Es wurden keine Studien zu Patientinnen mit Gestationsdiabetes identifiziert.

Die vorliegende Bewertung erlaubt somit Aussagen zum Nutzen beziehungsweise Schaden der rtCGM plus BGSM sowie der rtCGM plus LGS-Funktion plus BGSM jeweils im Vergleich zur BGSM hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte fast ausschließlich für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Nur für patientenrelevante Endpunkte, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind, sind Aussagen nicht nur für Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1, sondern auch für Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 möglich. Letzteres gilt allerdings nur für den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM. Für Patientinnen mit Gestationsdiabetes können mangels fehlender Daten keinerlei Aussagen getroffen werden.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte fanden sich ausschließlich für den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM, jedoch nicht für den Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM sowie den Vergleich rtCGM plus LGS-Funktion plus BGSM versus BGSM.

Beim Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM fanden sich statistisch signifikante Unterschiede ausschließlich hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung schwerer beziehungsweise schwerwiegender Hypoglykämien und des HbA1c-Werts, von Hautreaktionen, die als unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, sowie einzelner Instrumente oder Subskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die gemeinsame Betrachtung der Hypoglykämien und des HbA1c-Werts wurde einmal für den Endpunkt schwere Hypoglykämien und zum anderen für den Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien vorgenommen. Bei gemeinsamer Betrachtung der schweren beziehungsweise schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts erwies sich das Subgruppenmerkmal Alter als Effektmodifikator. Bei gemeinsamer Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts ergab sich für die Subgruppe der Erwachsenen (> 18 Jahre) ein Beleg für einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM, während sich für die Subgruppe der Kinder ein Hinweis auf einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ergab. Diese Bewertung beruhte darauf, dass in der Gruppe mit rtCGM zu Studieneende jeweils ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine gute Blutzuckereinstellung (HbA1c-Wert < 7 %) aufwies und sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Gruppe mit rtCGM ergab.

Dagegen ergab sich bei gemeinsamer Betrachtung der schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts für die Subgruppe der Erwachsenen (> 18 Jahre) ein Hinweis auf einen

Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM, während sich für die Subgruppe der Kinder ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ergab. Dieser Unterschied in der Bewertung beruhte darauf, dass hinsichtlich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Effekt gefunden wurde und zudem die Datenlage als unzureichend eingeschätzt wurde. Die Datenlage wurde als unzureichend eingeschätzt, da zum einen das Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio einen Effekt von sowohl 0,5 als auch 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist und zum anderen von einem relevanten Teil der Patienten keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen.

Verwertbare Ergebnisse zu Hautreaktionen wurden in 1 Studie berichtet. In dieser Studie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Gruppe mit rtCGM. Somit ergab sich für die Hautreaktionen ein Anhaltspunkt für einen Nachteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM.

Für die übrigen Endpunkte ergab sich kein Beleg für Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren oder keine Daten vorlagen.

Fazit

Die folgenden Aussagen gelten für einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten ausschließlich für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 – mit Ausnahme der mit einem Sternchen (*) gekennzeichneten Endpunkte beim Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM, welche zusätzlich für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gelten.

rtCGM plus BGSM versus BGSM

Für die rtCGM plus BGSM im Vergleich zur BGSM ergab sich

- ein Beleg für einen Nutzen bei Erwachsenen (> 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert auf einem Anhaltspunkt für Überlegenheit bezüglich der schweren Hypoglykämien und einem Beleg für Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),
- ein Hinweis auf einen Nutzen bei Kindern (< 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert auf einem Anhaltspunkt für Überlegenheit bezüglich der schweren Hypoglykämien und einem Hinweis auf Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),
- ein Hinweis auf einen Nutzen bei Erwachsenen (> 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert darauf, dass bezüglich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein Anhaltspunkt für Überlegenheit bei gleichzeitig unsicherer Datenlage vorliegt, sowie einem Beleg für Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),

- ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei Kindern (< 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert darauf, dass bezüglich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein Anhaltspunkt für Überlegenheit bei gleichzeitig unsicherer Datenlage vorliegt, sowie einem Hinweis auf Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),
- ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei Erwachsenen und Kindern hinsichtlich Hautreaktionen,
- kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte entweder aufgrund statistisch nicht signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (ketoazidotische und hyperosmolare Komata, diabetische Ketoazidosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie [bei Schwangeren] Art der Geburt*, unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau während der Schwangerschaft*, Anteil der Fehlgeburten* sowie perinatale und neonatale Mortalität des Kindes*) oder aufgrund fehlender Daten.

Es ist kritisch anzumerken, dass unerwünschte Ereignisse von keiner der 13 Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM vollständig berichtet wurden. Insbesondere fehlten verwertbare Ergebnisse von 8 der 13 Studien zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie von allen Studien zu unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbrüchen führten.

Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

Beim Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden durch eine der beiden Behandlungsoptionen für alle Endpunkte entweder aufgrund statistisch nicht signifikanter Unterschiede (ketoazidotische und hyperosmolare Komata, diabetische Ketoazidosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien und des HbA1c-Werts sowie [bei Schwangeren] Art der Geburt) oder aufgrund fehlender Daten.

Problematisch ist, dass beide Studien zu diesem Vergleich keine verwertbaren Ergebnisse dazu lieferten, bei wie vielen Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat oder ein unerwünschtes Ereignis zum Therapieabbruch führte.

rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

Für die rtCGM plus LGS plus BGSM im Vergleich zur BGSM ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für alle Endpunkte entweder aufgrund statistisch nicht signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (ketoazidotische und hyperosmolare Komata, diabetische Ketoazidosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien und des HbA1c-Werts sowie gemeinsame Betrachtung schwerwiegender Hypoglykämien und des HbA1c-Werts) oder aufgrund fehlender Daten.

Schlagwörter: Blutglukoseselbstkontrolle, Diabetes mellitus – Typ 1, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Blood Glucose Self-Monitoring, Diabetes Mellitus – Type 1, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, Systematic Review

1 Hintergrund

Unter dem Begriff Diabetes mellitus fasst man verschiedene Stoffwechselstörungen zusammen, die durch eine chronische Hyperglykämie gekennzeichnet sind. Ursächlich ist eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder eine Kombination aus beidem.

Die meisten Diabetiker haben Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 [1]. Andere Diabetesformen, wie zum Beispiel der Gestationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes), treten eher selten auf [1]. Der vorliegende Bericht beschränkt sich ausschließlich auf Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin behandelt werden.

Bei Typ-1-Diabetikern sind die insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas (Bauchspeicheldrüse) zerstört, sodass ein absoluter Insulinmangel vorliegt. Daher müssen alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Insulin behandelt werden. Bei Typ-2-Diabetikern dagegen ist primär die Insulinwirkung beeinträchtigt, die zu Krankheitsbeginn durch eine erhöhte Insulinproduktion des Pankreas kompensiert werden kann. Diese Patienten werden zunächst nichtmedikamentös, das heißt mit einer Ernährungs- und Bewegungstherapie, behandelt [2]. Patienten, bei denen die vereinbarten Therapieziele mit der nichtmedikamentösen Therapie nicht erreicht werden können, werden im Weiteren zusätzlich oder ausschließlich medikamentös, zum Beispiel mit oralen Antidiabetika, behandelt [3]. Bei einem Teil der Typ-2-Diabetiker ist nicht nur die Insulinwirkung, sondern auch die Insulinsekretion beeinträchtigt, sodass auch diese Patienten eventuell Insulin benötigen [4].

Die Insulintherapie verfolgt hauptsächlich folgende Ziele: schwere Stoffwechsellentgleisungen zu vermeiden (z. B. ketoazidotisches Koma), das Risiko von Folgekomplikationen zu verringern (z. B. Erblindung, Nierenschäden, diabetisches Fußsyndrom) und die durch den Diabetes eingeschränkte Lebensqualität zu verbessern [5,6]. Man unterscheidet prinzipiell 2 Therapiestrategien: die konventionelle (CT) und die intensivierete Insulintherapie.

Bei der CT spritzen sich die Patienten meist 2-mal täglich zu bestimmten Zeiten feste Insulinmengen. Die Patienten sollten den Zeitpunkt und die Größe ihrer Mahlzeiten (gemessen über die darin enthaltene Kohlenhydratmenge) der Insulindosis anpassen.

Bei der intensivierten Insulintherapie wird nach der Art der Insulingabe zwischen der intensivierten Insulintherapie mit Selbstinjektion (ICT) und der Therapie mit einer Insulinpumpe (continuous subcutaneous insulin infusion [CSII]) unterschieden. Bei der ICT spritzen sich die Patienten 1- bis 2-mal täglich ein langwirksames Insulin (Basalinsulin) und zu ihren Mahlzeiten ein kurzwirksames Insulin (Bolusinsulin). Die Patienten passen dabei die Insulindosis ihren Mahlzeiten an und können so flexibler bestimmen, wann sie wie viel essen. Bei der CSII dagegen infundiert die Insulinpumpe kontinuierlich ausschließlich kurzwirksames Insulin. Die CSII ermöglicht den Patienten zudem, die Basalrate besser an den tageszeitlichen Bedarf anzupassen.

Fast alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und viele Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 werden mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt, wobei die CSII bislang auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 beschränkt ist. Die konventionelle Insulintherapie spielt bei diesen Patienten eine untergeordnete Rolle [5].

Wesentlicher Bestandteil der intensivierten Insulintherapie (ICT und CSII) ist die Blutglukoseselbstmessung (BGSM). Diese wird in der Regel 4- bis 6-mal am Tag durchgeführt und soll den Patienten ermöglichen zu kontrollieren, ob ihre Blutzuckerwerte im Zielbereich liegen, und ihre Insulindosis bedarfsgerecht anzupassen [7]. Die BGSM ermöglicht jedoch nicht allen Patienten eine optimale Blutzuckerkontrolle. Bei einigen Patienten reicht selbst eine häufige BGSM nicht aus, um Hypo- und Hyperglykämien vermeiden zu können [8,9].

Eine verbesserte Blutzuckerkontrolle erhofft man sich von der kontinuierlichen Glukosemessung (CGM). Die meisten der aktuell auf dem Markt befindlichen Geräte messen die Glukosekonzentration im Interstitium des Unterhautfettgewebes, wobei die Patienten die CGM-Werte mithilfe von BGSM-Werten kalibrieren müssen. Bei den CGM-Geräten unterscheidet man zwischen solchen mit und ohne Real-Time-Funktion. CGM-Geräte ohne beziehungsweise mit verblindeter Real-Time-Funktion zeigen während der Aufzeichnungsphase keine Werte an. Nach der Aufzeichnung werden die CGM-Werte auf einen Computer übertragen, um dort grafisch dargestellt und ausgewertet zu werden (retrospektive CGM). Dies ermöglicht den behandelnden Ärzten, die Blutzuckereinstellung ihrer Patienten einzuschätzen und die Insulintherapie entsprechend anzupassen. Die CGM-Geräte mit unverblindeter Real-Time-Funktion (rtCGM) dagegen zeigen während der Aufzeichnungsphase Werte an und ermöglichen so überdies den Patienten, ihre Therapie selbst anzupassen [10]. Die rtCGM-Geräte zeigen nicht nur aktuelle Glukosewerte, sondern auch Trends der Glukosekonzentration an. So können Patienten erkennen, wann eine Hypo- oder Hyperglykämie droht, und durch eine Nahrungsaufnahme oder Insulingabe entsprechend gegensteuern. Jedoch können sie Blutzuckerschwankungen nur zeitlich verzögert abbilden. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt deshalb in ihrer S3-Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes, die rtCGM-Werte vor jeder Insulingabe beziehungsweise Änderung der Insulindosis durch eine BGSM zu überprüfen [5]. Somit ist die BGSM auch bei Verwendung der rtCGM notwendig.

Die rtCGM kann sowohl von Patienten verwendet werden, die sich das Insulin selbst spritzen, als auch von Patienten mit Insulinpumpe. Aktuell sind neben reinen rtCGM-Geräten auch Geräte auf dem Markt, die die rtCGM mit einer Insulinpumpe kombinieren (sensorgestützte Insulinpumpentherapie) [11,12]. Diese Kombinationsgeräte besitzen eine gemeinsame Anzeige für das rtCGM-Gerät und die Insulinpumpe. Zurzeit werden Kombinationsgeräte entwickelt, welche die rtCGM-Komponente über automatisierte Funktionen mit der Insulinpumpe verbinden. Ein aktuelles Beispiel für automatisierte Funktionen ist die Low-glucose-suspend(LGS)-Funktion. Die LGS-Funktion, welche auch als eine Erweiterung der rtCGM verstanden werden kann, bewirkt, dass die Insulinzufuhr durch die Insulinpumpe temporär unterbrochen wird, wenn der rtCGM-Wert eine individuell einstellbare Grenze

unterschreitet [13]. Dies soll bewirken, dass bei Patienten Hypoglykämien – insbesondere nächtliche Hypoglykämien – vermieden werden.

Langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus

Durch Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurde nachgewiesen, dass eine langfristige intensivierete Blutzuckersenkung mit Insulin im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie die Häufigkeit des Auftretens und die Progression der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Nephropathie und der diabetischen Neuropathie (mikrovaskuläre Folgekomplikationen) reduziert respektive verzögert [14,15]. Die Bedeutung einer intensivierten Blutzuckersenkung für die Reduktion makrovaskulärer Ereignisse ist bislang jedoch unklar. Die Therapie war in den relevanten Interventionsstudien insbesondere auf eine nahezu normoglykämische Einstellung (gemessen unter anderem am HbA1c-Wert) ausgerichtet. Die Evidenz aus den vorliegenden Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unterstützt die Hypothese, dass der HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckereinstellung einen geeigneten Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Folgekomplikationen darstellt [14-16]. Für die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte ist hingegen unklar beziehungsweise umstritten, ob und inwieweit diese die Rate schwerwiegender mikro- und / oder makrovaskulärer Ereignisse reduziert [17-19].

Eine entsprechende Bedeutung des HbA1c-Werts lässt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht ableiten [20].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) im Vergleich zu anderen Messverfahren (z. B. Blutglukoseselbstmessung, retrospektive CGM) sowie zu Varianten der rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus hinsichtlich patienten-relevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 23.11.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten zur Therapiesteuerung bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 12.02.2013 eine Patientenvertreterin des Deutschen Diabetiker Bunds e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 18.04.2013 wurde am 26.04.2013 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.05.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 09.07.2013 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 20.09.2013) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 11.07.2014, wurde am 21.07.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.08.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 23.10.2014 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Im Hintergrund wurde ein Absatz zu Kombinationsgeräten aus rtCGM und Insulinpumpe eingefügt.
- In Abschnitt 4.1.2 „Prüf- und Vergleichsintervention“ wurde deutlich gemacht, dass auch Studien mit Kombinationsgeräten aus rtCGM und Insulinpumpe, welche zusätzliche Funktionen beinhalten, betrachtet werden sollen.

Darüber hinaus ergaben sich im Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

- In Abschnitt 4.3 „Informationsbewertung“ wurde konkretisiert, in welchen Fällen eine Analyse als adäquat betrachtet wurde.
- In Abschnitt 4.4 „Informationssynthese und -analyse“ wurde konkretisiert, wie die Beleglage bei den gemeinsam betrachteten Endpunkten abgeleitet wurde.
- In Abschnitt 4.4.3 „Sensitivitätsanalyse“ wurde folgender Satz gestrichen: „Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien ‚hoch‘ und ‚niedrig‘ wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet.“ Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse wurde beim Bestimmen der Beleglage über die Beurteilung der qualitativen Ergebnissicherheit einbezogen. Die zugehörigen Analysen, die ein unterschiedliches Verzerrungspotenzial der Ergebnisse berücksichtigen, wurden nicht separat als Sensitivitätsanalysen aufgeführt.
- In Abschnitt 4.4.3 „Sensitivitätsanalyse“ wurde eine Passage speziell zur Behandlung fehlender Werte ergänzt.

Darüber hinaus ergaben sich im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Die Publikation des Studienprotokolls Little 2012 war im Vorbericht mit E4 (= keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet wie in Abschnitt 4.1.3 aufgeführt) ausgeschlossen worden. Da nun ein Ergebnisbericht zur Studie vorliegt (Little 2014) und diese eingeschlossen wurde, wurde die Publikation Little 2012 nun ebenfalls eingeschlossen.
- In Abschnitt 5.1.2.2 in Tabelle 3 wurden 2 Studien unklarer Relevanz (NCT01472159 und NCT00999375) nach genauerer Betrachtung ausgeschlossen, da hier weder ein Vergleich der rtCGM mit einem anderen Messverfahren noch ein Vergleich von Varianten der rtCGM vorliegt, sondern ein Vergleich von Begleitmaßnahmen.

- In Abschnitt 5.3.1.3.3 „Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung“ wurde die Konkretisierung ergänzt, wie die Beleglage bei den gemeinsam betrachteten Endpunkten abgeleitet wurde.
- Die Ergebnisse der aktualisierten Recherchen nach der Vorberichtserstellung wurden in Kapitel 5 berücksichtigt und die Suchstrategien im Anhang A entsprechend aktualisiert.
- Während der Erstellung des Abschlussberichts wurde entschieden, das Verzerrungspotenzial eines Ergebnisses nur zu bewerten, wenn verwertbare Ergebnisse vorliegen. In Abschnitt 4.3 „Informationsbewertung“ wurde diese Änderung ergänzt.
- In Abschnitt 5.3.3.3.1 wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses zum HbA1c-Wert von Ly 2013 von „niedrig“ in „hoch“ geändert. Diese Änderung ergab sich aus Angaben des Studienberichts, der erst nach der Fertigstellung des Vorberichts zur Verfügung stand.
- In Abschnitt 5.3.3.3.2 wurde die Tabelle 65 (Tabelle 66 im vorliegenden Bericht) zu schweren Hypoglykämien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM stark überarbeitet. Da die Angaben im Studienbericht ergaben, dass sich die in Ly 2013 berichteten Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien nicht auf den gesamten Studienzeitraum (6 Monate) beziehen, sondern auf den Zeitraum der letzten 3 Monate, wurden die Ergebnisse aus Ly 2013 nun im Anhang F.3 dargestellt. In der Tabelle 66 wurden stattdessen die Angaben aus dem Studienbericht ergänzt, die sich auf den gesamten Studienzeitraum (6 Monate) beziehen.
- Die im Zusammenhang mit der Anhörung vorgebrachten Argumente wurden in der Diskussion berücksichtigt.
- Die Übersicht über Autorenanfragen im Anhang I wurde aktualisiert.

Die methodischen Änderungen im Vergleich zum Vorbericht sind in Abschnitt 4.5 beschrieben.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention besteht in der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM mit und ohne zusätzliche automatisierte Funktionen). Als Vergleichsintervention wurden andere Messverfahren, zum Beispiel die Selbstkontrolle des Blutzuckers (BGS) und die retrospektive CGM, betrachtet. Zusätzlich wurden Studien eingeschlossen, in denen verschiedene Varianten der rtCGM miteinander verglichen wurden (z. B. kontinuierliche versus intermittierende rtCGM, rtCGM mit zusätzlichen automatisierten Funktionen versus rtCGM ohne zusätzliche automatisierte Funktionen). Die weitere Behandlung (z. B. Insulinbehandlung, Betreuung, Komedikationen) musste zwischen der Prüf- und Vergleichsinterventionsgruppe vergleichbar sein.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- ketoazidotisches bzw. hyperosmolares Koma
- gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Werts³
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- sonstige unerwünschte Ereignisse

³ Die beiden Zielgrößen Hypoglykämien und HbA1c-Wert können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie in direktem Zusammenhang stehen. Der HbA1c-Wert wird dabei zur Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien herangezogen. Ausschließlich beim Diabetes mellitus Typ 1 wird der HbA1c-Wert zusätzlich als Surrogatendpunkt für das Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen akzeptiert. Eine Interpretation des HbA1c-Werts beim Diabetes mellitus Typ 1 ist sinnvoll unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)

Für Kinder und Jugendliche wurden zusätzlich folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- körperliche Entwicklungsstörungen
- psychosoziale Entwicklungsstörungen

Bei Schwangeren wurden zusätzlich folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Art der Geburt (z. B. operative Entbindung)
- unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau während der Schwangerschaft (z. B. Präeklampsie / Eklampsie) und unter der Geburt (z. B. Dammriss Grad 3 / 4, postpartale Blutungen)
- Anteil der Fehlgeburten
- perinatale und neonatale Mortalität und Morbidität des Kindes (z. B. Verletzungen des Brachialplexus)

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

Zusätzlich wurden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

| Einschlusskriterien | |
|---|---|
| E1 | Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus (siehe auch Abschnitt 4.1.1) |
| E2 | Beschreibung der Prüfindervention: kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten (siehe auch Abschnitt 4.1.2) |
| E3 | Beschreibung der Vergleichsintervention: andere Messverfahren sowie Varianten der rtCGM ^a (siehe auch Abschnitt 4.1.2) |
| E4 | patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert |
| E5 | randomisierte kontrollierte Studien |
| E6 | Vollpublikation verfügbar ^b |
| E7 | Behandlungsdauer \geq 24 Wochen (bei Cross-over-Studien je Periode) |
| <p>a: Im vorliegenden Bericht wurde ausschließlich die rtCGM betrachtet, bei der die Glukosekonzentration im Interstitium des Unterhautfettgewebes gemessen wird.</p> <p>b: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [21] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [22] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CGM: kontinuierliche Glukosemessung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; rtCGM: kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten</p> | |

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüfindervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 13.08.2014 statt.

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen und Studien gesichtet.

4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 30.09.2014 statt.

4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wurde nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen fand am 23.04.2014 statt.

4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen und Studien gesichtet.

4.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der Real-Time-CGM-Geräte war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [23].

Die Hersteller wurden darum gebeten, die Informationen in einem 2-stufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgte dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellten die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit der zu bewertenden Methode zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifizierte das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragte das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen war außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wurde.

Folgende Hersteller wurden angefragt:

- Abbott
- Dexcom⁴
- Medtronic

4.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Anfragen an die Autoren der Publikationen wurden gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren, in der Regel die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

Im Verlauf der Erstellung des Vorberichts wurde entschieden, Studienberichte und -protokolle nicht nur von Herstellern anzufragen, die in der Regel diese Unterlagen nur von herstellerinitiierten Studien bereitstellen können, sondern auch von Studienautoren, um

⁴ Die Anfrage erfolgte über den deutschen Vertriebspartner Nintamed.

auch die Studienberichte und -protokolle von allen nicht herstellerinitiierten Studien zu erhalten.

4.2.2.7 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts mittels sogenannter minimaler Einschlusskriterien dahin gehend geprüft, ob sie ein sogenanntes mögliches Dokument zum Thema darstellen. Hierfür mussten alle der folgenden minimalen Einschlusskriterien erfüllt sein: Indikation (ohne Einschränkungen wie z. B. Schweregrad), Intervention (ohne Einschränkungen wie z. B. Dosis), Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit) und relevante Sekundärpublikation.

Die resultierenden möglichen Dokumente zum Thema wurden in einem zweiten Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstracts (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet.

Potenziell relevante Dokumente wurden in einem dritten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Fanden sich unter den Zitaten, die im ersten Schritt zunächst als mögliches Dokument zum Thema bewertet wurden, im zweiten oder dritten Schritt Zitate, bei denen minimale Einschlusskriterien verletzt wurden, erfolgte entsprechend der Ausschluss aufgrund der Verletzung minimaler Einschlusskriterien.

Alle Bewertungen erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertete; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- Unterlagen von Herstellerfirmen
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, sofern die Ergebnisse verwertbar waren. Die Bewertung erfolgte separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Betrug der Anteil der Patienten, die in einer Analyse fehlten oder eine Studie vorzeitig abbrechen, insgesamt unter 5 % bei seltenen Ereignissen und unter 10 % bei häufigeren Ereignissen, wurde die darauf aufbauende Analyse auch ohne Ersetzungsverfahren bezüglich der Umsetzung des ITT-Prinzips als adäquat betrachtet.

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

Wurde aus den Ergebnissen weder ein Anhaltspunkt noch ein Hinweis oder ein Beleg abgeleitet, erfolgte die Aussage, dass sich kein Anhaltspunkt ergab. Dabei wurde zwischen Ergebnissen mit hinreichender und unzureichender Datenlage unterschieden. Eine unzureichende Datenlage lag dann vor, wenn das 95 %-Konfidenzintervall des jeweiligen Effektschätzers für das Odds Ratio einen Effekt von sowohl 0,5 als auch 2 überdeckte.

Wurde bei gemeinsam betrachteten Endpunkten für einen der Endpunkte eine unzureichende Datenlage konstatiert, wurde dies in der Bewertung des Gesamtergebnisses wie folgt berücksichtigt: Ein Beleg für, Hinweis auf oder Anhaltspunkt für einen Effekt hinsichtlich des zweiten Endpunkts wurde abgestuft zu einem Hinweis auf, Anhaltspunkt für oder keinem

Anhaltspunkt für einen Effekt. Lag für beide Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Effekt vor, wurde insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Effekt mit unzureichender Datenlage festgestellt.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierte, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [24].

Ausnahmen von dieser Regel konnten zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [25].

Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

4.4.2 Meta-Analyse

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [26]. In begründeten Ausnahmefällen konnten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kamen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wurde ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [27].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [28]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

Um Studien mit parallelem Design zusammen mit Cross-over-Studien metaanalytisch auswerten zu können, wurden in einem ersten Schritt für jede Studie die Effektschätzung und der jeweilige Standardfehler bestimmt. Bei Cross-over-Studien mit binären Endpunkten wurde dazu der Ansatz der sogenannten marginal probabilities of success, wie er von Elbourne et al. [29] beschrieben ist, verwendet. In einem zweiten Schritt wurden die Effektschätzungen anschließend metaanalytisch zusammengefasst.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

Bei einem relevanten Problem aufgrund fehlender Werte für binäre Endpunkte wurden zunächst die verfügbaren Daten ausgewertet (Available-Case-Analyse), das heißt, fehlende Werte wurden ignoriert. Zusätzlich wurden Analysen mit einer Ersetzung fehlender Werte und einer Varianzkorrektur durchgeführt. Dabei war eine Strategie mit einer Ersetzung fehlender Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe in Verbindung mit einer Neuschätzung der zugehörigen Standardfehler (Ansatz W3 in [30]) die erste Wahl.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und

Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- spezielle Patientengruppen (z. B. Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, Schwangere)
- Typ der Diabeteserkrankung
- Art der Insulintherapie (z. B. intensivierete Insulintherapie mit Insulinpumpe oder Insulinselbstinjektion)
- Intensität und Dauer der CGM-Nutzung
- Begleitmaßnahmen (z. B. strukturierte Therapieprogramme, Schulungen) der Insulintherapie bzw. der CGM

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise konnte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

4.5 Änderungen der Methodik

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Es wurden keine Änderungen der Methodik vorgenommen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Es wurden keine Änderungen der Methodik vorgenommen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- In Abschnitt 4.2.2.6 wurde ergänzt, dass im Verlauf der Erstellung des Vorberichts entschieden wurde, Studienberichte und -protokolle auch von nicht herstellerinitiierten Studien anzufragen. In Abschnitt 5.1.2.6 ist in Tabelle 7 dokumentiert, für welche Studien Studienberichte bzw. -protokolle zur Verfügung gestellt wurden.

Diese Änderung hatte keinen Einfluss auf das Fazit des Berichts.

Darüber hinaus ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien, sowie zusätzliche Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien einschließlich der Meta-Analysen an. Es folgen Angaben dazu, ob und inwieweit vorab geplante Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden und was ihr jeweiliges Ergebnis ist.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 1846 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 3481 zu screenenden Treffern. Von diesen wurden 2718 Treffer als nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) ausgeschlossen. Damit verblieben 763 Dokumente zum Thema. Von diesen verletzten 728 Dokumente die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (Tabelle 1) und waren somit für die Bewertung nicht relevant. Davon wurden 196 Dokumente mit E6 ausgeschlossen, da es sich ausnahmslos um Kongress-Abstracts handelte. Die entsprechenden Zitate finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 14 Dokumenten zum Thema handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die auf weitere relevante Studien hin gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1). Insgesamt wurden somit 21 relevante Publikationen identifiziert. Diese waren 15 relevanten Studien zuzuordnen.

Zusätzlich dazu wurde für diesen Bericht im Rahmen eines wissenschaftlichen Projektes eine zweite – durch unabhängige externe Sachverständige erstellte – Suchstrategie für die Datenbank MEDLINE angefertigt. Die zusätzlich generierten Treffer wurden ebenso nach relevanten Studien selektiert. Es konnten keine zusätzlichen relevanten Publikationen identifiziert werden. Die Suchstrategie wird im entsprechenden IQWiG-Bericht abgebildet [31].

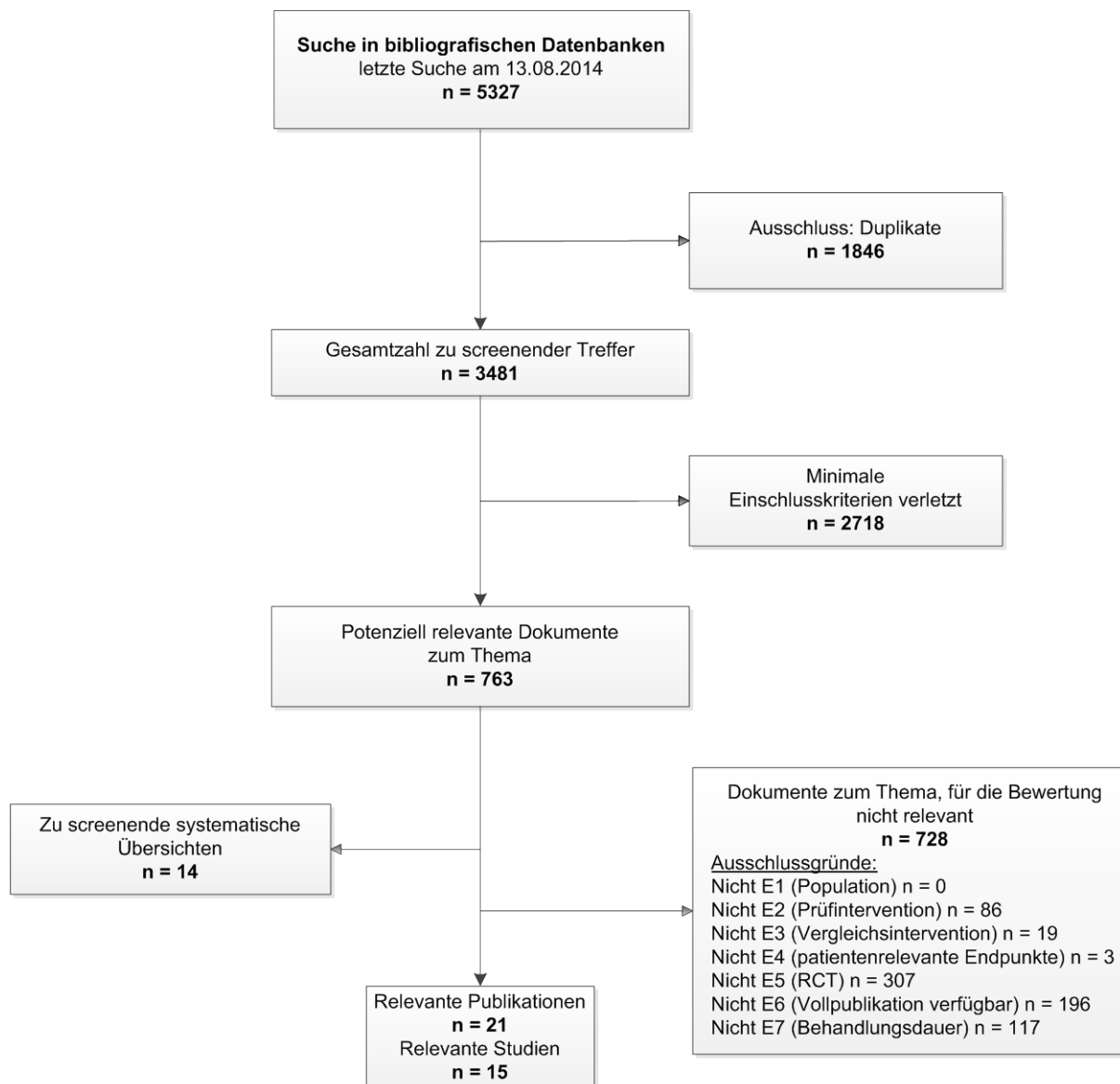


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 14 relevante systematische Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studien

| Studienregister-ID | Studie(n) (Synonym) | Studienregister | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden |
|---|--|-------------------------|--|
| NCT00843609 | Battelino 2011 (INHS1) | ClinicalTrials.gov [32] | nein |
| NCT00598663 | Battelino 2012 (SWITCH) | ClinicalTrials.gov [33] | nein |
| NCT00406133 ^a | Tamborlane 2008 (JDRF1) Beck 2009 (JDRF2) | ClinicalTrials.gov [34] | ja [35] |
| NCT00211510 | Hirsch 2008 (STAR1) | ClinicalTrials.gov [36] | ja [37] |
| ISRCTN05450731 | Kordonouri 2010 (ONSET) | ISRCTN [38] | nein |
| ISRCTN52164803 | Little 2014 (HypoCOMPASS) | ISRCTN [39] | nein |
| ACTRN12610000024044 | Ly 2013 (LGS) | ACTRN [40] | nein |
| NCT00760526 | Mauras 2012 (DirecNet 011) | ClinicalTrials.gov [41] | ja [42] |
| NCT00441129 | Raccah 2009 (RealTrend) | ClinicalTrials.gov [43] | nein |
| NCT00726440 | Riveline 2012 | ClinicalTrials.gov [44] | nein |
| NCT00994357 | Secher 2013 (SENSOR-01) | ClinicalTrials.gov [45] | nein |
| NCT01175408 ^b (NCT01162694) | Tildesley 2013 | ClinicalTrials.gov [46] | nein |

a: Unter NCT00406133 wurden 2 verschiedene RCTs (JDRF1 und JDRF2) registriert, deren Ergebnisse in 4 Publikationen veröffentlicht wurden (Tamborlane 2008 [47], Beck 2009 [48], JDRF 2010 [49] und Markowitz 2012 [50]).

b: In der Publikation Tildesley 2013 fehlt ein Verweis auf einen Studienregistereintrag. Eine Autorenanfrage ergab jedoch, dass Tildesley 2013 unter ClinicalTrials.gov registriert war. Dort wurden 2 Studienregistereinträge identifiziert, die in wesentlichen Punkten mit Tildesley 2013 übereinstimmen: NCT01175408 und NCT01162694. Im Studienregistereintrag NCT01162694 ist angegeben, dass diese Studie erweitert und in eine andere Studie integriert wurde. Daher ist davon auszugehen, dass es sich bei NCT01175408 um den Studienregistereintrag zu Tildesley 2013 handelt.

RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Insgesamt wurden 13 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für 4 dieser Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Alle Studien konnten auch über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden.

Studien unklarer Relevanz sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz^a

| Studienregister-ID | Studie | Studienregister | Status ^b | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden |
|---------------------|--|-------------------------|----------------------------|--|
| ACTRN12614000510640 | PLGM | ACTRN [51] | laufend | nein |
| NCT02092051 | rtCGM bei T1DM mit ICT | ClinicalTrials.gov [52] | laufend | nein |
| NCT01788527 | CONCEPTT | ClinicalTrials.gov [53] | laufend | nein |
| NCT01734031 | CONCEPTT | ClinicalTrials.gov [54] | laufend | nein |
| NCT01586065 | rtCGM bei Jugendlichen mit schlecht eingestelltem T1DM | ClinicalTrials.gov [55] | abgeschlossen | nein |
| NCT01295788 | CGM TIME ^c | ClinicalTrials.gov [56] | laufend | nein |
| NCT00949221 | START-IN! | ClinicalTrials.gov [57] | abgeschlossen | nein |
| NCT00945659 | CGM-Teens | ClinicalTrials.gov [58] | laufend | nein |
| NCT00875290 | Gerber RTSA | ClinicalTrials.gov [59] | laufend | nein |
| NCT00796848 | rtCGM bei T1DM mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung | ClinicalTrials.gov [60] | zurückgezogen ^d | nein |

a: Bei Studien unklarer Relevanz handelt es sich um solche Treffer in der Studienregisterrecherche, die alle Kriterien für den Studieneinschluss wie in Tabelle 1 dargestellt erfüllen, ausgenommen das Vorliegen einer Vollpublikation.
b: zum Zeitpunkt der Recherche
c: Die Designpublikation wurde bereits publiziert (Lawson 2014 [61]).
d: „This study has been withdrawn prior to enrollment.“
ICT: intensiviert konventionelle Insulintherapie; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); T1DM: Diabetes mellitus Typ 1

Für 1 der in Studienregistern identifizierten Studien unklarer Relevanz wurde eine Autorenanfrage gestellt. Im Studienregistereintrag (NCT00949221) war angegeben, dass die Studie bereits im Juli 2012 abgeschlossen wurde. Daher wurde der Principal Investigator dieser Studie gefragt, ab wann voraussichtlich mit einer Ergebnispublikation gerechnet werden kann. Bis Redaktionsschluss wurde keine Antwort erhalten. 1 weitere abgeschlossene Studie wurde laut Studienregistereintrag im Juni 2014 abgeschlossen. Daher wurde in diesem Fall von einer Autorenanfrage abgesehen.

5.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der European Medicines Agency (EMA) wurden keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen zu Real-Time-CGM-Geräten für den vorliegenden Bericht identifiziert.

Auf der Website der Food and Drug Administration (FDA) wurden zu den Medizinprodukten FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System, Dexcom G4 PLATINUM Continuous Glucose Monitoring System, Dexcom STS Continuous Glucose Monitoring System, Dexcom STS-7 Continuous Glucose Monitoring System, Minimed 530G System, Paradigm Real-Time System und Guardian Real-Time Continuous Glucose Monitoring System für den vorliegenden Bericht öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert (letzter Zugriff am 23.04.2014). Diese sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4: Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen der FDA zu rtCGM-Geräten

| Hersteller | Medizinprodukt | Zulassungsantragsnummer | Veröffentlichungsdatum |
|------------|--|-------------------------|------------------------|
| Abbott | FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System | P050020 | 12.03.2008 |
| Dexcom | Dexcom G4 PLATINUM Continuous Glucose Monitoring System | P120005 | 05.10.2012 |
| Dexcom | STS-7 Continuous Glucose Monitoring System | P050012 S001 | 31.05.2007 |
| Dexcom | STS Continuous Glucose Monitoring System | P050012 | 24.03.2006 |
| Medtronic | Minimed 530G System ^a | P120010 | 26.09.2013 |
| Medtronic | Paradigm Real-Time System ^b | P980022 S013 | 07.04.2006 |
| Medtronic | Guardian Real-Time Continuous Glucose Monitoring System | P980022 S011 | 18.07.2005 |

a: sensorunterstützte Insulinpumpe mit Low-glucose-suspend(LGS)-Funktion
b: sensorunterstützte Insulinpumpe
FDA: Food and Drug Administration; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

5.1.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 229 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

30 Dokumente wurden von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen, da sie die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (Tabelle 1) verletzen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang D.

Es wurden keine zusätzlich relevanten Studien bzw. Publikationen identifiziert.

5.1.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Alle in Abschnitt 4.2.2.5 genannten Hersteller unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung.

Die nachfolgenden Tabellen, Tabelle 5 und Tabelle 6, dokumentieren die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden. Insgesamt wurden 4 Studien als relevant eingestuft.

Tabelle 5: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Abbott

| Studie | Verfügbare Dokumente |
|----------------|----------------------|
| Battelino 2011 | Studienbericht [62] |

Tabelle 6: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Medtronic

| Studie | Verfügbare Dokumente |
|----------------|--|
| Battelino 2012 | Studienbericht [63] |
| Hirsch 2008 | Studienbericht [64], Studienprotokoll [65] |
| Raccach 2009 | Studienbericht [66] |

Für die vorliegende Bewertung wurden für alle 4 Studien mit Studienberichten Anfragen an die Hersteller versendet. Eine Übersicht zu den Anfragen bei Herstellern befindet sich in Tabelle 80 in Anhang H. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

5.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden im Verlauf der Erstellung des Vorberichts für die 8 Studien Autorenanfragen versendet, von denen kein Studienbericht vorlag. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 81 in Anhang I. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Eine Autorenanfrage ergab 1 weitere Publikation [67], welche nicht in bibliografischen Datenbanken enthalten ist und zusätzlich relevante Informationen zu einer der 15 Studien enthielt [68].

Im Verlauf der Erstellung des Vorberichts wurde entschieden, Studienberichte und -protokolle nicht nur von Herstellern anzufragen, die in der Regel diese Unterlagen nur von herstellerinitiierten Studien bereitstellen können, sondern auch von Studienautoren, um auch die Studienberichte und -protokolle von allen nicht herstellerinitiierten Studien zu erhalten. Für die 11 Studien, von denen keine Studienberichte und -protokolle von Herstellern vorlagen, wurden diese im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichts bei den

Studienautoren angefragt. Die nachfolgende Tabelle dokumentiert, von welchen Studien Studienberichte bzw. Studienprotokolle zur Verfügung gestellt wurden.

Tabelle 7: Dokumentation der Übermittlung von Studienberichten und -protokollen von Studienautoren

| Studie | Studienbericht | Studienprotokoll |
|--|----------------|-------------------|
| Beck 2009 | nein | ja [69] |
| Kordonouri 2010 | nein | ja [70] |
| Little 2014 | nein | nein ^a |
| Ly 2013 | ja [71] | nein |
| Mauras 2012 | nein | ja [72] |
| Petrovski 2011 | nein | nein |
| Riveline 2012 | nein | nein |
| Secher 2013 | nein | ja [73] |
| Tamborlane 2008 | nein | ja [69] |
| Tildesley 2013 | nein | nein |
| Tumminia 2014 | nein | nein |
| a: Das Studienprotokoll ist öffentlich zugänglich unter: http://www.ncl.ac.uk/nctu/assets/documents/hypoCOMPASS%20Protocol%20version%203.1%20-%2026%20Apr%202012.pdf [74] | | |

5.1.2.7 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

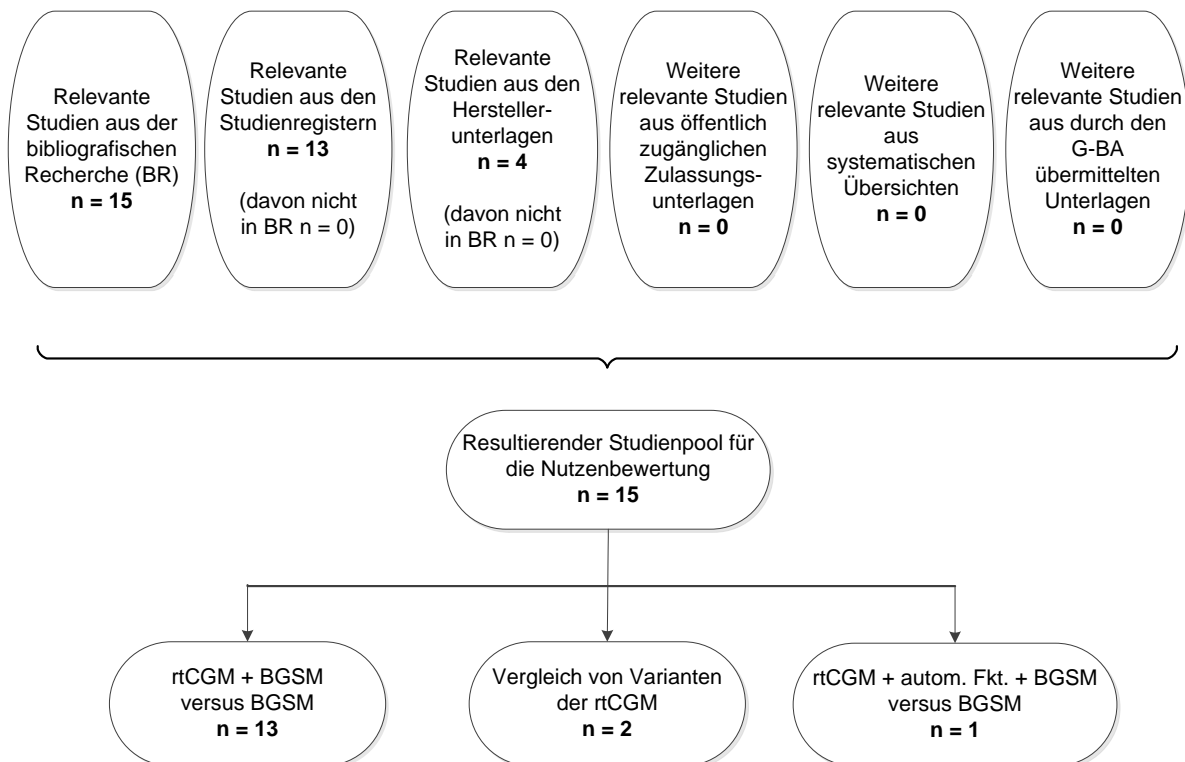


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein); eine 3-armige Studie wurde für 2 verschiedene Vergleiche herangezogen: den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM und den Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 15 relevante Studien (22 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8), die Ergebnisse zu den folgenden 3 Vergleichen berichteten:

- Vergleich rtCGM ohne zusätzliche automatisierte Funktionen plus BGSM versus BGSM, n = 13 [47,48,68,75-84]
Dieser Vergleich wird im Folgenden als rtCGM plus BGSM versus BGSM bezeichnet.
- Vergleich von Varianten der rtCGM ohne zusätzliche automatisierte Funktionen plus BGSM, n = 2 [81,85]
In beiden Studien wurde die rtCGM, die während der gesamten Studiendauer durchgängig verwendet werden sollte, mit einer rtCGM verglichen, welche intermittierend verwendet werden sollte. Dieser Vergleich wird im Folgenden als Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM bezeichnet.
- Vergleich rtCGM mit zusätzlichen automatisierten Funktionen plus BGSM versus BGSM, n = 1 [86]
In dieser Studie wurde die Therapie mit einem Kombinationsgerät, in dem die rtCGM über die Low-glucose-suspend(LGS)-Funktion mit der Insulinpumpe verbunden ist

(sensorgestützte Insulinpumpentherapie mit LGS-Funktion), mit der Insulinpumpentherapie verglichen. Dieser Vergleich wird im Folgenden als rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM bezeichnet.

Eine 3-armige Studie wurde für 2 verschiedene Vergleiche herangezogen: den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM und den Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM [81].

Die Studien Beck 2009 und Tamborlane 2008 wurden in einem gemeinsamen Eintrag auf ClinicalTrials.gov registriert, auch wurde ein gemeinsames Studienprotokoll publiziert [87]. Dennoch wurden sie im vorliegenden Bericht als 2 separate RCTs betrachtet, da sie 2 separate Patientenpopulationen untersuchten und sich zudem hinsichtlich der primären Endpunkte sowie der HbA1c-Einschlusskriterien unterschieden (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10).

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

| Studie | Verfügbare Dokumente | | | | | |
|--|------------------------------|--|----------------------|-------------------------|--|---------------------------------------|
| | Vollpublikation ^a | Studienprotokoll / Designpublikation | Studienbericht | Studienregistereintrag | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden | Sonstige |
| rtCGM plus BGSM versus BGSM | | | | | | |
| Battelino 2011 | ja [76] | nein | ja [62] ^b | ClinicalTrials.gov [32] | nein | nein |
| Battelino 2012 | ja [75] | ja [88] ^c | ja [63] ^b | ClinicalTrials.gov [33] | nein | Hommel 2014 [89] |
| Beck 2009 | ja [48] | ja [87] ^c und [69] ^d | nein | ClinicalTrials.gov [34] | ja [35] | JDRF 2010 [49] Markowitz 2012 [50] |
| Tamborlane 2008 | ja [47] | | nein | | | |
| Hirsch 2008 | ja [77] | ja [65] ^b | ja [64] ^b | ClinicalTrials.gov [36] | ja [37] | nein |
| Kordonouri 2010 | ja [68] | ja [70] ^d | nein | ISRCTN [38] | nein | Krug 2010 [67] |
| Little 2014 | ja [78] | ja [90] ^d und [74] ^e | nein | ISRCTN [39] | nein | nein |
| Mauras 2012 | ja [79] | ja [72] ^c | nein | ClinicalTrials.gov [41] | ja [42] | nein |
| Raccach 2009 | ja [80] | nein | ja [66] ^b | ClinicalTrials.gov [43] | nein | nein |
| Riveline 2012 ^f | ja [81] | nein | nein | ClinicalTrials.gov [44] | nein | nein |
| Secher 2013 | ja [82] | ja [73] ^d | nein | ClinicalTrials.gov [45] | nein | nein |
| Tildesley 2013 | ja [83] | nein | nein | ClinicalTrials.gov [46] | nein | nein |
| Tumminia 2014 | ja [84] | nein | nein | nein | nein | nein |
| Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM | | | | | | |
| Petrovski 2011 | ja [85] | nein | nein | nein | nein | nein |
| Riveline 2012 ^f | ja [81] | nein | nein | ClinicalTrials.gov [44] | nein | nein |

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

| Studie | Verfügbare Dokumente | | | | | |
|--|------------------------------|------------------|----------------------|------------------------|--|----------|
| | Vollpublikation ^a | Studienprotokoll | Studienbericht | Studienregistereintrag | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden | Sonstige |
| rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM | | | | | | |
| Ly 2013 | ja [86] | nein | ja [71] ^d | ACTRN [40] | nein | nein |
| <p>a: in öffentlich zugänglicher Fachzeitschrift b: von einem Hersteller zur Verfügung gestellt (siehe Tabelle 6) c: Designpublikation in öffentlich zugänglicher Fachzeitschrift d: von Studienautoren zur Verfügung gestellt (siehe Tabelle 7) e: öffentlich zugänglich abgelegt unter: http://www.ncl.ac.uk/nctu/assets/documents/hypoCOMPASS%20Protocol%20version%203.1%20-%202026%20Apr%202012.pdf f: Bei dieser Studie handelt es sich um eine 3-armige Studie, welche die Vergleiche konstante rtCGM plus BGSM versus BGSM, intermittierende rtCGM plus BGSM versus BGSM sowie konstante rtCGM plus BGSM versus intermittierende rtCGM plus BGSM untersucht. BGSM: Blutglukoseselbstmessung; LGS: low glucose suspend; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)</p> | | | | | | |

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Im Folgenden werden die Studien zu den 3 verschiedenen Vergleichen (siehe Abschnitt 5.1.3), zu denen Studien gefunden wurden, in diesem und den folgenden Abschnitten jeweils separat berichtet.

5.2.1 Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 9 bis Tabelle 13 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der 13 eingeschlossenen Studien zum Vergleich rtCGM versus BGSM aufgeführt.

Studiendesign

11 der 13 eingeschlossenen Studien wurden in einem unverblindeten Parallelgruppendesign durchgeführt, 2 Studien wurden in einem unverblindeten Cross-over-Design durchgeführt.

Der primäre Endpunkt von 8 Studien war der HbA1c-Wert, gemessen als Unterschied der Mittelwertdifferenzen. In 2 Studien war der primäre Endpunkt die Zeit, in der mit dem rtCGM-Gerät hypoglykämische Glukosewerte gemessen wurden, in einer Studie eine Kombination aus dem HbA1c-Wert und dem Auftreten schwerer Hypoglykämien (Mauras 2012), in 1 Studie mit schwangeren Patientinnen das Auftreten von Makrosomie bei den Neugeborenen (Secher 2013) und in 1 Studie mit Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung die Hypoglykämiewahrnehmung.

In 7 Studien fand vor der Randomisierung eine Run-in-Phase statt. In 4 dieser 7 Studien diente die Run-in-Phase der Selektion der Patienten. Nur solche Patienten, die das CGM-Gerät in der Run-in-Phase ausreichend lange verwendet hatten, wurden eingeschlossen. In 2 weiteren Studien (Battelino 2011 und Raccach 2009) fand die Run-in-Phase nach der Randomisierung statt. In Battelino 2011 führten die Patienten beider Gruppen BGSM nach üblichem Regime durch und führten zudem Tagebuch über das Auftreten von Hypoglykämien, der Nahrungsaufnahme, Insulindosen und Sport. In Raccach 2009 trugen die Patienten beider Gruppen in den ersten 3 Tagen CGM-Geräte mit verblinderter Real-Time-Funktion. Anschließend begannen die Patienten der Interventionsgruppe, die rtCGM zu verwenden, und 9 Tage später wechselten die Patienten beider Gruppen von der intensivierten konventionellen Insulintherapie zur Insulinpumpe.

Behandlungsschemata

In allen Studien wendeten die Patienten eine intensivierete Insulintherapie an, es wurden keine Studien identifiziert, in denen Patienten eine konventionelle Insulintherapie durchführten. In 4 Studien nutzten alle Patienten dafür eine Insulinpumpe, in den anderen 8 Studien nutzte ein Teil der Patienten eine Insulinpumpe, während der andere Teil sich das Insulin selbst injizierte. In diesen Studien mit unterschiedlicher Insulintherapie verwendeten die meisten Patienten – 53 % bis 86 % – eine Insulinpumpe (mit Ausnahme der Studie Secher 2013 mit

18 % Insulinpumpennutzern). Es wurden keine Studien identifiziert, in denen alle Patienten eine intensivierete Insulintherapie mit Selbstinjektion durchführten.

In den meisten Publikationen war explizit erwähnt, dass die Patienten die Therapie nicht allein anhand der rtCGM-Daten vornehmen sollten, sondern ausschließlich in Verbindung mit einer bestätigenden BGSM. Nur in Battelino 2011, Battelino 2012, Tumminia 2014 und Tildesley 2013 fehlte diese Angabe. Allerdings ist es wahrscheinlich, dass auch die Patienten dieser Studien bestätigende BGSMs durchführten, da ein entsprechender Hinweis in den Bedienungsanleitungen der Hersteller enthalten ist. Zumindest müssen die Patienten dieser Studien BGSMs zur Kalibrierung der rtCGM-Geräte durchgeführt haben. Dies wird durch die Angaben in Tabelle 79 im Anhang G.1 zur BGSM-Häufigkeit in beiden Gruppen bestätigt. Die rtCGM diente vor allem dazu, die Patienten über Glukoseverläufe zu informieren sowie zu alarmieren, sobald eine Hypo- oder Hyperglykämie drohte.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich der Intensität, mit der die Patienten die rtCGM mindestens verwenden sollten. In 4 Studien sollten die Patienten die rtCGM durchgängig, also 100 % der Zeit verwenden. In 7 weiteren Studien sollten die Patienten die rtCGM zwischen 15 % und 86 % der Zeit verwenden. In 1 Studie wurden dazu keine Angaben gemacht (Tildesley 2013). In der 3-armigen Studie Riveline 2012 sollten die Patienten des ersten rtCGM-Arms die rtCGM 100 % der Zeit verwenden, während die Intensität der rtCGM-Verwendung der Patienten des zweiten rtCGM-Arms innerhalb der ersten 3 Monate 50 % betrug und in den folgenden 9 Monaten von den behandelnden Ärzten in Abhängigkeit vom Therapieerfolg alle 3 Monate für jeden Patienten individuell neu bestimmt wurde. Die Patienten dieses Arms bekamen die rtCGM durchschnittlich 67 % der Zeit verschrieben.

In allen Studien mit Ausnahme von Kordonouri 2010 fand sich die Angabe, dass die Patienten sowohl bezüglich der Inbetriebnahme des rtCGM-Geräts als auch der Interpretation der rtCGM-Daten geschult wurden. Jedoch fehlten in den meisten Studien genaue Angaben zu den Schulungsinhalten, sodass insbesondere unklar blieb, nach welchen rtCGM-Daten sich die Patienten richten sollten (absolute Glukosewerte, Trendanzeigen, Alarme) und wie genau sie ihre Therapie entsprechend anpassen sollten.

In 10 der 13 eingeschlossenen Studien kam in der BGSM-Gruppe eine retrospektive CGM zum Einsatz. Nur in Secher 2013 (schwängere Diabetikerinnen), Riveline 2012 und Tildesley 2013 (Typ-2-Diabetiker) wurde keine retrospektive CGM verwendet. Die retrospektive CGM wurde ausschließlich zur Bestimmung verschiedener Parameter eingesetzt (z. B. zur Bestimmung der Zeit, in der hypoglykämische Glukosewerte auftraten). In keiner der Studien wurden die Ergebnisse der retrospektiven CGM dazu genutzt, die Therapie (z. B. Insulintherapie) anzupassen. In 7 der 10 Studien sollte die retrospektive CGM 2- bis 3-mal – zu Studienbeginn, in der Studienmitte beziehungsweise zu Studienende – für jeweils 3 bis 6 Tage verwendet werden, über einen Studienzeitraum von 6 bis 12 Monaten und somit insgesamt 6 bis 18 Tage. Dagegen sollte die retrospektive CGM in Battelino 2011, Battelino 2012 und Little 2014 deutlich häufiger getragen werden: alle 2 Wochen für jeweils 5 Tage,

alle 6 Wochen für maximal 15 Tage beziehungsweise alle 4 Wochen für jeweils 7 Tage. Über den Behandlungszeitraum von 6 bzw. 12 Monaten wurde die retrospektive CGM somit insgesamt maximal 75, 42 bzw. 120 Tage getragen.

Studiendauer

Mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 1 Jahr (Kordonouri 2010 und Riveline 2012) war keine der Studien auf den Nachweis des Nutzens hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen ausgelegt. Die übrigen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hatten eine Beobachtungsdauer von 26 Wochen bzw. 33 Wochen.

Studienpopulation

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag in den Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM zwischen 20 (Tumminia 2014) und 322 (Tamborlane 2008). Insgesamt wurden in diese Studien 1832 Patienten eingeschlossen.

Fast alle eingeschlossenen Studien wurden mit Typ-1-Diabetikern durchgeführt, nur 1 Studie, Tildesley 2013, schloss ausschließlich Typ-2-Diabetiker ein. Eine weitere Studie mit schwangeren Diabetikerinnen, Secher 2013, schloss sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetikerinnen ein.

7 Studien schlossen sowohl Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene ein, 2 Studien schlossen ausschließlich Kinder und Jugendliche (Kordonouri 2010 und Mauras 2012) und 4 Studien ausschließlich Erwachsene ein (Little 2014, Secher 2013, Tildesley 2014 und Tumminia 2014).

Es wurde 1 Studie identifiziert, die ausschließlich schwangere Diabetikerinnen einschloss (Secher 2013). In allen anderen Studien waren schwangere Diabetikerinnen ausgeschlossen. Eine weitere Studie schloss ausschließlich Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ein (Little 2014). Die meisten Studien machten keine Angaben dazu, ob Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung eingeschlossen waren oder nicht. In 1 Studie (Battelino 2012) waren Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ausgeschlossen und in 1 Studie (Hirsch 2008) explizit nicht ausgeschlossen (siehe Tabelle 10). In 1 weiteren Studie waren Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung eingeschlossen (Battelino 2011).

2 Studien (Battelino 2011 und Beck 2009) schlossen ausschließlich Patienten mit HbA1c-Werten ein, die in dem von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) [5] bzw. der American Diabetes Association (ADA) [7] empfohlenen Zielbereich lagen ($< 7,5\%$ bzw. $< 7,0\%$), 6 Studien (Battelino 2012, Hirsch 2008, Raccach 2009, Riveline 2012, Tildesley 2013 und Tumminia 2014) schlossen Patienten mit HbA1c-Werten ein, die oberhalb des empfohlenen Zielbereichs lagen, und 2 Studien (Tamborlane 2008 und Mauras 2012) schlossen sowohl Patienten mit einem HbA1c-Wert im Zielbereich ein als auch solche mit einem HbA1c-Wert außerhalb des Zielbereichs. Bei 3 weiteren Studien war der HbA1c-Wert kein Einschlusskriterium. Secher 2013 schloss überwiegend Patienten mit einem HbA1c-Wert

von weniger als 7,5 % ein, während Kordonouri 2010 und Little 2014 überwiegend Patienten mit einem HbA1c-Wert von mehr als 7,5 % bzw. 7 % einschlossen (siehe Tabelle 13).

Der Anteil der Studienabbrecher war zwischen den Studien sehr unterschiedlich und reichte von 0 % bis 30 %. Auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Studienabbrecher zeigten sich in den Studien Hirsch 2008, Raccach 2009 und Tildesley 2013. In allen 3 Studien brachen deutlich mehr Patienten der rtCGM-Gruppe die Studie ab als Patienten der BGSM-Gruppe (siehe Tabelle 13). In Tildesley 2013 betrug zudem der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]). Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse dieser Studie sämtlich nicht berücksichtigt.

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Studien- design | Art der Hypothese | Studiendauer | Rekrui- tierungs- zeitraum | Patienten- zahl (randomi- siert) | Ort der Durch- führung | Initiator ^a | Relevante Zielkriterien ^b |
|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------|---|---|---|-----------------------------------|--|---|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | | | | | |
| Battelino 2011 | parallel, unverblin- det | Überlegenheit | Run-in-Phase: keine vor Randomisierung ^c Behandlungsphase: 6 Monate | 10/2008 bis 05/2009 | 120 | Slowenien, Israel, Schweden | University Medical Centre Ljubljana | primär: Hypoglykämie- zeitraum weitere: HbA1c, Lebensqualität ^d , unerwünschte Ereignisse |
| Battelino 2012 | Cross- over, unverblin- det | Überlegenheit | Run-in-Phase: 1 Monat Behandlungsphase 1: 6 Monate Wash-out-Phase: 4 Monate Behandlungsphase 2: 6 Monate | 01/2008 bis 07/2010 | 153 | Europa | Medtronic | primär: HbA1c weitere: schwere Hypoglykämien, Lebensqualität, schwere Ketoazidosen |
| Beck 2009 | parallel, unverblin- det | Überlegenheit | Run-in-Phase: 7 Tage Behandlungsphase: 26 Wochen | 01 ^d /2007 bis 12/2007 | 129 | USA | JDRF Artificial Pancreas Project | primär: Hypoglykämie- zeitraum weitere: HbA1c, schwere Hypoglykämien, Lebensqualität, diabetische Ketoazidosen |
| Tamborlane 2008 | parallel, unverblin- det | Überlegenheit | Run-in-Phase: 7 Tage Behandlungsphase: 26 Wochen | 01 ^d /2007 bis 12/2007 | 322 | USA | JDRF Artificial Pancreas Project | primär: HbA1c weitere: schwere Hypoglykämien, Lebensqualität, diabetische Ketoazidosen |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| Studie | Studien- design | Art der Hypothese | Studiendauer | Rekrui- tierungs- zeitraum | Patienten- zahl (randomi- siert) | Ort der Durch- führung | Initiator ^a | Relevante Zielkriterien ^b |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------|---|----------------------------------|---|------------------------------|---|--|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | | | | | |
| Hirsch 2008 | parallel, unverblindet | Überlegenheit | Run-in-Phase: 10 Tage Behandlungsphase: 26 Wochen | 06/2005 bis 06/2006 | 146 | USA | Medtronic | primär: HbA1c weitere: Anteil der Patienten mit HbA1c < 7 %, schwere Hypo- und Hyperglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse |
| Kordonouri 2010 | parallel, unverblindet | Überlegenheit | Run-in-Phase: keine Behandlungsphase: 52 Wochen | 02/2007 bis 10/2008 | 160 | Europa | Hannoversche Kinderheil- anstalt | primär: HbA1c weitere: schwere unerwünschte Ereignisse (schwere Hypoglykämien und schwere diabetische Ketoazidosen), Lebensqualität (Patienten) |
| Little 2014 | parallel, unverblindet | Überlegenheit | Run-in-Phase: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen | 2010 bis 06/2011 | 96 | Großbritan- nien | Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust | primär: Hypoglykämie- wahrnehmung ^c weitere: HbA1c, schwere unerwünschte Ereignisse (insbesondere schwere Hypoglykämien, diabetische Ketoazidosen), Hypoglykämieangst, Behandlungszufriedenheit |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| Studie | Studien- design | Art der Hypothese | Studiendauer | Rekrui- tierungs- zeitraum | Patienten- zahl (randomi- siert) | Ort der Durch- führung | Initiator ^a | Relevante Zielkriterien ^b |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|--|----------------------------------|---|------------------------------|---|--|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | | | | | |
| Mauras 2012 | parallel, unverblin- det | Überlegenheit | Run-in-Phase: 6 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen | 01/2009 bis 12/2010 | 146 | USA | Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) | primär: kombinierter Endpunkt aus HbA1c und schweren Hypoglykämien ^f weitere: schwere Hypoglykämien |
| Raccach 2009 | parallel, unverblin- det | Überlegenheit | Run-in-Phase: keine vor Randomisierung ^g Behandlungsphase: 6 Monate | 05/2006 bis 05/2008 | 132 | Frankreich | Medtronic | primär: HbA1c weitere: Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit |
| Riveline 2012 | parallel, unverblin- det | Überlegenheit | Run-in-Phase: 10 Tage Behandlungsphase: 1 Jahr | 05/2008 bis 06/2009 | 197 | Frankreich, Belgien | Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Inten- sification du Traitement du Diabète | primär: HbA1c weitere: schwere Hypoglykämien und diabetische Ketoazidosen, nicht schwere symptomatische Hypoglykämien ^d , Lebensqualität |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| Studie | Studien- design | Art der Hypothese | Studiendauer | Rekrui- tierungs- zeitraum | Patienten- zahl (randomi- siert) | Ort der Durch- führung | Initiator ^a | Relevante Zielkriterien ^b |
|--|--------------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|---|------------------------------|--|---|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | | | | | |
| Tumminia 2014 | Cross- over, unverblin- det | Überlegenheit | Run-in-Phase: keine Behandlungsphase 1: 6 Monate Wash-out-Phase: 2 Monate Behandlungsphase 2: 6 Monate | 01/2012 bis 03/2012 | 20 | Italien | Diabetes Center, Garibaldi- Nesima Hospital | primär: HbA1c weitere: k. A. |
| Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 | | | | | | | | |
| Secher 2013 | parallel, unverblin- det | Überlegenheit | Run-in-Phase: keine Behandlungsphase: 33 Wochen | 02/2009 bis 02/2011 | 154 | Dänemark | University of Copenhagen | primär: LGA weitere: HbA1c, schwere Hypoglykämien, Lebensqualität (Schwangere), schwanger- schaftsrelevante Endpunkte ^h |
| Diabetes mellitus Typ 2 | | | | | | | | |
| Tildesley 2013 | parallel, unverblin- det | Überlegenheit | Run-in-Phase: keine Behandlungsphase: 6 Monate | k. A. | 57 | Kanada | Providence Health Care, University of British Columbia | primär: HbA1c weitere: unerwünschte Ereignisse |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

a: Auch Studien, die nicht von Herstellern initiiert waren, wurden teilweise von diesen finanziell unterstützt.

b: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.

c: Run-in-Phase nach Randomisierung (4 Wochen): CSII oder ICT mit BGSM nach üblichem Regime inklusive Tagebuchführung zu Hypoglykämien, der Nahrungsaufnahme, Insulindosen und Sport

d: Angaben aus dem Studienregistereintrag

e: Gold Score [91]

f: Verringerung des HbA1c-Werts $\geq 0,5$ % und keine schweren Hypoglykämien

g: Run-in-Phase nach Randomisierung (12 Tage): In den ersten 3 Tagen wurden für beide Gruppen CGM-Daten mittels retrospektiver CGM-Geräte ohne Real-Time-Anzeige aufgezeichnet. In den darauffolgenden 9 Tagen begannen die Patienten der rtCGM-Gruppe, die rtCGM-Funktion ihrer Kombinationsgeräte (Insulinpumpe plus rtCGM) zu nutzen sowie die rtCGM-Alarme anzupassen. Die Pumpenfunktion wurde noch nicht genutzt, sondern die ICT fortgeführt.

h: Häufigkeit von Kaiserschnitten, Präeklampsien und Fehlgeburten

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CGM: continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung); CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie; LGA: large for gestational age (Makrosomie); rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

| Studie | Diabetes-Diagnosestellung | Vorbehandlung (vor Randomisierung) | Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien |
|--------------------------------|---------------------------|--|--|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | |
| Battelino 2011 | k. A. | Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII oder ICT ▪ keine rtCGM in den letzten 4 Wochen Keine Run-in-Phase vor Randomisierung ^a | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM > 1 Jahr; Alter 10 bis 65 Jahre; HbA1c < 7,5 % A ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft bzw. Planung einer Schwangerschaft ▪ Begleiterkrankung, die die Blutglukoseeinstellung beeinflusst ▪ Teilnahme an einer anderen Studie mit einem CGM-Gerät oder einem Arzneimittel, welches die Glukosemessung bzw. das Glukosemanagement ändern könnte |
| Battelino 2012 | k. A. | Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII seit mehr als 6 Monaten ▪ bisher keine rtCGM Während Run-in-Phase (1 Monat): <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII mit BGSM für 1 Monat inklusive verdeckte rtCGM für 2 Wochen | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM > 1 Jahr; Alter 6 bis 70 Jahre; HbA1c 7,5–9,5 % ▪ Grundverständnis von Diabetes und der CSII-Therapie (Multiple-Choice-Test) A: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft bzw. Planung einer Schwangerschaft ▪ ≥ 3 schwere Hypoglykämien in den letzten 12 Monaten ▪ bekannte gestörte Hypoglykämiewahrnehmung ▪ chronische Begleiterkrankung, die die Blutglukoseeinstellung beeinflusst ▪ Arzneimitteltherapie, die die Blutglukosewerte beeinflussen kann |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Fortsetzung)

| Studie | Diabetes-Diagnosestellung | Vorbehandlung (vor Randomisierung) | Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien |
|--------------------------------|--|--|---|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | |
| Beck 2009 | nach Urteil des Arztes, keine C-Peptid- oder Antikörperbestimmung ^b | <p>Vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII oder ICT ▪ keine rtCGM außerhalb der Klinik in den letzten 6 Monaten <p>Während Run-in-Phase (7 Tage)^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erfolgreiche Anwendung verdeckter rtCGM für 7 Tage (= Sensorbenutzung an 6 von 7 Tagen mit Aufnahme von Glukosewerten über mindestens 96 h, davon mindestens 24 h nachts) ▪ BGSM \geq 3-mal täglich | <p>E:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM \geq 1 Jahr; Alter \geq 8 Jahre; HbA1c $<$ 7 % <p>A^{b, c}:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft bzw. Planung einer Schwangerschaft ▪ psychische oder somatische Begleiterkrankung oder medikamentöse Therapie (z. B. Glukokortikoide), die nach Einschätzung des Arztes die Blutglukoseeinstellung, das Tragen des rtCGM-Sensors oder die Studie beeinflussen würde ▪ kein Ausschluss bei gut eingestellter Schilddrüsenerkrankung oder Zöliakie |
| Tamborlane 2008 | nach Urteil des Arztes, keine C-Peptid- oder Antikörperbestimmung ^b | <p>Vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII oder ICT ▪ keine rtCGM außerhalb der Klinik in den letzten 6 Monaten <p>Während Run-in-Phase (7 Tage)^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erfolgreiche Anwendung verdeckter rtCGM für 7 Tage (= Sensorbenutzung an 6 von 7 Tagen mit Aufnahme von Glukosewerten über mindestens 96 h, davon mindestens 24 h nachts) ▪ BGSM \geq 3-mal täglich | <p>E:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM \geq 1 Jahr; Alter \geq 8 Jahre; HbA1c 7–10 % <p>A^{b, c}:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft bzw. Planung einer Schwangerschaft ▪ psychische oder somatische Begleiterkrankung oder medikamentöse Therapie (z. B. Glukokortikoide), die nach Einschätzung des Arztes die Blutglukoseeinstellung, das Tragen des rtCGM-Sensors oder die Studie beeinflussen würde ▪ kein Ausschluss bei gut eingestellter Schilddrüsenerkrankung oder Zöliakie |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Fortsetzung)

| Studie | Diabetes-Diagnosestellung | Vorbehandlung (vor Randomisierung) | Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien |
|--------------------------------|---------------------------|---|--|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | |
| Hirsch 2008 | k. A. | Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII seit mindestens 6 Monaten ▪ BGSM \geq 4-mal täglich^b Während Run-in-Phase (10 Tage): <ul style="list-style-type: none"> ▪ verdeckte rtCGM für 10 Tage | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM \geq 1 Jahr; Alter 12 bis 80 Jahre; HbA1c \geq 7,5 % A: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft, Planung einer Schwangerschaft bzw. keine geeignete Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter^b ▪ kein Ausschluss bei gestörter Hypoglykämiewahrnehmung, Schilddrüsenerkrankung oder Morbus Addison ▪ medizinische, soziale oder psychosoziale Faktoren, die nach Einschätzung des Arztes gegen eine Studienteilnahme sprechen^d ▪ Teilnahme an einer anderen Studie^d |
| Kordonouri 2010 | k. A. | k. A. ^e | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM \leq 4 Wochen; Alter 1 bis 16 Jahre A ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft ▪ schwere chronische Begleiterkrankung oder genetisch bedingte Erkrankung zusätzlich zu Typ-1-Diabetes (z. B. Down-Syndrom) ▪ fehlende Unterstützung durch eine Betreuungsperson bzw. fehlendes Einverständnis, sich an das Studienprotokoll zu halten ▪ Essstörung ▪ Teilnahme an einer anderen Studie |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Fortsetzung)

| Studie | Diabetes-Diagnosestellung | Vorbehandlung (vor Randomisierung) | Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien |
|--------------------------------|---|---|--|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | |
| Little 2014 | Nach Kriterien der ADA bzw. WHO und C-Peptid-negativ ^f | <p>Vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. <p>Während Run-in-Phase (4 Wochen)^f:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BGSM für 4 Wochen inklusive verdeckte rtCGM für 7 Tage | <p>E:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM; Alter 18 bis 74 Jahre ▪ schwere Hypoglykämien innerhalb des letzten Jahres und / oder Hypoglykämiewahrnehmungsstörung^f <p>A^f:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Bereitschaft, eine optimierte ICT, CSII, rtCGM, retrospektive CGM und mindestens 4 BGSMs/Tag durchzuführen ▪ fehlende Bereitschaft, Hypoglykämien zu protokollieren ▪ Intoleranz gegenüber Insulin Glargin |
| Mauras 2012 | k. A. | <p>Vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliche Insulintherapie ≥ 1 Jahr ▪ CSII oder ICT ≥ 3 Monate ohne die Absicht, die Behandlung in den nächsten 6 Monaten zu ändern ▪ keine rtCGM in den letzten 6 Monaten <p>Während Run-in-Phase (6 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erfolgreiche Anwendung verdeckter rtCGM über 2 bis 4 Wochen (= Sensorbenutzung an 7 von 14 Tagen mit Aufnahme von Glukosewerten über mindestens 96 h, davon mindestens 24 h nachts) ▪ BGSM ≥ 3-mal täglich ▪ Ausschluss bei starker Hautreizung an der Eintrittsstelle des Sensors | <p>E:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM ≥ 1 Jahr; Alter 4 bis < 10 Jahre; HbA1c ≥ 7 % <p>A:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetesdiagnose im Alter < 6 Monate ▪ Arzneimitteltherapie, die die Blutglukoseeinstellung, die Funktionsfähigkeit des CGM-Sensors bzw. die Protokolleinhaltung beeinträchtigen kann ▪ Begleiterkrankung, die nach Einschätzung des Arztes gegen eine Studienteilnahme spricht (z. B. Asthma, wenn in den letzten Monaten mit Kortikosteroiden behandelt, zystische Fibrose)^b ▪ kein Ausschluss bei gut eingestellter Schilddrüsenerkrankung oder Zöliakie^b |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Fortsetzung)

| Studie | Diabetes-Diagnosestellung | Vorbehandlung (vor Randomisierung) | Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien |
|--------------------------------|---------------------------|--|---|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | |
| Raccach 2009 | k. A. | Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICT Keine Run-in-Phase vor Randomisierung ^b | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM \geq 1 Jahr; Alter 2 bis 65 Jahre; HbA1c \geq 8 % ▪ Diabetesbehandlung vor Studienbeginn \geq 3 Monate A: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft bzw. Möglichkeit, während der Studie schwanger zu werden ▪ schwere chronische Begleiterkrankung (z. B. Krebs, Herzversagen, Nierenerkrankung) ▪ fehlende Unterstützung durch eine Betreuungsperson bzw. fehlendes Einverständnis, sich an das Studienprotokoll zu halten^b ▪ Teilnahme an einer anderen Studie^b |
| Riveline 2012 | k. A. | Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII oder ICT ▪ BGSM \geq 2-mal täglich Während Run-in-Phase (10 Tage): <ul style="list-style-type: none"> ▪ erfolgreiche rtCGM-Eingewöhnungszeit von 10 Tagen | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM $>$ 1 Jahr; Alter 8 bis 60 Jahre; HbA1c \geq 8 % A ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft ▪ instabile Retinopathie ▪ Arzneimitteltherapie (z. B. Kortikosteroide) innerhalb der letzten 3 Monate, die die Insulinsensitivität beeinflusst ▪ somatische, psychische, soziale oder geografische Faktoren, die nach Einschätzung des Arztes gegen eine Studienteilnahme sprechen |
| Tumminia 2014 | k. A. | Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII oder ICT \geq 1 Jahr Keine Run-in-Phase | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM A: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft bzw. Planung einer Schwangerschaft ▪ schwere chronische Begleiterkrankung ▪ fehlende Bereitschaft, sich an Vorgaben hinsichtlich der Ernährung, der Insulintherapie und des Glukosemonitorings (BGSM \geq 4–5/Tag), zu halten |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Fortsetzung)

| Studie | Diabetes-Diagnosestellung | Vorbehandlung (vor Randomisierung) | Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien |
|--|---------------------------|--|--|
| Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 | | | |
| Secher 2013 | k. A. | Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM: CSII (n = 27) oder ICTⁱ (n = 96) ▪ T2DM: ICTⁱ (n = 31) ▪ Derzeit keine rtCGM Keine Run-in-Phase | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DM vor Eintritt der Schwangerschaft; Alter \geq 18 Jahre^b; ▪ Einlingsschwangerschaft vor Vollendung der 14. Gestationswoche A: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere psychiatrische Erkrankung ▪ diabetische Nephropathie ▪ schwere Begleiterkrankung mit möglicher Beeinflussung der Studie |
| Diabetes mellitus Typ 2 | | | |
| Tildesley 2013 | k. A. | Vor Studienbeginn ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulintherapie \geq 3 Monate mit oder ohne orale Antidiabetika ▪ keine CGM-Anwendung und kein CGM-Training in den letzten 6 Monaten ▪ keine IBGM-Anwendung und kein IBGM-Training in den letzten 6 Monaten Keine Run-in-Phase | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T2DM; Alter 25 bis 70 Jahre^b; HbA1c $>$ 7 %^b ▪ Bereitschaft, mindestens 3 BGSMs/Tag durchzuführen^b ▪ Bereitschaft zur Schulung in der rtCGM-Anwendung^b ▪ BGSM-Schulung^b ▪ Internetzugang^b A ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleiterkrankung, die die Teilnahme an der Studie beeinflusst ▪ Möglichkeit, während der Studie schwanger zu werden ▪ Arzneimitteltherapie (z. B. Steroide), welche die Diabeteskontrolle beeinflusst ▪ Lebererkrankung (AST- oder ALT-Level $>$ 2,5-fache über dem Referenz-Level) ▪ Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $>$ 200 μmol/L) |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Fortsetzung)

a: Run-in-Phase nach Randomisierung (4 Wochen): CSII oder ICT mit BGSM nach üblichem Regime inklusive Tagebuchführung zu Hypoglykämien, der Nahrungsaufnahme, Insulindosen und Sport

b: Angaben aus dem Studienregistereintrag

c: Angaben aus dem Studienprotokoll (JDRF 2008 [87])

d: Angaben aus dem Studienbericht

e: Die Diagnose T1DM war erst 4 Wochen vor Studienbeginn gestellt worden, daher konnte keine Vorbehandlung stattgefunden haben.

f: Angaben aus dem publizierten Studienprotokoll (Little 2012 [90]) und dem ausführlichen Studienprotokoll [74])

g: Gold-Score ≥ 4 [91]

h: Run-in-Phase nach Randomisierung (12 Tage): In den ersten 3 Tagen wurden für beide Gruppen CGM-Daten mittels CGM-Geräte ohne Real-Time-Funktion aufgezeichnet. In den darauffolgenden 9 Tagen begannen die Patienten der rtCGM-Gruppe, die rtCGM-Funktion ihrer Kombinationsgeräte (Insulinpumpe plus rtCGM) zu nutzen sowie die rtCGM-Alarmer anzupassen. Die Pumpenfunktion wurde noch nicht genutzt, sondern die ICT fortgeführt.

i: schnell- + langwirksames Insulin (n = 66), schnellwirksames + intermediäres NPH-Insulin (n = 19), humanes kurzwirksames + intermediäres NPH-Insulin (n = 9), humanes kurzwirksames + langwirksames Insulin (n = 2)

i: Insulin-Aspartat-Mix (n = 14), intermediäres NPH-Insulin + schnellwirksames / humanes schnellwirksames Insulin (n = 12), intermediäres NPH-Insulin (n = 3), schnellwirksames Insulin (n = 1), kein Insulin (n = 1)

A: Ausschlusskriterien; ADA: American Diabetes Association; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CGM: continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung); CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); DM: Diabetes mellitus; E: Einschlusskriterien; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; IBGMS: internet-based glucose monitoring system (Internetunterstützte Glukosemessung); ICT: intensivierete konventionelle Insulintherapie; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); T1DM: Diabetes mellitus Typ 1; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; WHO: World Health Organization

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--------------------------------|---|--|---|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Battelino 2011 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutglukosezielwerte: nüchtern 70–130 mg/dl; postprandial < 180 mg/dl ▪ Therapie: CSII oder ICT ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anlegen und Kalibrierung des CGM-Sensors ▫ Benutzung des CGM-Geräts ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 5 Studienvisiten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM, 100 % Tragezeit (Sensorwechsel alle 5 Tage) ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ BGSM ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Interpretation von rtCGM-Daten inklusive Anpassung der Insulintherapie ▫ keine schriftlichen Instruktionen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ BGSM ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ alle 14 Tage über 5 Tage | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--------------------------------|---|---|--|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Battelino 2012 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: k. A. ▪ Therapie: CSII ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ intensives Diabetesmanagement ▫ Inbetriebnahme des rtCGM-Geräts ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten alle 6 Wochen ▫ Anpassung der Insulinbehandlung ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Beginn der Behandlungsphasen über maximal 15 Tage | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM, mindestens 80 % Tragezeit ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung von rtCGM-Daten durch behandelnde Personen ▫ BGSM ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Interpretation von rtCGM-Daten inklusive Anpassung der Insulintherapie ▫ schriftliche Instruktionen unklaren Inhalts | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ BGSM ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ nach 1,5, 3, 4,5 und 6 Monaten über maximal 15 Tage | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--------------------------------|---|--|---|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Beck 2009 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutglukosezielwerte: nüchtern 70–130 mg/dl; postprandial < 180 mg/dl; nachts 100–150 mg/dl ▪ Therapie: CSII oder ICT ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Inbetriebnahme des rtCGM-Geräts (Run-in) ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 7 Studienvisiten plus 6 Telefonvisiten alternierend ▫ Anpassung der Insulinbehandlung ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Studienbeginn über 7 Tage | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ tägliche rtCGM-Anwendung (100 % Tragezeit) ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung von rtCGM-Daten durch Patienten ▫ BGSM vor Therapieanpassung ▪ Schulung^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anpassung der Insulintherapie und Behandlung von Hypoglykämien anhand von Trends des Glukoseverlaufs (rtCGM-Gerät) ▫ schriftliche Instruktionen mit festen Algorithmen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 4 BGSMs/Tag ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ nach 3 Monaten und 6 Monaten (Studienende) über 7 Tage ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anpassung der Insulintherapie und Behandlung von Hypoglykämien anhand von BGSM-Auswertung ▫ schriftliche Instruktionen mit festen Algorithmen | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--------------------------------|---|--|---|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Tamborlane 2008 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutglukosezielwerte: nüchtern 70–130 mg/dl; postprandial < 180 mg/dl; nachts 100–150 mg/dl ▪ Therapie: CSII oder ICT ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Inbetriebnahme des rtCGM-Geräts (Run-in-Phase) ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 7 Studienvisiten plus 6 Telefonvisiten alternierend ▫ Anpassung der Insulinbehandlung ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Studienbeginn über 7 Tage | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ tägliche rtCGM-Anwendung (100 % Tragezeit) ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung von rtCGM-Daten durch Patienten ▫ BGSM vor Therapieanpassung ▪ Schulung^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anpassung der Insulintherapie und Behandlung von Hypoglykämien anhand von Trends des Glukoseverlaufs (rtCGM-Gerät) ▫ schriftliche Instruktionen mit festen Algorithmen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 4 BGSMs/Tag ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ nach 3 Monaten und 6 Monaten (Studienende) über 7 Tage ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anpassung der Insulintherapie und Behandlung von Hypoglykämien anhand von BGSM-Auswertung ▫ schriftliche Instruktionen mit festen Algorithmen | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--------------------------------|--|---|--|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Hirsch 2008 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Senkung des HbA1c auf 7 % bei Jugendlichen bzw. < 7 % bei Erwachsenen ▫ Vermeidung von Hypoglykämien ▫ Blutglukosezielwerte: k. A. ▪ Therapie: CSII ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ intensives Diabetesmanagement ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>mindestens</i> 4 Studienvisiten ▫ <i>Anpassung der Insulintherapie</i> ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Studienbeginn über 6 Tage | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM (2 Sensoren pro Woche über jeweils 3 Tage = 86 % Tragezeit) ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ ≥ 4 BGSMs/Tag sowie <i>vor Therapieanpassung</i> ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung von rtCGM-Daten durch Patienten und behandelnde Personen ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nutzung der rtCGM-Daten (keine weiteren Angaben) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 4 BGSMs/Tag ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ nach 3 Monaten und 6 Monaten (Studienende) über 6 Tage | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--------------------------------|---|---|---|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Kordonouri 2010 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutglukosezielwerte: nüchtern 5–8 mmol/l; postprandial < 10 mmol/l; abends 6,7–10 mmol/l; nachts 4,5–9 mmol/l ▪ Therapie: CSII ▪ Schulung: k. A. ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 4 Studienvsiten + regelmäßige Diabetessprechstunde (alle 6 bis 10 Wochen) ▫ Anpassung der Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ <u>tägliche rtCGM-Anwendung (100 % Tragezeit; Sensor-wechsel alle 3 Tage) in den ersten 6 Wochen, danach mindestens 50 % der Zeit</u> ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten bzw. ihre Eltern ▫ BGSM vor Therapieanpassung ▪ Schulung: Es ist unklar, ob die Patienten bzw. ihre Eltern eine Schulung zur Nutzung der rtCGM-Daten erhielten. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 4 BGSMs/Tag ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ nach 6 Monaten und 12 Monaten (Studienende) über 6 Tage | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--------------------------------|---|--|---|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Little 2014 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Vermeidung biochemischer Hypoglykämien (< 3 mmol/l) ▫ Blutglukosezielwerte: nüchtern 5,0–7,0 mmol/l; präprandial 4,5–7,0 mmol/l; postprandial 6,0–8,0 mmol/l; abends 6,0–8,0 mmol/l; nachts 5,0–7,0 mmol/l ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CSII oder ICT ▫ Bolus-Wizard-Funktion zur Berechnung der prandialen Insulindosis^d ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ intensives Diabetesmanagement mit Fokus auf Vermeidung von Hypoglykämien ▫ technische Aspekte der Insulinverabreichung und des Glukosemonitorings ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 7 Studienvisiten + telefonische Betreuung (täglich in der 1. Woche, danach 1-mal pro Woche) ▫ Hypoglykämievermeidung ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zu Studienbeginn über 7 Tage | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM, mindestens 7 Tage zu Monatsende (= mindestens 25 % Tragezeit; Sensorwechsel alle 7 Tage) ▫ Therapieanpassung in real-time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung von rtCGM-Daten durch Patienten ▫ 4 BGSMs/Tag und 1-mal wöchentlich 8 BGSMs/Tag ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nutzung der rtCGM-Daten: Trendanzeige, Hypo- und Hyperglykämie-Alarme ▫ schriftliche Instruktionen für die Therapieanpassung anhand der real-time-Anzeigen sowie retrospektiver Auswertung der rtCGM-Daten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 4 BGSMs/Tag und 1-mal wöchentlich 8 BGSMs/Tag ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ alle 4 Wochen über 7 Tage^e | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--------------------------------|---|---|--|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Mauras 2012 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutglukosezielwerte: nüchtern 80–150 mg/dl; postprandial < 200 mg/dl; abends 100–150 mg/dl; nachts 80–150 mg/dl ▪ Therapie: CSII oder ICT ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 7 Studienvisiten plus 6 Telefonvisiten alternierend ▫ Anpassung der Insulinbehandlung ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zu Studienbeginn über 2–4 Wochen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ tägliche rtCGM-Anwendung (100 % Tragezeit) ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienteneatern ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung von rtCGM-Daten durch Patienteneatern ▫ ≥ 4 BGSMs/Tag, insbesondere vor Therapieanpassung ▪ Schulung (der Patienteneatern): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anpassung der Insulintherapie und Behandlung von Hypoglykämien anhand von Trends des Glukoseverlaufs (rtCGM-Gerät) und retrospektiver rtCGM-Auswertung ▫ schriftliche Instruktionen mit festen Algorithmen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 4 BGSMs/Tag ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ nach 3 Monaten und 6 Monaten (Studienende), um Sensorwerte von mindestens 96 Stunden zu erhalten, davon 24 Stunden nächtliche Werte ▪ Schulung (der Patienteneatern): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anpassung der Insulintherapie und Behandlung von Hypoglykämien anhand von BGSM-Auswertung ▫ schriftliche Instruktionen mit festen Algorithmen | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--------------------------------|---|---|--|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Raccach 2009 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: k. A. ▪ Therapie: Wechsel von ICT auf CSII ▪ Schulung: k. A. ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 5 Studienvisiten ▫ Anpassung der Insulintherapie ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Studienbeginn über 3 Tage | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM, mindestens 70 % Tragezeit ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung von rtCGM-Daten durch Patienten und behandelnde Personen gemeinsam ▫ ≥ 3 BGSMs/Tag, insbesondere vor Therapieanpassung ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Interpretation von rtCGM-Daten inklusive Therapieanpassung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 3 BGSMs/Tag ▫ Therapieanpassung anhand von BGSM-Daten durch Patienten und behandelnde Personen gemeinsam ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Studienende über 3 Tage | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--------------------------------|---|--|--|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Tumminia 2014 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: k. A. ▪ Therapie: CSII oder ICT ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ intensives Diabetesmanagement ▫ technische Schulung zum Blutglukosemeter und CGM-Gerät ▫ Instruktionen, wie Hypo- und Hyperglykämien verhindert bzw. korrigiert werden können und wie auf Hypo- und Hyperglykämie-Alarme reagiert werden sollte ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 3 Studienvisiten pro Behandlungsphase ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zu Beginn und Ende jeder Behandlungsphase über je 7 Tage | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM, mindestens 2–3 Wochen pro Monat (= mindestens 50 % Tragezeit) ▫ Therapieanpassung in real-time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ $\geq 4\text{--}5$ BGSM/Tag | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ $\geq 4\text{--}5$ BGSMs/Tag | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--|--|---|--|--|
| Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 | | | | |
| Secher 2013 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Senkung des HbA1c auf < 5,6 % nach 20 Wochen ▫ Reduktion nächtlicher Hypoglykämien ▫ Blutglukosezielwerte: nüchtern 4,0–6,0 mmol/l; 1,5 h postprandial 4,0–8,0 mmol/l; abends 6,0–8,0 mmol/l ▪ Therapie bei T1DM / T2DM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CSII (n = 27) / (n = 0) ▫ ICT (n = 96) / (n = 30) ▫ kein Insulin (n = 0) / (n = 1) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ intermittierende rtCGM-Nutzung^e (ca. 15 %^f Tragezeit) ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung durch Patienten und behandelnde Personen ▫ 7 BGSMs/Tag, insbesondere vor Therapieanpassung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 7 BGSMs/Tag | intermittierende rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--|--|---|--|------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 | | | | |
| Secher 2013 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ diätische Beratung zu Studienbeginn ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 5 Studienvisiten ▫ jede 2. Woche Beratung zur Anpassung der Insulintherapie durch einen erfahrenen Diabetologen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Inbetriebnahme des rtCGM-Geräts ▫ Interpretation von rtCGM-Daten inklusive Anpassung der Insulintherapie und Reaktion auf Hyper- und Hypoglykämien ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ telefonische Betreuung nach Bedarf | | |
| Diabetes mellitus Typ 2 | | | | |
| Tildesley 2013 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: k. A. ▪ Therapie: Insulintherapie ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Diabetesmanagement ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 3 Studienvisiten ▫ Feedback alle 2 Wochen anhand der auf eine sichere Webseite hochgeladenen Daten (BGSM-Gruppe) oder der per E-Mail an den medizinischen Betreuer gesendeten Daten (Gruppe mit rtCGM)^g ▫ Anpassung der Insulintherapie, Glukosemonitoring-Frequenz, Life-Style-Änderungen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM (k. A. zurTragezeit) ▫ Therapieanpassung in real-time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ 3 BGSMs/Tag ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Benutzung des rtCGM-Geräts, keine weiteren Angaben | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 3 BGSMs/Tag | rtCGM + BGSM vs. BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

a: Angaben aus der Publikation des Studienprotokolls (JDRF 2008 [87])

b: Beginn der Therapie erst nach der 12-tägigen Run-in-Phase, die nach der Randomisierung stattfand

c: Es ist unklar, ob auch bei den Patienten der BGSM-Gruppe die Therapie anhand retrospektiv ausgewerteter CGM-Daten angepasst wurde. Während in Little 2014 [78] steht: „Each study visit was preceded by a 7-day retrospective CGM profile, with participants and investigators blinded to data until study completion.“, ist im ausführlichen Studienprotokoll [74] zu finden: „The patients are blinded to the results of this monitoring system until the data is downloaded at the end of the 7 days. The results of the CGM are then used to form part of the individualised education programme at each of the study visits.“

d: Auch die Patienten, welche eine intensivierete Insulintherapie mit Selbstinjektion durchführten, erhielten eine Insulinpumpe, um die Bolus-Wizard-Funktion verwenden zu können.

e: Angebot der intermittierenden rtCGM-Nutzung für 6 Tage in den Wochen 8, 12, 21, 27, 33. Empfehlung zur dauerhaften Verwendung des rtCGM-Geräts. Mindestens sollte das rtCGM-Gerät jedoch für 3 Tage in den Wochen 8, 12, 21, 27, 33 genutzt werden.

f: eigene Berechnung

g: Im ursprünglichen Studienregistereintrag [NCT01175408] war angegeben, dass die Patienten der rtCGM-Gruppe kein Feedback anhand der rtCGM-Daten erhielten. Eine Autorenanfrage zur Klärung der Diskrepanz zwischen Publikation und Studienregistereintrag ergab keine Antwort. Jedoch wurde der Studienregistereintrag einen Tag nach der Autorenanfrage geändert, sodass im aktuellen Studienregistereintrag [NCT01175408] nun angegeben ist, dass die Patienten der rtCGM-Gruppe Feedback anhand der rtCGM-Daten erhielten.

Kursiv: Angaben aus dem Studienbericht

Unterstrichen: Angaben aus dem Studienprotokoll

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CGM: continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung); CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); h: Stunde; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ICT: intensivierete konventionelle Insulintherapie; k. A.: keine Angaben; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); T1DM: Diabetes mellitus Typ 1; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; vs.: versus

Tabelle 12: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich der 3-armigen Studie

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe A Therapie, Schulung | Prüfinterventionsgruppe B Therapie, Schulung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung | Betrachtete Vergleiche |
|---|--|---|---|--|---|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | | |
| Riveline 2012 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutglukosezielwerte: nüchtern 90–130 mg/dl; postprandial < 180 mg/dl ▪ Therapie: CSII oder ICT ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Inbetriebnahme des rtCGM-Geräts ▫ intensives Diabetesmanagement ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 5 Studienvisiten ▫ Anpassung der Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM 100 % Tragezeit ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung durch Patienten (bei Studienvisiten durch Patienten und behandelnde Personen) ▫ ≥ 3 BGSMs/Tag, insbesondere vor Therapieanpassung ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Interpretation von rtCGM-Daten inklusive Anpassung der Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ durchschnittliche Tragezeit der rtCGM: 67 %^a ▫ innerhalb der ersten 3 Monate intermittierende rtCGM: 2 Wochen/Monat ▫ anschließend durch Arzt bestimmte rtCGM-Nutzung^b ▫ nachträgliche Auswertung mit Therapieanpassung ▫ ≥ 3 BGSMs/Tag, insbesondere vor Therapieanpassung ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Interpretation von rtCGM-Daten inklusive Anpassung der Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 3 BGSMs/Tag | <p>(1) konstante rtCGM (Patient) + BGSM vs. BGSM</p> <p>(2) intermittierende rtCGM (Arzt) + BGSM vs. BGSM</p> |
| <p>a: Eigene Berechnung. Die Intensität der rtCGM stand nicht bereits vor Studienbeginn fest.</p> <p>b: bei HbA1c-Wert < 7,5 % 2 Wochen/Monat über 3 Monate; bei HbA1c-Wert $\geq 7,5$ %, mehr als 4 leichten Hypoglykämien bzw. einer schweren Hypoglykämieerhöhung auf 20, 25 oder 30 Tage pro Monat für 3 Monate</p> <p>BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie; k. A.: keine Angaben; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); vs.: versus</p> | | | | | |

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation

| Studie | Randomisierte Patienten (Anzahl) | Alter in Jahren (MW (SD)) | Patienten < 18 Jahre (Anzahl (%)) | Patienten mit CSII während der Studie (Anzahl (%)) | Mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn (MW (SD)) | Geschlecht weiblich (%) | Diabetesdauer in Jahren (MW (SD)) | Studien-abbrecher (Anzahl (%)) |
|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---|--|---|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | | | | | |
| Battelino 2011 | 120 | k. A. | 53 ^a (44) ^a | 81 ^a (68) ^a | k. A. | 38 | k. A. | 19 ^a (16) ^a |
| rtCGM | 62 | 25,7 (14,1) | 27 (44) | 47 (76) | 6,92 (0,56) | 42 | 11,6 (11,3) | 9 (15) ^a |
| BGSM | 58 | 26,0 (14,6) | 26 (45) | 34 (59) | 6,91 (0,67) | 33 | 11,4 (11,4) | 10 (17) ^a |
| Battelino 2012 ^b | 153 | k. A. | 72 ^{a, c} (47) ^{a, c} | 153 (100) | k. A. | 48 | k. A. | 15 ^a (10) ^a |
| OFF/ON | 76 | 28 (17) | 35 ^c (46) ^{a, c} | 76 (100) | 8,5 (0,6) | 51 | 14 (10) | 7 (9) ^a |
| ON/OFF | 77 | 28 (16) | 37 ^c (48) ^{a, c} | 77 (100) | 8,3 (0,7) | 46 | 16 (12) | 8 (10) ^a |
| Beck 2009 | 129 | k. A. | k. A. ^d | 111 ^a (86) ^a | k. A. | 53 | k. A. ^e | 2 (2) ^a |
| rtCGM | 67 | 29,3 (16,3) | | 62 (93) | 6,4 (0,5) | 54 | | 0 (0) |
| BGSM | 62 | 32,0 (17,7) | | 49 (79) | 6,5 (0,3) | 52 | | 2 (3) ^a |
| Tamborlane 2008 | 322 | k. A. | k. A. | 256 ^a (80) ^a | k. A. | 56 ^a | k. A. | 5 (2) ^a |
| ≥ 25 Jahre: | | | | | | | | |
| rtCGM | 52 | 41,2 (11,2) | 0 (0) | 43 (83) | 7,6 (0,5) | 60 | 23,6 (10,6) | 2 (4) ^a |
| BGSM | 46 | 44,6 (12,3) | 0 (0) | 39 (85) | 7,6 (0,5) | 57 | 21,8 (10,4) | 0 (0) |
| 15–24 Jahre: | | | | | | | | |
| rtCGM | 57 | 18,8 (3,0) | k. A. | 38 (67) | 8,0 (0,7) | 51 | 9,5 (4,8) | 1 (2) ^a |
| BGSM | 53 | 18,2 (2,7) | k. A. | 40 (75) | 7,9 (0,8) | 72 | 8,8 (4,0) | 2 (4) ^a |
| 8–14 Jahre: | | | | | | | | |
| rtCGM | 56 | 11,4 (2,0) | 56 (100) | 47 (84) | 8,0 (0,7) | 48 | 6,2 (3,1) | 0 (0) |
| BGSM | 58 | 11,6 (2,1) | 58 (100) | 49 (84) | 7,9 (0,6) | 50 | 5,3 (2,8) | 0 (0) |
| Hirsch 2008 | 146 | 32,4 (15,42) | 43 ^a (29) ^a | 146 (100) | 8,46 (0,70) | 58 | 18,2 (11,5) | 8 (5) ^a |
| rtCGM | 72 | 32,0 (14,60) | 20 (28) | 72 (100) | 8,53 (0,77) | 53 | 19,8 (12,4) | 6 (8) ^a |
| BGSM | 74 | 32,9 (16,27) | 23 (31) | 74 (100) | 8,39 (0,63) | 62 | 16,7 (10,4) | 2 (3) ^a |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

| Studie | Randomisierte Patienten (Anzahl) | Alter in Jahren (MW (SD)) | Patienten < 18 Jahre (Anzahl (%)) | Patienten mit CSII während der Studie (Anzahl (%)) | Mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn (MW (SD)) | Geschlecht weiblich (%) | Diabetesdauer in Jahren (MW (SD)) | Studienabbrucher (Anzahl (%)) |
|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|---|--|---|-------------------------|--|----------------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | | | | | |
| Kordonouri 2010 | 160 | 8,8 ^f (4,4) ^f | 160 (100) | 160 (100) | 11,3 (2,1) | 48 ^{a, f} | 9,6 Tage ^f (6,0) ^f | 6 ^a (4) |
| rtCGM | 80 | 8,5 ^g (4,6) ^g | 80 (100) | 80 (100) | 11,2 (2,1) | 47 ^{a, g} | k. A. | 4 ^a (5) ^a |
| BGSM | 80 | 9,1 ^h (4,2) ^h | 80 (100) | 80 (100) | 11,5 (2,2) | 49 ^{a, h} | k. A. | 2 ^a (3) ^a |
| Little 2014 | 96 | 48,6 (12,2) | 0 (0) | 46 ^a (48) ^a | 8,2 (1,2) | 64 ^a | 28,9 (12,3) | k. A. |
| rtCGM | 48 ^a | 50,1 (12,6) | 0 (0) | k. A. | 8,2 (1,1) | 69 ^a | 31,0 (12,2) | |
| BGSM | 48 ^a | 47,1 (11,8) | 0 (0) | k. A. | 8,3 (1,3) | 58 ^a | 26,7 (12,1) | |
| Mauras 2012 | 146 | 7,5 (1,7) | 146 (100) | 94 (64) | 7,9 (0,8) | 46 | 3,5 ⁱ (2,2; 5,2) ⁱ | 9 ^a (6) ^a |
| rtCGM | 74 | 7,5 (1,8) | 74 (100) | 44 (59) | 7,9 (0,8) | 46 | 3,9 ⁱ (2,8; 5,2) ⁱ | 5 (7) |
| BGSM | 72 | 7,5 (1,7) | 72 (100) | 50 (69) | 7,9 (0,8) | 46 | 2,9 ⁱ (1,9; 5,6) ⁱ | 4 (6) |
| Racciah 2009 | 132 | 28,5 ^j (15,9) ^j | 46 ^{c, j} (40) ^{c, j} | 132 (100) | k. A. | 44 ^{a, j} | k. A. | 20 (15) ^a |
| rtCGM | 66 | 28,1 ^k (15,1) ^k | 22 ^{c, k} (40) ^{c, k} | 66 (100) | 9,11 (1,28) | 45 ^{a, k} | 11,2 ^k (9,0) ^k | 14 (21) ^a |
| BGSM | 66 | 28,8 ^l (16,7) ^l | 24 ^{c, l} (40) ^{c, l} | 66 (100) | 9,28 (1,19) | 43 ^{a, l} | 12,3 ^l (8,8) ^l | 6 (9) ^a |
| Riveline 2012 | 197 | 36,4 ^m (13,6) ^m | 24 ^{c, m} (13) ^{c, m} | 94 ^m (53) ^m | 9,0 ^m (0,9) ^m | 47 ^{a, m} | 16,9 ^m (9,6) ^m | 19 (10) ^a |
| rtCGM konstant (Patient) | 69 ⁿ | 37,5 ^o (13,4) ^o | 7 ^{c, o} (11) ^{c, o} | 30 ^o (48) ^o | 9,0 ^o (0,8) ^o | 50 ^{a, o} | 16,4 ^o (9,1) ^o | 7 ⁿ (10) ^a |
| rtCGM intermittierend (Arzt) | 61 ⁿ | 33,5 ^p (13,3) ^p | 8 ^{c, p} (15) ^{c, p} | 27 ^p (49) ^p | 8,9 ^p (0,9) ^p | 55 ^{a, p} | 15,4 ^p (8,9) ^p | 6 ⁿ (10) ^a |
| BGSM | 67 ⁿ | 37,8 ^q (13,9) ^q | 9 ^{c, q} (15) ^{c, q} | 37 ^q (61) ^q | 8,8 ^q (0,9) ^q | 36 ^{a, q} | 18,8 ^q (10,6) ^q | 6 ⁿ (9) ^a |
| Tumminia 2014 ^f | 20 | 34 ^a (18; 60) ^s | 0 (0) | 10 (50) | k. A. ^t | 70 ^a | 17 ^u (k. A.) ^y | 0 (0) |
| BGSM/rtCGM | 10 | k. A. | 0 (0) | 5 (50) | | k. A. | k. A. | 0 (0) |
| rtCGM/BGSM | 10 | k. A. | 0 (0) | 5 (50) | | k. A. | k. A. | 0 (0) |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

| Studie | Randomisierte Patienten (Anzahl) | Alter in Jahren (MW (SD)) | Patienten < 18 Jahre (Anzahl (%)) | Patienten mit CSII während der Studie (Anzahl (%)) | Mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn (MW (SD)) | Geschlecht weiblich (%) | Diabetesdauer in Jahren (MW (SD)) | Studien-abbrecher (Anzahl (%)) |
|---|----------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|-------------------------|--|------------------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 | | | | | | | | |
| Secher 2013 | 154 ^w | 32 ^x (19; 43) ^x | 0 (0) | 27 (18) ^a | k. A. | 100 | 11 ^x (1; 38) ^x | 5 ^y (3) ^a |
| rtCGM | 79 | 32 ^x (21; 42) ^x | 0 (0) | k. A. | 6,6 ^x (5,3; 10,0) ^x | 100 | 10 ^x (1; 37) ^x | 3 (4) |
| BGSM | 75 | 31 ^x (19; 43) ^x | 0 (0) | k. A. | 6,8 ^x (5,3; 10,7) ^x | 100 | 12 ^x (1; 38) ^x | 2 (3) |
| Diabetes mellitus Typ 2 | | | | | | | | |
| Tildesley 2013 | 57 | k. A. | 0 (0) | k. A. | k. A. | 36 ^{a, z} | k. A. | 17 (30) ^a |
| rtCGM | 32 | 58,0 ^{aa} (8,8) ^{aa} | 0 (0) | | 8,80 ^{aa} (1,37) ^{aa} | 36 ^{a, aa} | 17,4 ^{aa} (7,9) ^{aa} | 12 ^{bb} (38) ^a |
| BGSM | 25 | 59,5 (10,7) | 0 (0) | | 8,79 (1,25) | 36 ^a | 17,0 (7,1) | 5 (20) ^a |
| <p>a: eigene Berechnung b: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Cross-over-Studie. In der ON-Phase trugen die Patienten ein CGM-Gerät mit aktiver Real-Time-Funktion, in der OFF-Phase ein CGM-Gerät mit verblindeter Real-Time-Funktion. c: Angaben für Patienten < 19 Jahre d: Mindestens 18 (27 %) und höchstens 33 (49 %) in der rtCGM-Gruppe. Mindestens 11 (18 %) und höchstens 29 (47 %) in der BGSM-Gruppe e: Angaben ausschließlich pro Altersgruppe (rtCGM / BGSM): ≥ 25 Jahre: 25,6 (16,6) / 28,6 (12,7); 15–24 Jahre: 8,7 (5,3) / 8,1 (4,5); 8–14 Jahre: 4,9 (2,6) / 4,4 (3,2) f: Daten von 154 Nichtabbrechern g: Daten von 76 Nichtabbrechern h: Daten von 78 Nichtabbrechern i: Median (Interquartil-Spannweite) j: Daten von 115 FAS-Patienten k: Daten von 55 FAS-Patienten l: Daten von 60 FAS-Patienten m: Daten von 178 FAS-Patienten</p> | | | | | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

n: Ergebnis einer Autorenanfrage
o: Daten von 62 FAS-Patienten
p: Daten von 55 FAS-Patienten
q: Daten von 61 FAS-Patienten
r: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Cross-over-Studie.
s: Minimum; Maximum
t: Alle eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert größer als 8,0 % auf.
u: eigene Berechnung anhand der mittleren Diabetesdauer der ICT- und CSII-Patienten
v: Alle Patienten hatten eine Diabetesdauer von mehr als 1 Jahr.
w: 123 Typ-1-Diabetiker und 31 Typ-2-Diabetiker
x: Median (Minimum; Maximum)
y: 5 Frauen hatten eine Fehlgeburt.
z: Angaben für 50 Patienten
aa: Angaben für 25 Patienten
bb: 7 Patienten brachen die Studie unmittelbar nach der Randomisierung ab, da sie mit der Zuteilung zur rtCGM-Gruppe unzufrieden waren.
kursiv: Angaben aus dem Studienbericht
BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CGM: continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung); CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); FAS: full analysis set; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ICT: intensivierete konventionelle Insulintherapie; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten);
SD: Standardabweichung

5.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

4 der 13 eingeschlossenen Studien – Battelino 2011, Hirsch 2008, Raccach 2009 und Tumminia 2014 – wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 14).

Bei allen 4 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial war unklar, ob die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war.

Die Ergebnisse der Studie Tildesley 2013 wurden sämtlich als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]). Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials erübrigte sich aus diesem Grund.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Patienten oder Behandelnde verblindet. Allerdings war die Verblindung der Patienten und Behandelnden kaum sinnvoll möglich, da es Teil der Behandlung war, dass die Patienten die verwendeten Geräte aktiv benutzten. In einigen Studien berieten zusätzlich die behandelnden Ärzte die Patienten hinsichtlich der Ergebnisse der verwendeten Geräte. Daher wurde die fehlende Verblindung der Patienten und Behandelnden nicht als ein Qualitätsmangel der Studien betrachtet. Gleichwohl können die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Behandelnden verzerrt sein – unabhängig davon, ob es möglich war, die Patienten und Behandelnden zu verblinden. Ob dies der Fall ist, hängt vom untersuchten Endpunkt ab und wird daher auf Endpunktebene bewertet. Dies wird in den entsprechenden Abschnitten dargestellt.

Tabelle 14: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

| Studie | Randomisierungssequenz adäquat erzeugt | Adäquate Zuteilungsverdeckung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------|--|-------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| Battelino 2011 | <u>ja</u> | unklar ^a | nein | nein | ja | ja | hoch |
| Battelino 2012 | <u>ja</u> | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| Beck 2009 | <u>ja</u> | <u>ja</u> | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| Tamborlane 2008 | <u>ja</u> | <u>ja</u> | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| Hirsch 2008 | ja | unklar ^b | nein | nein | ja | ja | hoch |
| Kordonouri 2010 | <u>ja</u> | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| Little 2014 | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| Mauras 2012 | <u>ja</u> | <u>ja</u> | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| Raccach 2009 | ja | unklar ^c | nein | nein | ja | ja | hoch |
| Riveline 2012 | <u>ja</u> | <u>ja</u> | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| Secher 2013 | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| Tildesley 2013 | entfällt ^d | | | | | | |
| Tumminia 2014 | ja | unklar ^e | unklar ^f | unklar ^f | nein ^g | ja | hoch |

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fortsetzung)

| |
|---|
| <p>a: Trotz der Antwort von Abbott blieb aufgrund der gewählten Vorgehensweise (Blockrandomisierung mit einer festen Blockgröße von 2) bei der Randomisierung unklar, ob die Zuteilungsverdeckung gewährleistet war.</p> <p>b: Die Antwort von Medtronic zur genauen Vorgehensweise bezüglich der Zuteilungsverdeckung ließ offen, ob die Umschläge blickdicht gewesen waren.</p> <p>c: Die Antwort von Medtronic zur genauen Vorgehensweise bezüglich der Zuteilungsverdeckung ließ offen, ob die Umschläge sequenziell nummeriert und blickdicht gewesen waren.</p> <p>d: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Studie erübrigt sich, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]).</p> <p>e: Es fehlen jegliche Angaben zur Zuteilungsverdeckung.</p> <p>f: Die Verblindung der Patienten und Behandelnden war kaum sinnvoll möglich, da es Teil der Behandlung war, dass die Patienten die verwendeten Geräte aktiv benutzten.</p> <p>g: Für den primären Endpunkt, HbA1c-Wert-Reduktion, wurden nur die Ergebnisse der Patienten berichtet, die die rtCGM mindestens 40 % der Zeit verwendeten. Dieser Trennwert wurde mittels einer Regressionskurve anhand der Studiendaten ermittelt.</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts</p> <p><u>Unterstrichen:</u> Ergebnis einer Autorenanfrage</p> <p><u>2x unterstrichen:</u> Ergebnis einer Herstelleranfrage</p> <p>BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)</p> |
|---|

5.2.2 Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 15 bis Tabelle 18 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der 2 eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM aufgeführt.

Studiendesign

Beide eingeschlossenen Studien wurden in einem unverblindeten Parallelgruppendesign durchgeführt. In der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen (Petrovski 2011) wurde kein primärer Endpunkt genannt, in der anderen Studie (Riveline 2012) war der HbA1c der primäre Endpunkt.

In einer der beiden Studien (Riveline 2012) fand vor der Randomisierung eine Run-in-Phase statt, die der Selektion der Patienten diente. Nur solche Patienten, die das CGM-Gerät in der Run-in-Phase ausreichend lange verwendet hatten, wurden eingeschlossen.

Behandlungsschemata

In beiden Studien wendeten die Patienten eine intensivierete Insulintherapie an, es wurden keine Studien identifiziert, in denen Patienten eine konventionelle Insulintherapie durchführten. In der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen verwendeten alle Patienten eine Insulinpumpe. In der anderen Studie nutzte ein Teil der Patienten eine Insulinpumpe, während der andere Teil sich das Insulin selbst injizierte. Es wurden keine Studien identifiziert, in denen alle Patienten eine intensivierete Insulintherapie mit Selbstinjektion durchführten.

In beiden Studien wurde die rtCGM, die während der gesamten Studiendauer durchgängig verwendet werden sollte, mit einer rtCGM verglichen, welche intermittierend verwendet werden sollte. Die intermittierende rtCGM unterschied sich in den beiden eingeschlossenen Studien in den folgenden Punkten: Während die rtCGM in Petrovski 2011 nach einem festgelegten Schema angewendet werden sollte (1 Woche rtCGM gefolgt von 1 Woche ohne rtCGM), war dies in Riveline 2012 nur in den ersten 3 Monaten der Fall (2 Wochen rtCGM pro Monat). In den folgenden 9 Monaten wurde die Intensität der rtCGM-Anwendung in Abhängigkeit vom Therapieerfolg alle 3 Monate von den behandelnden Ärzten für jeden Patienten individuell neu bestimmt. Bei Petrovski 2011 sollten die Patienten die rtCGM in der Gruppe mit intermittierender rtCGM-Nutzung 50 % der Zeit nutzen, während bei Riveline 2012 die Patienten in der Gruppe mit arztgesteuerter rtCGM-Nutzung die rtCGM durchschnittlich 67 % der Zeit verschrieben bekamen.

In Riveline 2012 sollte die Anpassung der Therapie nicht allein anhand der rtCGM-Daten vorgenommen werden, sondern ausschließlich in Verbindung mit einer bestätigenden BGSM. Die rtCGM diente vor allem dazu, die Patienten über Glukoseverläufe zu informieren sowie zu alarmieren, sobald eine Hypo- oder Hyperglykämie drohte. In Petrovski 2011 fanden sich

keine Angaben dazu, ob die Therapie allein anhand der rtCGM-Daten vorgenommen werden sollte.

In keiner der beiden Studien kam die retrospektive CGM zum Einsatz.

Studiendauer

Die Studie mit schwangeren Diabetikerinnen dauerte 9 Monate, die andere Studie 1 Jahr.

Studienpopulation

In der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen waren 25 Patientinnen eingeschlossen, in der anderen Studie 130 Patienten. Beide eingeschlossenen Studien wurden mit Typ-1-Diabetikern durchgeführt. Zu Typ-2-Diabetikern wurde keine Studie identifiziert.

In Riveline 2012 waren Kinder, Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen, während die vorhandenen Angaben zum Alter in Petrovski 2011 nahelegen, dass ausschließlich Erwachsene eingeschlossen wurden.

Riveline 2012 schloss ausschließlich Patienten mit HbA1c-Werten ein, die oberhalb des empfohlenen Zielbereichs lagen. In der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen war der HbA1c-Wert kein Einschlusskriterium; hier lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn im Durchschnitt bei 7 %.

Während in Petrovski 2011 keine Information zu Studienabbrechern geliefert wurde, betrug der Anteil der Studienabbrecher in Riveline 2012 10 %.

Tabelle 15: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

| Studie | Studien-design | Art der Hypothese | Studiendauer | Rekrutierungszeitraum | Patientenzahl (randomisiert) | Ort der Durchführung | Initiator ^a | Relevante Zielkriterien ^b |
|----------------|------------------------|-------------------|---|-----------------------|------------------------------|----------------------|---|--|
| Petrovski 2011 | parallel, unverblindet | Überlegenheit | Run-in-Phase: keine Behandlungsphase: 9 Monate | k. A. | 25 | Mazedonien | Macedonian Ministry of Health / Health Care Fund of Macedonia | primär: unklar weitere: HbA1c, schwere Hypoglykämien, schwere diabetische Ketoazidosen, Kaiserschnitttrate |
| Riveline 2012 | parallel, unverblindet | Überlegenheit | Run-in-Phase: 10 Tage Behandlungsphase: 1 Jahr | 05/2008 bis 06/2009 | 197 | Frankreich, Belgien | Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète | primär: HbA1c weitere: schwere Hypoglykämien und diabetische Ketoazidosen, nicht schwere symptomatische Hypoglykämien, Lebensqualität |

a: Auch Studien, die nicht von Herstellern initiiert waren, wurden teilweise von diesen finanziell unterstützt.

b: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.

HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; k. A.: keine Angaben; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Tabelle 16: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

| Studie | Diabetes-Diagnosestellung | Vorbehandlung (vor Randomisierung) | Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien |
|----------------|---------------------------|--|--|
| Petrovski 2011 | k. A. | Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII seit mindestens 3 Monaten vor Beginn der Schwangerschaft Keine Run-in-Phase | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM; Einlingsschwangerschaft A: k. A. |
| Riveline 2012 | k. A. | Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII oder ICT ▪ BGSM \geq 2-mal täglich Während der Run-in-Phase (10 Tage): <ul style="list-style-type: none"> ▪ erfolgreiche rtCGM-Eingewöhnungszeit von 10 Tagen | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM > 1 Jahr; Alter 8 bis 60 Jahre; HbA1c \geq 8 % A ^a : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft ▪ instabile Retinopathie ▪ Arzneimitteltherapie (z. B. Kortikosteroide) innerhalb der letzten 3 Monate, die die Insulinsensitivität beeinflusst ▪ somatische, psychische, soziale oder geografische Faktoren, die nach Einschätzung des Arztes gegen eine Studienteilnahme sprechen |

A: Ausschlusskriterien; BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CGM: continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung); CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); DM: Diabetes mellitus; E: Einschlusskriterien; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ICT: intensivierete konventionelle Insulintherapie; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Tabelle 17: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe A Therapie, Schulung | Prüfinterventionsgruppe B Therapie, Schulung | Betrachteter Vergleich |
|--|--|---|---|--|
| Petrovski 2011 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: k. A. ▪ Therapie: CSII ▪ Schulung: k. A. ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten alle 1–3 Wochen (Diabetologe + Gynäkologe) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM 100 % Tragezeit mit mindestens 2 Kalibrierungen mittels BGSM täglich ▫ BGSM | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ intermittierende rtCGM: wechselweise 1 Woche rtCGM, 1 Woche keine rtCGM ▫ ≥ 6 BGSMs/Tag in den Wochen ohne rtCGM | konstante rtCGM + BGSM vs. intermittierende rtCGM + BGSM |
| Riveline 2012 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutglukosezielwerte: nüchtern 90–130 mg/dl; postprandial < 180 mg/dl ▪ Therapie: CSII oder ICT ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Inbetriebnahme des rtCGM-Geräts ▫ intensives Diabetesmanagement ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 6 Studienvisiten ▫ Anpassung der Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM 100 % Tragezeit ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung durch Patienten (bei Studienvisiten durch Patienten und behandelnde Personen) ▫ ≥ 3 BGSMs/Tag, insbesondere vor Therapieanpassung ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Interpretation von rtCGM-Daten inklusive Anpassung der Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ durchschnittliche Tragezeit der rtCGM: 67 %^a ▫ innerhalb der ersten 3 Monate intermittierende rtCGM: 2 Wochen/Monat ▫ anschließend durch Arzt bestimmte rtCGM-Nutzung^b ▫ nachträgliche Auswertung mit Therapieanpassung ▫ ≥ 3 BGSMs/Tag, insbesondere vor Therapieanpassung ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Interpretation von rtCGM-Daten inklusive Anpassung der Insulintherapie | konstante rtCGM + BGSM vs. intermittierende rtCGM + BGSM |
| <p>a: Eigene Berechnung. Die Intensität der rtCGM stand nicht bereits vor Studienbeginn fest.</p> <p>b: bei HbA1c-Wert < 7,5 % 2 Wochen/Monat über 3 Monate; bei HbA1c-Wert $\geq 7,5$ %, mehr als 4 leichten Hypoglykämien bzw. einer schweren Hypoglykämieergerung auf 20, 25 oder 30 Tage pro Monat für 3 Monate</p> <p>BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ICT: intensivierete konventionelle Insulintherapie; k. A.: keine Angaben; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); vs.: versus</p> | | | | |

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation

| Studie | Randomisierte Patienten (Anzahl) | Alter in Jahren (MW (SD)) | Patienten < 18 Jahre (Anzahl (%)) | Patienten mit CSII während der Studie (Anzahl (%)) | Geschlecht weiblich (%) | Diabetesdauer in Jahren (MW (SD)) | Studienabbrecher (Anzahl (%)) |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Petrovski 2011 | 25 | k. A. | k. A. ^a | 25 (100) | 100 | k. A. | 0 (0) ^b |
| rtCGM konstant | 12 | 29,6 (3,1) | | 12 (100) | 100 | 11,2 (1,7) | |
| rtCGM intermittierend | 13 | 30,1 (2,8) | | 13 (100) | 100 | 9,4 (1,2) | |
| Riveline 2012 | 130 ^c | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 13 ^c (10) |
| rtCGM konstant (Patient) | 69 ^c | 37,5 ^d (13,4) ^d | 7 ^d (11) ^d | 30 ^d (48) ^d | 50,0 ^d | 16,4 ^d (9,1) ^d | 7 ^e (10) |
| rtCGM intermittierend (Arzt) | 61 ^c | 33,5 ^f (13,3) ^f | 8 ^f (15) ^f | 27 ^f (49) ^f | 54,5 ^f | 15,4 ^f (8,9) ^f | 6 ^e (9) |
| <p>a: Angesichts der Altersangaben und zusammen mit der berichteten Standardabweichung kann vermutet werden, dass keine der Patientinnen jünger als 18 Jahre war. b: keine Information zu Studienabbrechern c: eigene Berechnung anhand des Ergebnisses einer Autorenanfrage d: Daten von 62 FAS-Patienten e: Ergebnis einer Autorenanfrage f: Daten von 55 FAS-Patienten FAS: full analysis set; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SD: Standardabweichung</p> | | | | | | | |

5.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Eine der 2 eingeschlossenen Studien wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 19).

In der Studie Petrovski 2011 war unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und ob die Zuteilung verdeckt erfolgte.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde angegeben, dass die Patienten bzw. Behandelnden verblindet waren. Allerdings war die Verblindung der Patienten und Behandelnden kaum sinnvoll möglich, da es Teil der Behandlung war, dass die Patienten die verwendeten Geräte aktiv benutzten. In der Studie Riveline 2012 berieten zusätzlich die behandelnden Ärzte die Patienten hinsichtlich der Ergebnisse der verwendeten Geräte. Daher wurde die fehlende Verblindung der Patienten und Behandelnden nicht als ein Qualitätsmangel der Studien betrachtet. Gleichwohl können die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Behandelnden verzerrt sein – unabhängig davon, ob es möglich war, die Patienten und Behandelnden zu verblinden. Ob dies der Fall ist, hängt vom untersuchten Endpunkt ab und wird daher auf Endpunktebene bewertet. Dies wird in den entsprechenden Abschnitten dargestellt.

Tabelle 19: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

| Studie | Randomisierungssequenz adäquat erzeugt | Adäquate Zuteilungsverdeckung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--|--|-------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| Petrovski 2011 | unklar | unklar | unklar ^a | unklar ^a | ja | ja | hoch |
| Riveline 2012 | <u>ja</u> | <u>ja</u> | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| <p>a: Die Verblindung der Patienten und Behandelnden war kaum sinnvoll möglich, da es Teil der Behandlung war, dass die Patienten die verwendeten Geräte aktiv benutzten.</p> <p><u>Unterstrichen</u>: Ergebnis einer Autorenanfrage</p> | | | | | | | |

5.2.3 Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

5.2.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM wurde eine Studie gefunden (Ly 2013). Angaben zum Design sowie zum eingeschlossenen Patientenkollektiv sind in Tabelle 20 bis Tabelle 23 aufgeführt.

Die Studie wurde mit 95 Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung in einem unverblindeten Parallelgruppendesign durchgeführt und untersuchte den Vergleich rtCGM mit Low-glucose-suspend(LGS)-Funktion plus BGSM versus BGSM. Die LGS-Funktion bewirkt, dass die Insulinzufuhr durch die Insulinpumpe temporär unterbrochen wird, wenn der rtCGM-Wert eine individuell einstellbare Grenze unterschreitet [13]. In dieser Studie lag die Schwelle für die LGS-Funktion bei allen Patienten bei 60 mg/dl.

Alle Patienten nutzten eine Insulinpumpe. Es wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert größer als 6 % und kleiner als 8,5 % eingeschlossen. Der HbA1c-Wert zu Studienbeginn lag im Durchschnitt bei 7,5 %. Primärer Endpunkt war das Auftreten von schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien.

Das Auftreten schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien wurde nicht nur im Studienverlauf, sondern auch für den Zeitraum von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn (die Randomisierung fand eine Woche vorher statt) bestimmt. Dabei wurden die Hypoglykämien im Zeitraum von 1 bis 3 Monaten vor Studienbeginn prospektiv erhoben, während die Hypoglykämien im Zeitraum von 4 bis 6 Monaten vor Studienbeginn retrospektiv erfasst wurden. Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag eine starke Ungleichverteilung zwischen den Gruppen vor: In der Interventionsgruppe wurden 175 schwere Hypoglykämien berichtet, jedoch 27 schwere Hypoglykämien in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 23). Dagegen traten schwerwiegende Hypoglykämien in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf.

In dieser Studie kam in beiden Gruppen eine CGM ohne Real-Time-Funktion (retrospektive CGM) zum Einsatz. Die retrospektive CGM wurde ausschließlich dafür eingesetzt, die Zeit zu bestimmen, in der hypoglykämische Glukosewerte auftraten. Die Ergebnisse der retrospektiven CGM wurden nicht dazu genutzt, die Therapie (z. B. Insulintherapie) anzupassen. Die retrospektive CGM wurde 3-mal zu Studienbeginn, in der Studienmitte sowie zu Studienende für jeweils 6 Tage verwendet, über den Studienzeitraum von 6 Monaten somit insgesamt 18 Tage.

Der Anteil der Studienabbrecher betrug 9,5 %.

Tabelle 20: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Studien-design | Art der Hypothese | Studiendauer | Rekrutierungszeitraum | Patientenzahl (randomisiert) | Ort der Durchführung | Initiator ^a | Relevante Zielkriterien ^b |
|--|------------------------|-------------------|--|---------------------------|------------------------------|----------------------|---|---|
| Ly 2013 | parallel, unverblindet | Überlegenheit | Run-in-Phase: 3 Monate Behandlungsphase: 6 Monate | 12/2009 bis 01/2012 | 95 | Australien | Princess Margaret Hospital for Children | primär: schwere ^c und schwerwiegende ^d Hypoglykämien weitere: HbA1c, unerwünschte Ereignisse |
| <p>a: Auch Studien, die nicht von Herstellern initiiert waren, wurden teilweise von diesen finanziell unterstützt.</p> <p>b: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>c: Umfasst die Hypoglykämien, die in der Publikation als „sum of severe and moderate hypoglycemia“ berichtet wurden. Die Definition für moderate Hypoglykämien entspricht derjenigen für schwere Hypoglykämien aller anderen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, sowie derjenigen der ADA 2013 [92]. Die Definition schwerer Hypoglykämien in der Publikation umfasst ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen. Daher werden diese Hypoglykämien im vorliegenden Bericht als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichnet.</p> <p>d: In der Publikation als „severe hypoglycemia“ bezeichnet. Die Definition in der Publikation umfasst allerdings ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen. Daher werden diese Hypoglykämien im vorliegenden Bericht als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichnet.</p> <p>ADA: American Diabetes Association; BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)</p> | | | | | | | | |

Tabelle 21: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

| Studie | Diabetes-Diagnosestellung | Vorbehandlung (vor Randomisierung) | Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien |
|--|---------------------------|--|--|
| Ly 2013 | k. A. | Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII \geq 6 Monate ▪ keine sensorunterstützte Pumpentherapie Während Run-in-Phase (3 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ CSII ▪ keine sensorunterstützte Pumpentherapie ▪ Tagebuchführung zur Erfassung schwerer^a und schwerwiegender^b Hypoglykämien | E: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM > 1 Jahr; Alter 4 bis 50 Jahre; HbA1c > 6 %^c und < 8,5 % ▪ Hypoglykämiewahrnehmungsstörung^d A ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft ▪ Nebenniereninsuffizienz ▪ Wachstumshormoninsuffizienz ▪ Hypophysenhormonmangel |
| <p>a: Umfasst die Hypoglykämien, die in der Publikation als „sum of severe and moderate hypoglycemia“ berichtet wurden. Die Definition für moderate Hypoglykämien entspricht derjenigen für schwere Hypoglykämien aller anderen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, sowie derjenigen der ADA 2013 [92]. Die Definition schwerer Hypoglykämien in der Publikation umfasst ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen. Daher werden diese Hypoglykämien im vorliegenden Bericht als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichnet.</p> <p>b: Damit sind die Hypoglykämien gemeint, die in der Publikation als schwere Hypoglykämien bezeichnet wurden. Die Definition schwerer Hypoglykämien in der Publikation umfasst ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen. Daher wurden diese Hypoglykämien im vorliegenden Bericht als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichnet.</p> <p>c: Angaben aus dem Studienregistereintrag</p> <p>d: Diagnostiziert mit einem modifizierten Clarke-Fragebogen [93]: Patienten mit einem Score \geq 4 wurden eingeschlossen.</p> <p>A: Ausschlusskriterien; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); E: Einschlusskriterien; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; k. A.: keine Angaben; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1</p> | | | |

Tabelle 22: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

| Studie | Therapieziel, Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen | Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung, medizinische Betreuung | Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung, medizinische Betreuung | Betrachteter Vergleich |
|---|--|---|---|--------------------------------------|
| Ly 2013 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieziele: k. A. ▪ Therapie: CSII ▪ Schulung: k. A. ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ durch das ärztliche Team, welches die Patienten bereits vor Studienbeginn betreut hat ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Studienbeginn sowie nach 3 und 6 Monaten über jeweils 6 Tage | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rtCGM mit LGS-Funktion (100 % Tragezeit; LGS-Schwelle: 60 mg/dl) ▫ BGSM wie gewohnt ▪ Schulung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ standardisierte Schulung (keine weiteren Angaben) ▪ Medizinische Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ technische Unterstützung bei der Verwendung des SuP-Geräts mit LGS-Funktion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ BGSM wie gewohnt | rtCGM + LGS-Funktion + BGSM vs. BGSM |
| BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); k. A.: keine Angaben; LGS: low glucose suspend; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SuP: sensorunterstützte Pumpentherapie; vs.: versus | | | | |

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation

| Studie | Rando- misierte Patienten (Anzahl) | Alter in Jahren (MW (SD)) | Patienten < 18 Jahre (Anzahl (%)) | Geschlecht weiblich (%) | Diabetes- dauer in Jahren (MW (SD)) | HUS (MW (SD)) | Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hypoglykämie ^a (schwere ^b / schwer- wiegende ^c) | Absolute Anzahl Hypoglykämien ^a (schwere ^b / schwer- wiegende ^c) | Studien- abbrecher (Anzahl (%)) |
|-------------|---|---------------------------------|--|-------------------------------------|--|------------------|--|--|--|
| Ly 2013 | 95 | 18,6 (11,8) | 65 ^d (68) ^d | 48 ^d (50,5) ^d | 11,0 (8,9) | k. A. | <u>5</u> 8 | 203 ^a / 11 ^d | 9 ^d (10) ^d |
| rtCGM + LGS | 46 | 17,4 (10,6) | 31 ^d (67) ^d | 20 (43,5) | 9,8 (7,4) | 5,9 (1,5) | k. A. / <u>3</u> | 175 ^e / 5 | 5 (11) ^d |
| BGSM | 49 | 19,7 (12,9) | 34 ^d (69) ^d | 28 (57,1) | 12,1 (10,0) | 6,4 (1,5) | k. A. / <u>6</u> | 27 ^e / 6 | 4 (8) ^d |

a: erfasst im Zeitraum von 6 Monaten vor Studienbeginn
b: Umfasst die Hypoglykämien, die in der Publikation als „sum of severe and moderate hypoglycemia“ berichtet wurden. Die Definition für moderate Hypoglykämien entspricht derjenigen für schwere Hypoglykämien aller anderen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, sowie derjenigen der ADA 2013 [92]. Die Definition schwerer Hypoglykämien in der Publikation umfasst ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen. Daher werden diese Hypoglykämien im vorliegenden Bericht als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichnet.
c: Damit sind die Hypoglykämien gemeint, die in der Publikation als schwere Hypoglykämien bezeichnet wurden. Die Definition schwerer Hypoglykämien in der Publikation umfasst ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen. Daher wurden diese Hypoglykämien im vorliegenden Bericht als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichnet.
d: eigene Berechnung
e: Angabe für 45 Patienten
Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage
ADA: American Diabetes Association; BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); HUS: hypoglycemia unawareness score; k. A.: keine Angaben; LGS: low glucose suspend; MW: Mittelwert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SD: Standardabweichung

5.2.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die eingeschlossene Studie wurde als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 24).

In der eingeschlossenen Studie wurden Patienten oder Behandelnde nicht verblindet. Allerdings war die Verblindung der Patienten und Behandelnden kaum sinnvoll möglich, da es Teil der Behandlung war, dass die Patienten die verwendeten Geräte aktiv benutzten. Daher wurde die fehlende Verblindung der Patienten und Behandelnden nicht als ein Qualitätsmangel der Studie betrachtet. Gleichwohl können die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Behandelnden verzerrt sein – unabhängig davon, ob es möglich war, die Patienten und Behandelnden zu verblinden. Ob dies der Fall ist, hängt vom untersuchten Endpunkt ab und wird daher auf Endpunktebene bewertet. Dies wird in den entsprechenden Abschnitten dargestellt.

Tabelle 24: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

| Studie | Randomisierungssequenz adäquat erzeugt | Adäquate Zuteilungsverdeckung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---------|--|-------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| Ly 2013 | ja | ja ^a | nein | nein | ja | ja | niedrig |

a: Nach einer Angabe im Studienregistereintrag

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.3.1 Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

5.3.1.1 Mortalität und Folgekomplikationen

Keine der 13 eingeschlossenen Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM war hinsichtlich der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) bezüglich der Mortalität bzw. der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus zu untersuchen. Hierzu gehören die folgenden:

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu diesen Endpunkten berichtet.

5.3.1.2 Hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse zu schwerwiegenden hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen erfasst. Betrachtet wurden ketoazidotische bzw. hyperosmolare Komata sowie sonstige ketoazidotische bzw. hyperglykämische Ereignisse ohne Koma, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) klassifiziert wurden.

Verwertbare Angaben zu schwerwiegenden hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen fanden sich überwiegend in Studienberichten bzw. Ergebnisberichten von Studienregisterinträgen auf ClinicalTrials.gov. In keiner der Studien wurden ketoazidotische bzw. hyperosmolare Komata berichtet. 7 Studien berichteten diabetische Ketoazidosen, die als SUE klassifiziert wurden.

Darüber hinaus berichteten 2 Publikationen (Tamborlane 2008 und Rivelino 2012) diabetische Ketoazidosen, ohne Angabe einer Definition und ohne anzugeben, ob diese schwerwiegend waren. Die Studie Secher 2013 war die einzige, in der nicht angegeben war, dass diabetische Ketoazidosen erfasst werden sollten.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen

7 der 13 Studien konnten Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen entnommen werden. Die Ergebnisse aller Studien zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 25). Bei 4 Studien (Battelino 2011, Hirsch 2008, Raccach 2009 und Tumminia 2014) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch eingestuft. Bei 3 weiteren Studien (Battelino 2012, Mauras 2012 und Little 2014) war der Grund, dass mehr als 5 % der Patienten die Studie abbrachen, ohne in der Analyse berücksichtigt zu werden, und damit die Analysen als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurden.

Tabelle 25: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungs- potenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis- unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene |
|-----------------|---|--------------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|--|
| Battelino 2011 | hoch | unklar | nein | ja | nein | hoch |
| Battelino 2012 | niedrig | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Beck 2009 | Endpunkt nicht berichtet ^a | | | | | |
| Tamborlane 2008 | Endpunkt nicht berichtet ^b | | | | | |
| Hirsch 2008 | hoch | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Kordonouri 2010 | Endpunkt nicht berichtet ^c | | | | | |
| Little 2014 | niedrig | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Mauras 2012 | niedrig | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Raccach 2009 | hoch | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Riveline 2012 | Endpunkt nicht berichtet ^d | | | | | |
| Secher 2013 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Tildesley 2013 | keine verwertbaren Daten ^e | | | | | |
| Tumminia 2014 | hoch | unklar | ja | ja | ja | hoch |

a: Diabetische Ketoazidosen sollten zwar als UE erfasst werden. In der Publikation wurden jedoch keine diabetischen Ketoazidosen berichtet und im Ergebnisbericht des Studienregistereintrags wurden unter SUE ausschließlich Hypoglykämien separat ausgewiesen.

b: Diabetische Ketoazidosen sollten zwar als UE erfasst werden. In der Publikation wurden jedoch keine schwerwiegenden Ketoazidosen berichtet (nur diabetische Ketoazidosen, ohne Definition und ohne anzugeben, ob diese als SUE eingestuft wurden) und im Ergebnisbericht des Studienregistereintrags wurden unter SUE ausschließlich Hypoglykämien separat ausgewiesen.

c: Schwerwiegende diabetische Ketoazidosen („Diabetic ketoacidosis [DKA] requiring hospital admission and i.v. treatment“) sollten zwar laut Studienprotokoll berichtet werden [70]. In der Publikation fehlen jedoch Angaben zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen..

d: In der Publikation wurden zwar diabetische Ketoazidosen berichtet, jedoch ohne anzugeben, ob diese als SUE eingestuft wurden.

e: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]).

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; ITT: intention to treat; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen

Schwerwiegende diabetische Ketoazidosen traten in allen Studien sehr selten auf (siehe Tabelle 26). Angaben zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen ließen sich 7 Studien entnehmen: 4 Studienberichten (Battelino 2011, Battelino 2012, Hirsch 2008 und Raccach 2009), einem Ergebnisbericht eines Studienregistereintrags auf ClinicalTrials.gov (Mauras

2012) sowie 2 Publikationen (Little 2014 und Tumminia 2014). In 2 der 3 Studienberichte mit verwertbaren Angaben ließen sich diese ausschließlich den Listings entnehmen (Hirsch 2008 und Raccach 2009).

Tabelle 26: Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Anzahl Patienten n/N | Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden diabetischen Ketoazidose ^a Anzahl (%) ^b |
|--|--|--|
| Battelino 2011 rtCGM BGSM | 62 ^c /62 57 ^c /58 | 1 (2) ^d 0 (0) p: k. A. |
| Battelino 2012 ON: rtCGM OFF: BGSM | 153 ^e /153 153 ^e /153 | 2 (1) ^d 3 (2) ^d p: k. A. |
| Hirsch 2008 rtCGM BGSM | 72 ^f /72 74 ^f /74 | 1 ^g (1) ^g 0 (0) p: k. A. |
| Little 2014 rtCGM BGSM | 46/48 44/48 | 0 (0) 3 (7) ^d p: k. A. |
| Mauras 2012 rtCGM BGSM | 73 ^{h, i} /74 71 ^{h, i} /72 | 1 ^{d, j} (1) ^d 2 ^{d, j} (3) ^d p: k. A. |
| Raccach 2009 rtCGM BGSM | 64 ^k /66 64 ^k /66 | 2 ^g (3) ^g 3 ^g (5) ^g p: k. A. |
| Tumminia 2014 rtCGM BGSM | 20/20 20/20 | 0 (0) 1 (5) ^d p: k. A. |

(Fortsetzung)

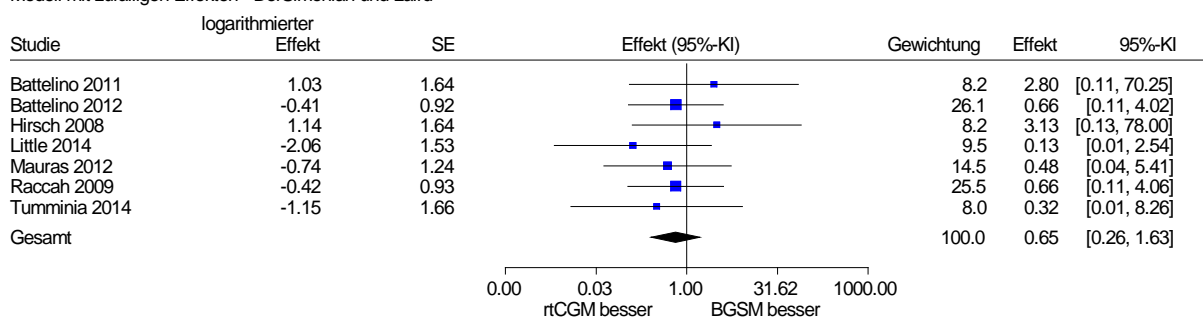
Tabelle 26: Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| |
|--|
| a: aus den Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen |
| b: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n). |
| c: Ein Patient der BGSM-Gruppe wurde in der Erhebung nicht berücksichtigt, da er die Studie vor Studienbeginn abbrach. 18 weitere Patienten (je 9 pro Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab. |
| d: eigene Berechnung |
| e: 7 Patienten der OFF-ON-Gruppe und 8 Patienten der ON-OFF-Gruppe brachen die Studie ab. |
| f: 6 Patienten der rtCGM-Gruppe und 2 Patienten der BGSM-Gruppe brachen die Studie ab. |
| g: eigene Berechnung anhand der Angaben im Listing des Studienberichts |
| h: aus dem Ergebnisbericht des Studienregistereintrags |
| i: 2 Patienten, die die Studie unmittelbar nach der Randomisierung abbrachen, wurden in der Erhebung nicht berücksichtigt: ein Patient aus der rtCGM-Gruppe und ein Patient aus der BGSM-Gruppe. Weitere 7 Patienten (4 in der rtCGM-Gruppe und 3 in der BGSM-Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab. |
| j: Im Ergebnisbericht des Studienregistereintrags wurde zusätzlich in beiden Gruppen je eine schwerwiegende Hyperglykämie berichtet. Es ist unklar, ob diese bei den hier aufgeführten oder aber bei anderen Patienten auftraten. |
| k: Je 2 Patienten pro Gruppe brachen die Studie ab, ohne die Insulinpumpe bzw. sensorgestützte Insulinpumpe zu verwenden. 16 weitere Patienten (12 in der rtCGM-Gruppe und 4 in der BGSM-Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab. |
| <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts |
| BGSM: Blutglukoseselbstmessung; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten) |

Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der rtCGM plus BGSM und der BGSM (siehe Abbildung 3).

rtCGM vs. BGSM

Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Ketoazidose
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=3.09$, $df=6$, $p=0.797$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.92$, $p=0.359$, $\tau=0$

Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Ketoazidose; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio)

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren für die vorab definierten Subgruppenmerkmale Alter, Art der Insulinbehandlung, geplante Intensität der rtCGM-Nutzung sowie Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung möglich. Zu den Subgruppenmerkmalen Geschlecht, Vorliegen einer Schwangerschaft und Typ der Diabeteserkrankung konnten keine Subgruppenanalysen

durchgeführt werden, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden bzw. innerhalb der einzelnen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen. Zum Subgruppenmerkmal Begleitmaßnahmen (z. B. strukturierte Therapieprogramme, Schulungen) war keine Subgruppenanalyse möglich, da die eingeschlossenen Studien dazu keine ausreichenden Angaben machten (siehe Abschnitt 5.2.1.1).

Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal HbA1c-Ausgangswert durchgeführt, da sich die Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten im empfohlenen Zielbereich hinsichtlich ihrer Therapieziele von Patienten unterscheiden, deren HbA1c-Ausgangswerte oberhalb des empfohlenen Zielbereichs liegen. Während bei Ersteren die Therapie auf die Vermeidung von Hypoglykämien ausgerichtet ist, streben Letztere primär eine Senkung ihrer HbA1c-Werte an.

Tabelle 27: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Ketoazidose – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator | Ergebnis Interaktionstest ^a |
|--|--|
| Alter SG1: Kinder ^b SG2: altersgemischt ^c SG3: Erwachsene ^d | p = 0,437 |
| Art der Insulintherapie SG1: Anteil CSII-Nutzer ≥ 80 % SG2: Anteil CSII-Nutzer < 80 % | p = 0,555 |
| Intensität der rtCGM-Nutzung SG1: Tragezeit des rtCGM-Geräts 100 % SG2: Tragezeit des rtCGM-Geräts < 100 % | p = 0,701 |
| HbA1c-Ausgangswert SG1: HbA1c-Ausgangswert < 7 % SG2: HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 % | p = 0,353 |
| Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (HWS) SG1: Anteil Patienten mit HWS 100 % SG2: Anteil Patienten mit HWS < 100 % | p = 0,262 |
| a: eigene Berechnung (Cochran's Q Test) b: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) ≥ 80 % c: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) 20 % bis 80 % d: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) < 20 % BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; HWS: Hypoglykämiewahrnehmungsstörung; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SG: Subgruppe | |

Die Interaktionstests ergaben bezüglich schwerwiegender Ketoazidosen keinen Hinweis darauf, dass das Alter, die Art der Insulinbehandlung, die Intensität der rtCGM-Nutzung, Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und der HbA1c-Ausgangswert Effektmodifikatoren sind.

Sensitivitätsanalysen

Bei der Bestimmung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien auf Endpunktebene wurde mehrfach eine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips festgestellt. Bei der Ersetzung fehlender Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe in Verbindung mit einer Neuschätzung der zugehörigen Standardfehler ergab sich allerdings in keinem Fall eine qualitative Änderung der Ergebnisse oder der Ergebnissicherheit gegenüber der Available-Case-Analyse.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu hyperglykämischen Stoffwechsellagen

Zusammengefasst ergab sich weder hinsichtlich ketoazidotischer bzw. hyperosmolarer Komata noch hinsichtlich schwerwiegender Ketoazidosen beim Vergleich der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ein Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

5.3.1.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts

Das Auftreten von Hypoglykämien wurde in Abhängigkeit von der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts beurteilt. Im folgenden Abschnitt wird daher zunächst das Ergebnis bezüglich des Ausmaßes der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.1.3.1) dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse zu schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien dargestellt (Abschnitt 5.3.1.3.2) sowie eine gemeinsame Betrachtung dieser Ergebnisse mit der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.1.3.3). Schließlich werden die Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien dargestellt (Abschnitt 5.3.1.3.4) sowie eine gemeinsame Betrachtung dieser Ergebnisse mit der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.1.3.5).

5.3.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)

Die folgenden Informationen zur blutzuckersenkenden Wirksamkeit der einzelnen Behandlungsoptionen, gemessen über den HbA1c-Wert, sind aus 2 Gründen relevant:

1. da der HbA1c-Wert beim Diabetes mellitus Typ 1 als valides Surrogat für das Risiko, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden, akzeptiert wird.
2. da die HbA1c-Ergebnisse zur Interpretation der Ergebnisse zum Auftreten von Hypoglykämien in den Interventionsstudien herangezogen werden.

Die HbA1c-Ergebnisse können auf verschiedene Weise ausgewertet werden. Möglich sind 1.) die Betrachtung der Mittelwertdifferenzen, 2.) die Auswertung der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb eines sinnvoll erscheinenden Trennwerts sowie 3.) die Auswertung der Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen verbesserten HbA1c-Wert aufweisen.

Von diesen 3 Auswertungen erscheint die Auswertung des Anteils der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb eines sinnvoll erscheinenden Trennwerts am geeignetsten, da sie eine

Auswertung auf der Ebene einzelner Patienten ermöglicht, die eine Blutzuckereinstellung erreicht haben, wie sie von Fachgesellschaften empfohlen wird, und wurde daher im Folgenden bevorzugt verwendet. Die American Diabetes Association (ADA) empfiehlt für die meisten Diabetiker einen HbA1c-Wert von kleiner als 7 % [7], die DDG für Typ-1-Diabetiker einen HbA1c-Wert kleiner als 7,5 % [5] und für Typ-2-Diabetiker wird in der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie ein HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % empfohlen [94]. Im vorliegenden Bericht wurde ein HbA1c-Trennwert von 7 % verwendet, da die meisten eingeschlossenen Studien Ergebnisse dazu berichteten, während nur wenige Studien Ergebnisse zu anderen HbA1c-Trennwerten lieferten. Die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen sind ergänzend in Anhang F aufgeführt.

Die HbA1c-Mittelwertdifferenzen waren in 6 der 10 Studien als primärer Endpunkt definiert. In den anderen 4 Studien waren die HbA1c-Mittelwertdifferenzen ein sekundärer Endpunkt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c

Die Ergebnisse von 5 der 13 eingeschlossenen Studien zum HbA1c wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 28). Die Ergebnisse von 2 Studien, Tildesley 2013 und Tumminia 2014, wurden als nicht verwertbar betrachtet (siehe Tabelle 28).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c wurde bei Battelino 2011, Hirsch 2008 und Raccach 2009 als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotenzial dieser 3 Studien bereits auf Studienebene als hoch eingestuft wurde. Zudem fehlten bei 2 dieser 3 Studien mehr als 10 % der Werte, die nicht adäquat ersetzt wurden (siehe Tabelle 29). Bei Riveline 2012 und Little 2014 wurden die Analysen aufgrund fehlender Werte als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Bei Riveline 2012 wurden 9,8 % der Patienten gänzlich aus der Analyse ausgeschlossen und zusätzlich von den ausgewerteten Patienten 9,7 % der HbA1c-Werte zu Studienende fehlten und bei Little 2014 betrug der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile mehr als 5 Prozentpunkte (rtCGM: 2/48 Patienten [4 %]; BGSM: 5/48 [10 %]).

Tabelle 28: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungs- potenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis- unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene |
|--|---|--------------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|--|
| Battelino 2011 | hoch | unklar ^a | nein | ja | ja | hoch |
| Battelino 2012 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Beck 2009 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Tamborlane 2008 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Hirsch 2008 | hoch | unklar ^a | ja | ja | ja | hoch |
| Kordonouri 2010 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Little 2014 | niedrig | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Mauras 2012 | niedrig | unklar ^a | ja | ja | ja | niedrig |
| Raccach 2009 | hoch | unklar ^a | nein | ja | ja | hoch |
| Riveline 2012 | niedrig | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Secher 2013 | niedrig | unklar | ja | ja | ja | niedrig |
| Tildesley 2013 | keine verwertbaren Daten ^b | | | | | |
| Tumminia 2014 | keine verwertbaren Daten ^c | | | | | |
| <p>a: Es ist allerdings wahrscheinlich, dass die Endpunkterheber verblindet waren, da der HbA1c zentral gemessen wurde.</p> <p>b: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]).</p> <p>c: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da nur die Daten der Patienten berichtet wurden, die die rtCGM mindestens 40 % der Zeit verwendeten.</p> <p><i>Kursiv:</i> unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts</p> <p><u>Unterstrichen:</u> Ergebnis einer Autorenanfrage</p> <p>BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ITT: intention to treat; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten);</p> | | | | | | |

Ergebnisse zum HbA1c

Mit Ausnahme der Studien Little 2014 und Secher 2013 ließen sich allen Studien mit verwertbaren HbA1c-Ergebnissen Angaben zur Anzahl der Patienten entnehmen, die zu Studienende einen HbA1c-Wert unterhalb eines bestimmten Trennwerts aufwiesen. Die meisten Studien berichteten Ergebnisse zur Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert unterhalb von 7 % aufwiesen; die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Studienbeginn | Studienende (6 Monate) | Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|--|--|---|
| | Anzahl (%) ^a ; n/N | Anzahl (%) ^a ; n/N | |
| Battelino 2011 Gesamtpopulation: rtCGM BGSM Kinder (10–18 Jahre): rtCGM BGSM Erwachsene (> 18 Jahre): rtCGM BGSM | <i>36^b (58)^b; 62/62</i> <i>32^b (56)^b; 57^d/58</i> <i>12^b (44)^b; 27/27</i> <i>12^b (46)^b; 26/26</i> <i>24^b (69)^b; 35/35</i> <i>20^b (65)^b; 31^d/32</i> | <i>41^b (66)^b; 62^c/62</i> <i>28^b (49)^b; 57^{c,d}/58</i> <i>15^b (56)^b; 27^c/27</i> <i>10^b (38)^b; 26^e/26</i> <i>26^b (74)^b; 35^e/35</i> <i>18^b (58)^b; 31^{e,d}/32</i> | k. A. k. A. k. A. |
| Battelino 2012 ON: rtCGM OFF: BGSM | <i>0^f (0); 153/153</i> <i>0^f (0); 153/153</i> | <i>12 (8); 153^g/153</i> <i>3 (2); 153^g/153</i> | k. A. [k. A.]; <i>p = 0,035</i> |
| Beck 2009 rtCGM BGSM | <i>67^f (100); 67/67</i> <i>62^f (100); 62/62</i> | <i>59 (88); 67/67</i> <i>38 (63); 60^h/62</i> | k. A. [k. A.]; <i>p < 0,001</i> |
| Tamborlane 2008 ≥ 25 Jahre: rtCGM BGSM 15–24 Jahre: rtCGM BGSM 8–14 Jahre: rtCGM BGSM | <i>0^f (0); 52/52</i> <i>0^f (0); 46/46</i> <i>0^f (0); 57/57</i> <i>0^f (0); 53/53</i> <i>0^f (0); 56/56</i> <i>0^f (0); 58/58</i> | <i>17 (34); 50^h/52</i> <i>4 (9); 46/46</i> <i>8 (14); 56ⁱ/57</i> <i>9 (18); 51^h/53</i> <i>15 (27); 56/56</i> <i>7 (12); 58/58</i> | k. A. [k. A.]; <i>p = 0,005ⁱ</i> k. A. [k. A.]; <i>p = 0,80ⁱ</i> k. A. [k. A.]; <i>p = 0,01ⁱ</i> |
| Hirsch 2008 Gesamtpopulation: rtCGM BGSM Kinder (12–17 Jahre): rtCGM BGSM Erwachsene (≥ 18 Jahre): rtCGM BGSM | <i>0^f (0); 72/72</i> <i>0^f (0); 74/74</i> <i>0^f (0); 20/20</i> <i>0^f (0); 23/23</i> <i>0^f (0); 52/52</i> <i>0^f (0); 51/51</i> | <i>16^k (22)^k; 72^l/72</i> <i>13^k (18)^k; 74^l/74</i> <i>5^k(25)^k; 20^m/20</i> <i>2^k (9)^k; 23/23</i> <i>11^k (21)^k; 52ⁿ/52</i> <i>11^k (22)^k; 51ⁿ/51</i> | <i>1,26 [0,54;2,98]; p = 0,594</i> k. A. k. A. |

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| Studie | Studienbeginn | Studienende (6 Monate) | Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert |
|--|--|--|--|
| | Anzahl (%) ^a ; n/N | Anzahl (%) ^a ; n/N | |
| Kordonouri 2010 rtCGM BGSM | k. A. ^o (k. A.) ^o ; 76 ^p /80 k. A. ^o (k. A.) ^o ; 78 ^p /80 | 30 ^q (40) ^q ; 76 ^r /80 26 ^q (34) ^q ; 77 ^r /80 | k. A. [k. A.]; p = 0,464 ^q |
| Mauras 2012 rtCGM BGSM | k. A. (k. A.); 74/74 k. A. (k. A.); 72/72 | 11 (16) ^s ; 69 ^t /74 10 (15) ^s ; 68 ^t /72 | k. A. [k. A.]; p = 0,75 ⁱ |
| Raccach 2009 rtCGM BGSM | 0 ^f (0); 66/66 0 ^f (0); 66/66 | <u>7</u> (13); 55 ^u /66 <u>2</u> (3); 60 ^u /66 | k. A. |
| Riveline 2012 rtCGM konstant (Patient) rtCGM intermitt. (Arzt) BGSM | 0 ^f (0); 69/ <u>69</u> 0 ^f (0); 61/ <u>61</u> 0 ^f (0); 67/ <u>67</u> | 6 ^{s, v, q} (10) ^{v, q} ; 62 ^w / <u>69</u> 8 ^{s, v, q} (15) ^{v, q} ; 55 ^w / <u>61</u> 1 ^{s, v, q} (2) ^{v, q} ; 61 ^w / <u>67</u> | k. A. [k. A.]; p = 0,025 ^{x, y} k. A. [k. A.]; p = 0,026 ^{x, z} |

a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).
b: eigene Berechnung entsprechend den Angaben aus dem Studienbericht
c: Die HbA1c-Werte von 9 Patienten, welche die Studie im weiteren Verlauf abbrachen, wurden per LOCF ersetzt.
d: Ein Patient wurde in der Analyse nicht berücksichtigt, da er die Studie vor Studienbeginn abbrach.
e: Die Werte von 9 Patienten pro Gruppe wurden per LOCF ersetzt, die Verteilung auf die Alterssubgruppen ist unklar.
f: aus den Einschlusskriterien geschlossen
g: 9 fehlende HbA1c-Werte der 1. Phase sowie 15 fehlende HbA1c-Werte der 2. Phase wurden per LOCF ersetzt.
h: Die HbA1c-Daten zu Studienende fehlten von 2 Studienabbrechern; diese wurden nicht ersetzt.
i: adjustiert nach HbA1c-Ausgangswert und Studienzentrum
j: Der HbA1c-Wert zu Studienende fehlte von einem Studienabbrecher; dieser wurde nicht ersetzt.
k: Anzahl und Prozentzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤ 7 %
l: 6 fehlende HbA1c-Werte der rtCGM-Gruppe und 2 fehlende HbA1c-Werte der BGSM-Gruppe wurden per LOCF ersetzt.
m: 3 Patienten der rtCGM-Gruppe brachen die Studie ab.
n: 3 Patienten der rtCGM-Gruppe und 2 Patienten der BGSM-Gruppe brachen die Studie ab.
o: Angesichts des hohen HbA1c-Werts zu Studienbeginn, zusammen mit der berichteten Standardabweichung, kann vermutet werden, dass keiner der Patienten einen HbA1c-Wert < 7 % hatte.
p: Die HbA1c-Daten der 4 bzw. 2 Studienabbrecher der rtCGM-Gruppe bzw. der BGSM-Gruppe wurden in der Analyse der Baselinedaten nicht berücksichtigt.
q: Ergebnisse nach 12 Monaten
r: Die HbA1c-Daten zu Studienende fehlten von 4 bzw. 2 Studienabbrechern der rtCGM-Gruppe bzw. der BGSM-Gruppe; diese wurden nicht ersetzt. In der BGSM-Gruppe fehlte zu Studienende der HbA1c-Wert eines weiteren Patienten; eine Begründung wurde nicht angegeben.
s: eigene Berechnung

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

t: Die HbA1c-Daten zu Studienende fehlten von 5 Patienten der rtCGM-Gruppe und 4 Patienten der BGSM-Gruppe; diese wurden nicht ersetzt.

u: Die HbA1c-Daten zu Studienende fehlten von 11 bzw. 6 Studienabbrechern der rtCGM-Gruppe bzw. der BGSM-Gruppe; diese wurden nicht ersetzt, da diese Studienabbrecher keinen HbA1c-Wert nach Baseline hatten. Die Werte von 3 weiteren Patienten der rtCGM-Gruppe wurden per LOCF ersetzt.

v: Anzahl und Prozentzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,5 %

w: Die HbA1c-Daten nach Studienende fehlten von 7, 6 bzw. 6 Studienabbrechern der rtCGM-Gruppe konstant (Patient), der rtCGM-Gruppe intermittierend (Arzt) bzw. der BGSM-Gruppe; diese wurden nicht ersetzt, da diese Studienabbrecher keinen HbA1c-Wert nach Baseline hatten. Weitere zu Studienende fehlende HbA1c-Werte berücksichtigter Patienten wurden per LOCF ersetzt (10 % der HbA1c-Werte in der Analyse; keine Angaben zur Anzahl ersetzter HbA1c-Werte pro Gruppe).

x: Ergebnisse nach 12 Monaten für Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,5 %. Adjustiert nach HbA1c-Ausgangswert und Alter

y: Vergleich rtCGM konstant (Patient) plus BGSM versus BGSM

z: Vergleich rtCGM intermittierend (Arzt) plus BGSM versus BGSM

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts

Unterstrichen: Antwort auf eine Autorenanfrage

2x unterstrichen: Antwort auf eine Herstelleranfrage

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien Battelino 2011, Battelino 2012, Beck 2009, Tamborlane 2008, Hirsch 2008, Kordonouri 2010, Mauras 2012, Raccach 2009 und Riveline 2012 zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,071$), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 4). Die Studien Little 2014 und Secher 2013 konnten in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt werden, da sie keine Angaben zur Anzahl der Patienten pro Gruppe enthielten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert unterhalb von 7 % aufwiesen. Aussagen zum Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen erfolgen in Abhängigkeit von den Ergebnissen der nachfolgenden Subgruppenanalysen.

rtCGM vs. BGSM

Anzahl der Patienten mit HbA1c <7% zu Studienende

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

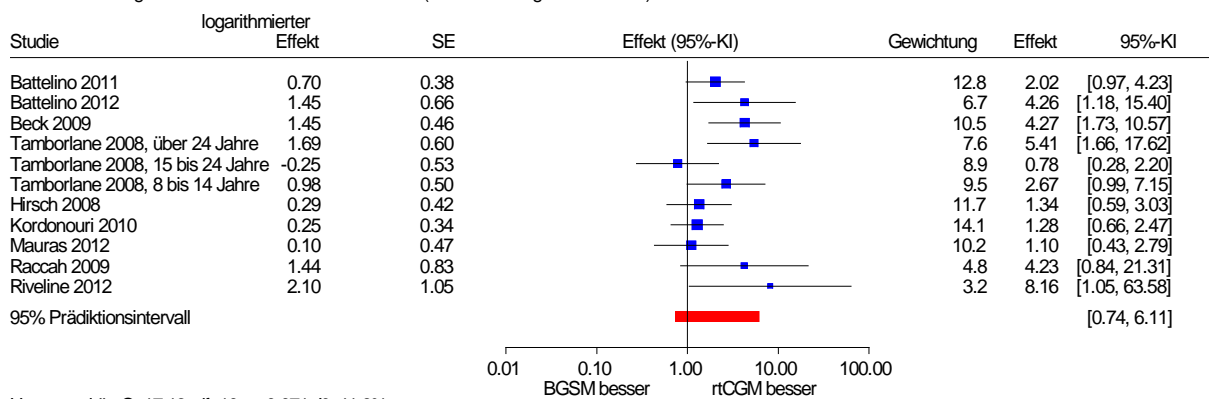


Abbildung 4: Forest Plot mit Prädiktionsintervall für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert < 7 % aufwiesen; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio)

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren für die vorab definierten Subgruppenmerkmale Alter, Art der Insulinbehandlung sowie geplante Intensität der rtCGM-Nutzung möglich. Zu den Subgruppenmerkmalen Geschlecht, spezielle Patientengruppen sowie Typ der Diabeteserkrankung konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden bzw. innerhalb der einzelnen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen. Zum Subgruppenmerkmal Begleitmaßnahmen (z. B. strukturierte Therapieprogramme, Schulungen) war keine Subgruppenanalyse möglich, da die eingeschlossenen Studien dazu keine ausreichenden Angaben machten (siehe Abschnitt 5.2.1.1).

Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal HbA1c-Ausgangswert durchgeführt, da sich die Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten im empfohlenen Zielbereich hinsichtlich ihrer Therapieziele von Patienten unterscheiden, deren HbA1c-Ausgangswerte oberhalb des empfohlenen Zielbereichs liegen. Während bei Ersteren die Therapie auf die Vermeidung von Hypoglykämien ausgerichtet ist, streben Letztere primär eine Senkung ihrer HbA1c-Werte an.

Tabelle 30: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator | Ergebnis Interaktionstest ^a |
|--|--|
| Alter SG1: Kinder ^c SG2: altersgemischt ^d SG3: Erwachsene ^e | p = 0,016 ^b SG1 vs. SG2: p = 0,016 ^b SG2 vs. SG3: p = 0,738 ^b |
| Art der Insulintherapie SG1: Anteil CSII-Nutzer ≥ 80 % SG2: Anteil CSII-Nutzer < 80 % | p = 0,229 |
| Intensität der rtCGM-Nutzung SG1: Tragezeit des rtCGM-Geräts 100 % SG2: Tragezeit des rtCGM-Geräts < 100 % | p > 0,20 ^f |
| HbA1c-Ausgangswert SG1: HbA1c-Ausgangswert < 7 % SG2: HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 % | p = 0,422 |
| a: eigene Berechnung (Cochran's Q Test) b: basierend auf Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial c: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) ≥ 80 % d: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) 20 % bis 80 % e: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) < 20 % f: Die beiden rtCGM-Gruppen der Studie Riveline 2012 fielen bezüglich der Intensität der rtCGM-Nutzung in verschiedene Subgruppen. Die BGSM-Gruppe wurde deshalb für die Analyse aufgeteilt. Es trat jedoch in der BGSM-Gruppe nur eine schwere Hypoglykämie auf, weshalb 2 Interaktionstests gerechnet wurden: für das Auftreten dieses Ereignisses einmal in der einen und einmal in der anderen Subgruppenkontrolle. BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SG: Subgruppe | |

Subgruppenanalyse Alter

Die meisten Studien schlossen sowohl Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene ein und 3 dieser Studien berichteten nach Altersgruppen getrennte Ergebnisse (Battelino 2011, Tamborlane 2008 und Hirsch 2008). Alle Studien machten Angaben zum Anteil der Kinder (Patienten < 18 Jahre). Daher wurden die Studien ohne nach Altersgruppen getrennte Ergebnisse nach dem Anteil der Kinder in der Studie aufgeteilt. Es wurden die folgenden 3 Subgruppen betrachtet: Die erste Subgruppe enthielt alle Studien mit einem Kinderanteil von mindestens 80 %, die zweite Subgruppe alle Studien mit einem Kinderanteil zwischen 20 % und 80 % und die dritte Subgruppe alle Studien mit einem Kinderanteil unter 20 % (siehe Abbildung 5). Analog zur Vorgehensweise bezüglich des Einschlusskriteriums E1 (Population; vgl. Abschnitt 4.1.7) wird die erste bzw. die dritte Subgruppe im Weiteren als Subgruppe der Kinder bzw. Subgruppe der Erwachsenen bezeichnet, während die zweite Subgruppe als altersgemischte Subgruppe bezeichnet wird.

Abbildung 5 zeigt einen Hinweis auf eine Interaktion (p = 0,051). Allerdings sind die Ergebnisse für die Subgruppe der Erwachsenen heterogen. Daher wurde die Interaktion

zusätzlich für die Ergebnisse mit niedrigem Verzerrungspotenzial berechnet (siehe Abbildung 6).

rtCGM vs. BGSM

Anzahl der Patienten mit HbA1c <7% zu Studienende
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

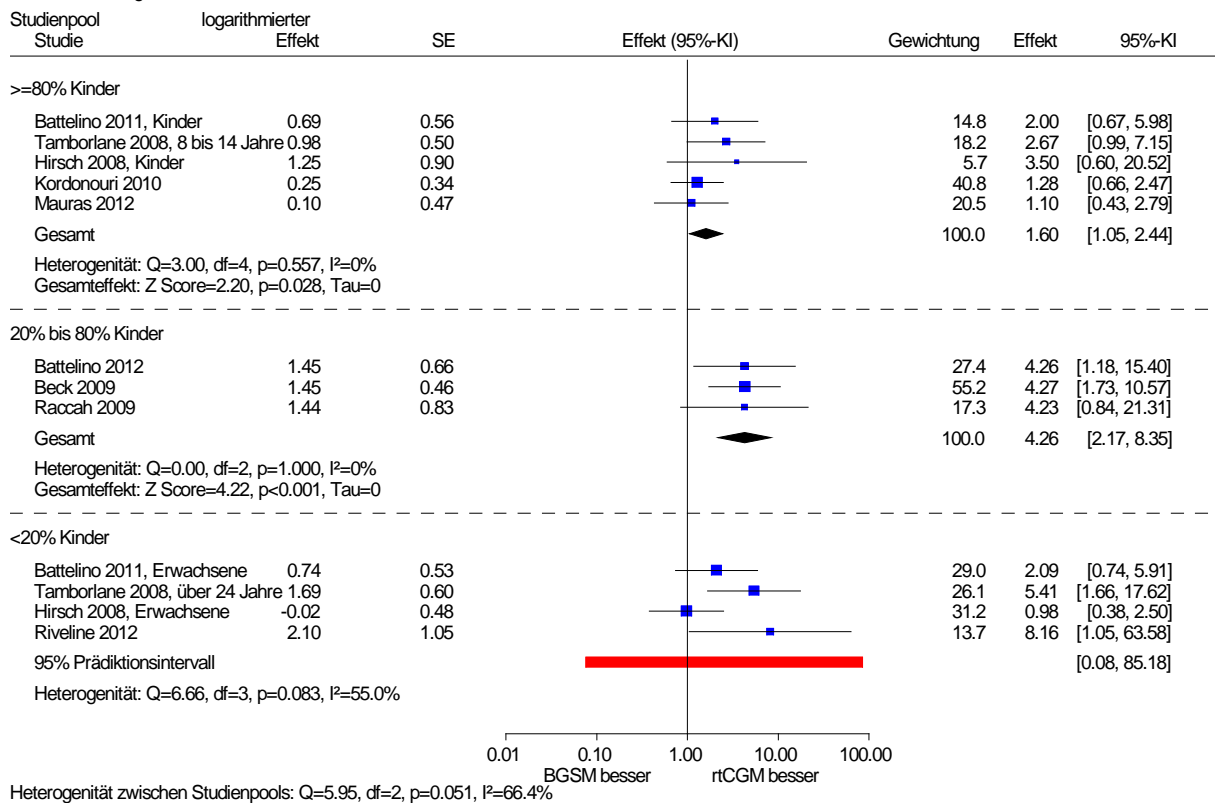


Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert < 7 % aufwiesen; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio); Subgruppen nach dem Anteil der Kinder (< 18 Jahre)

rtCGM vs. BGSM

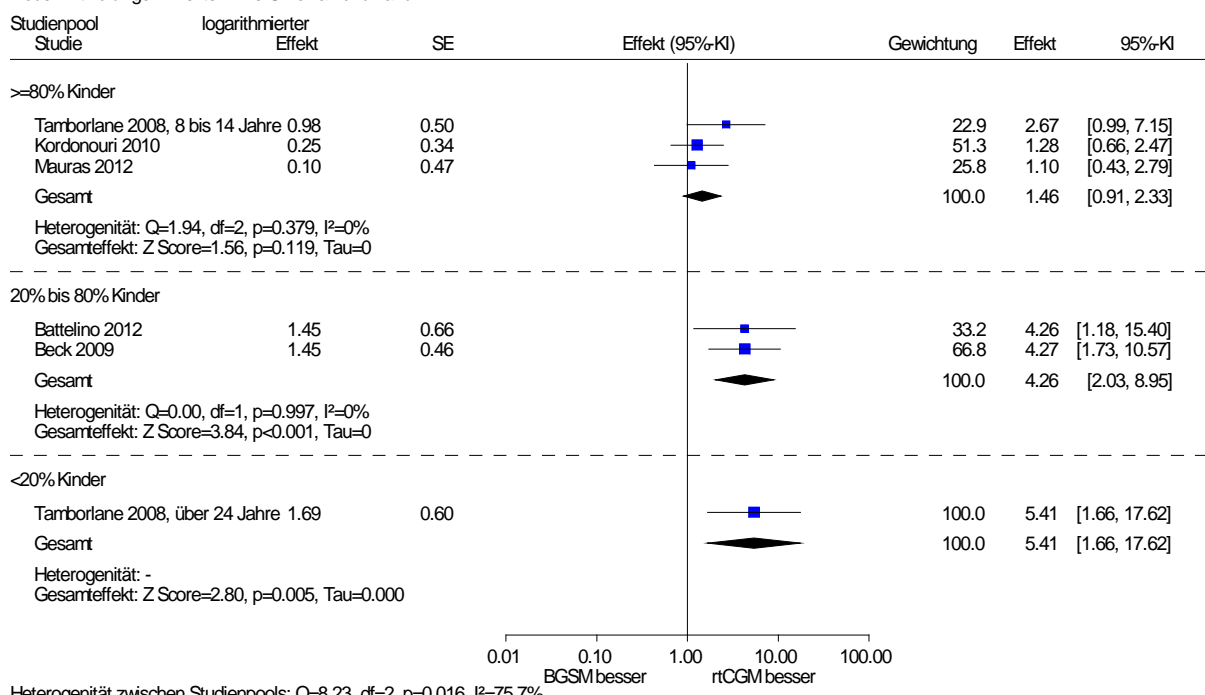
Anzahl der Patienten mit HbA1c <7% zu Studienende
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert < 7 % aufwiesen; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio), ausschließlich Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial; Subgruppen nach dem Anteil der Kinder (< 18 Jahre)

Beschränkt auf die Ergebnisse mit niedrigem Verzerrungspotenzial zeigt sich ein Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Altersgruppen. Nachfolgende Interaktionstests bezüglich der gepoolten Effekte von benachbarten Altersgruppen ergaben einen Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen der ersten und zweiten Subgruppe, nicht aber zwischen der zweiten und dritten Subgruppe (siehe Tabelle 30). Daher wurden die zweite und die dritte Subgruppe zusammen betrachtet.

Der gemeinsame Effektschätzer der Subgruppe der Kinder zeigte einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM (siehe Abbildung 5), nicht aber bei separater Betrachtung der Studien mit potenziell niedrigverzerrten HbA1c-Ergebnissen (siehe Abbildung 6).

Somit ergab sich für die Subgruppe der Kinder nur ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert unterhalb von 7 % aufwiesen.

Die gemeinsame Betrachtung der altersgemischten Subgruppe und der Erwachsenen zeigte statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM (siehe Abbildung 6).

Somit ergab sich für die zweite und dritte Subgruppe (altersgemischte Subgruppe und Subgruppe der Erwachsenen) ein Beleg für einen Effekt zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert unterhalb von 7 % aufwiesen.

Subgruppenanalysen Art der Insulinbehandlung, Intensität der rtCGM-Nutzung und HbA1c-Ausgangswert

Die weiteren Interaktionstests ergaben keinen Hinweis darauf, dass die Art der Insulinbehandlung, die Intensität der rtCGM-Nutzung und der HbA1c-Ausgangswert Effektmodifikatoren sind (siehe Tabelle 30).

Sensitivitätsanalysen

Bei der Bestimmung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien auf Endpunktebene wurde mehrfach eine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips festgestellt. Bei der Ersetzung fehlender Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe in Verbindung mit einer Neuschätzung der zugehörigen Standardfehler ergab sich allerdings in keinem Fall eine qualitative Änderung der Ergebnisse oder der Ergebnissicherheit gegenüber der Available-Case-Analyse.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum HbA1c

Hinsichtlich des Endpunkts Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert unterhalb von 7 % aufwiesen, ergab der Interaktionstest einen Beleg dafür, dass das Alter ein Effektmodifikator ist.

Für die Subgruppe der Kinder ergab sich ein Hinweis auf eine Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM, während sich für die zweite und dritte Subgruppe (altersgemischte Subgruppe und Subgruppe der Erwachsenen) ein Beleg für eine Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ergab.

5.3.1.3.2 Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien wurden in allen Studien als sekundärer Endpunkt bzw. im Rahmen der allgemeinen Sicherheitsevaluation als unerwünschte Ereignisse erfasst. Jedoch konnten nur 6 der 13 Studien separate Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien⁵ entnommen werden: Battelino 2011, Beck 2009, Tamborlane 2008, Mauras 2012, Raccach 2009 und Little 2014. In keiner Studie fanden sich Angaben zur Häufigkeit nächtlicher Hypoglykämien.

⁵ Schwere Hypoglykämien, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien

Die Ergebnisse von 2 Studien, Tildesley 2013 und Tumminia 2014, wurden als nicht verwertbar betrachtet (siehe Tabelle 31). Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials erübrigte sich daher.

Die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien wurden für alle 11 eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Ergebnissen bis auf Kordonouri 2010 als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 31).

Tabelle 31: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis-unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| Battelino 2011 | hoch | nein | nein | ja | nein ^a | hoch |
| Battelino 2012 | niedrig | nein | nein | ja | nein ^a | hoch |
| Beck 2009 | niedrig | nein | ja | ja | nein ^a | hoch |
| Tamborlane 2008 | niedrig | nein | ja | ja | nein ^a | hoch |
| Hirsch 2008 | hoch | nein | nein | ja | nein ^a | hoch |
| Kordonouri 2010 | niedrig | unklar | ja | ja | ja | niedrig |
| Little 2014 | niedrig | nein | nein | ja | nein ^a | hoch |
| Mauras 2012 | niedrig | nein | nein | ja | nein ^a | hoch |
| Racciah 2009 | hoch | nein | nein | ja | nein ^a | hoch |
| Riveline 2012 | niedrig | nein | nein | ja | nein ^a | hoch |
| Secher 2013 | niedrig | nein | ja | ja | nein ^a | hoch |
| Tildesley 2013 | keine verwertbaren Daten ^b | | | | | |
| Tumminia 2014 | keine verwertbaren Daten ^c | | | | | |
| <p>a: Definition schwerer Hypoglykämien problematisch (siehe Tabelle 32)</p> <p>b: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]).</p> <p>c: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da keine verwertbaren HbA1c-Wertergebnisse berichtet wurden (siehe Tabelle 28), schwere Hypoglykämien jedoch ausschließlich gemeinsam mit der Blutzuckereinstellung, gemessen am HbA1c-Wert, betrachtet wurden.</p> <p>BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ITT: intention to treat; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)</p> | | | | | | |

Bei diesen 10 Studien wurde die fehlende Verblindung der Endpunkterheber als problematisch eingestuft. Weiterhin war bei diesen 10 Studien die Definition der schweren

Hypoglykämien problematisch, da diese auch das Kriterium „Fremdhilfe erforderlich“ umfasste (siehe Tabelle 32). Dieses Kriterium ist anfällig für eine subjektive Einflussnahme, da hierunter zum Beispiel auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte. Dagegen unterliegen diejenigen Hypoglykämien, die zum Beispiel eine intravenöse Glukosegabe zur Folge haben, sicherlich einer höheren Messsicherheit. Nur in der Studie Kordonouri 2010 war die Definition schwerer Hypoglykämien so eng gefasst, dass die Ergebnisverzerrung, zum Beispiel durch subjektive Einschätzungen des Patienten, verringert war. Bei 7 Studien mit problematischer Definition der schweren Hypoglykämien brachen zudem so viele Patienten die Studie ab, ohne in der Analyse berücksichtigt zu werden, dass die Analyse als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurde.

Tabelle 32: Definitionen der Ereignisse schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Definition | Anfälligkeit für systematische Verzerrung |
|-------------------------------|--|--|
| Battelino 2011 | <u>schwer^a</u> : Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Fremdhilfe erforderlich sowie BGSM < 50 mg/dl oder sofortige Erholung nach oraler Glukoseaufnahme, Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon | möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon / i. v.-Glukose weniger wahrscheinlich |
| Battelino 2012 | <u>schwer</u> : Fremdhilfe erforderlich (<i>Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder andere wiederbelebende Maßnahmen</i>) sowie BGSM < 50 mg/dl oder sofortige neurologische Erholung nach Wiederherstellung normaler Plasmaglukosewerte ^b | möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon weniger wahrscheinlich |
| Beck 2009 und Tamborlane 2008 | <u>schwer</u> : Fremdhilfe erforderlich (Gabe von Glukose oder Glukagon oder andere wiederbelebende Maßnahmen) | möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon / i. v.-Glukose weniger wahrscheinlich |
| | <u>schwerwiegend</u> : Hypoglykämien mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma wurden zusätzlich separat erfasst ^c . | unwahrscheinlich |
| Hirsch 2008 | <u>schwer</u> : - Hypoglykämien mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma - Hypoglykämien, die die Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon erforderten - Fremdhilfe erfordernde Hypoglykämien | möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon / i. v.-Glukose sowie für Patienten mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma weniger wahrscheinlich |
| Kordonouri 2010 | <u>schwer^d</u> : - Hypoglykämien mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma - Hypoglykämien, die die Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon erforderten - Hypoglykämien, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten | unwahrscheinlich |

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Definitionen der Ereignisse schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| Studie | Definition | Anfälligkeit für systematische Verzerrung |
|--|---|--|
| Little 2014 | <u>schwer</u> ^c : Fremdhilfe erforderlich (Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder andere wiederbelebende Maßnahmen) und sofortige neurologische Erholung nach Wiederherstellung normaler Plasmaglukosewerte ^b | möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon weniger wahrscheinlich |
| Mauras 2012 | <u>schwer</u> : Fremdhilfe erforderlich aufgrund eines veränderten Bewusstseins (Gabe von Glukose oder Glukagon oder andere wiederbelebende Maßnahmen) ^f bzw. Hypoglykämien mit neuroglykopenischen Symptomen (vorübergehende kognitive Störungen, inkohärentes, orientierungsloses bzw. aggressives Verhalten, hypoglykämischer Krampfanfall oder hypoglykämisches Koma) ^g | möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon / i. v.-Glukose weniger wahrscheinlich |
| | <u>schwerwiegend</u> : Hypoglykämien mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Bewusstseinsverlust wurden zusätzlich separat erfasst ^c . | unwahrscheinlich |
| Racciah 2009 | <u>schwer</u> : - Hypoglykämien mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma - Hypoglykämien, die die Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon erforderten - Fremdhilfe erfordernde Hypoglykämien | möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon / i. v.-Glukose sowie für Patienten mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma weniger wahrscheinlich |
| Riveline 2012 | <u>schwer</u> : Hypoglykämie-assoziierte Symptome, Fremdhilfe erforderlich (Gabe von Kohlehydraten / Glukagon) | möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon weniger wahrscheinlich |
| Secher 2013 | <u>schwer</u> : Hypoglykämie-assoziierte Symptome, Fremdhilfe erforderlich (orale Gabe von Glukose, Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon) zur Wiederherstellung normaler Plasmaglukosewerte ^b | möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon / i. v.-Glukose weniger wahrscheinlich |
| <p>a: Definition entsprechend derjenigen, die in der DCCT verwendet wurde [95] b: Die Publikation enthält keine Definition des Begriffs „normaler Plasmaglukosewert“. c: entspricht der Definition für schwerwiegende Hypoglykämien d: Ergebnis einer Autorenanfrage e: Definition ähnlich derjenigen der ADA 2005 [96] und 2013 [92] f: bei Kindern, die Hypoglykämien selbstständig erkennen und behandeln konnten g: bei Kindern, die Hypoglykämien nicht selbstständig erkennen und behandeln konnten <i>Kursiv</i>: nach Angaben des Studienberichts BGSM: Blutglukoseselbstmessung; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)</p> | | |

Die Definition für schwere Hypoglykämien, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse⁶ erfüllen, lässt weniger Spielraum für eine subjektive Interpretation. Diese im Folgenden als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichneten Ereignisse können daher im Vergleich zu den anderen Definitionen für Hypoglykämien als verzerrungsärmer angesehen werden.

6 der 11 Studien mit verwertbaren Ergebnissen konnten Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatten, entnommen werden. Die Ergebnisse von 2 dieser 5 Studien – Beck 2009 und Tamborlane 2008 – wurden als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet.

Die Ergebnisse von Mauras 2012 und Little 2014 wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet, da mehr als 5 % der Patienten die Studie abbrachen. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien von Battelino 2011 und Raccach 2009 wurde als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotenzial dieser Studien bereits auf Studienebene als hoch eingestuft wurde und mehr als 5 % der Patienten die Studie abbrachen.

⁶ Allgemein gebräuchliche Definition [97]:

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis unabhängig von der Dosis, das

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden / Behinderungen führt oder
- eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt.

Tabelle 33: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatten – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungs- potenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis- unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene |
|--|---|--------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------|--|
| Battelino 2011 | hoch | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Battelino 2012 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Beck 2009 | niedrig | unklar | ja | ja | ja | niedrig |
| Tamborlane 2008 | niedrig | unklar | ja | ja | ja | niedrig |
| Hirsch 2008 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Kordonouri 2010 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Little 2014 | niedrig | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Mauras 2012 | niedrig | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Raccach 2009 | hoch | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Riveline 2012 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Secher 2013 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Tildesley 2013 | keine verwertbaren Daten ^a | | | | | |
| Tumminia 2014 | keine verwertbaren Daten ^b | | | | | |
| <p>a: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]).</p> <p>b: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da keine verwertbaren HbA1c-Wertergebnisse berichtet wurden (siehe Tabelle 28), schwere Hypoglykämien jedoch ausschließlich gemeinsam mit der Blutzuckereinstellung, gemessen am HbA1c-Wert, betrachtet wurden.</p> <p>BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ITT: intention to treat; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)</p> | | | | | | |

Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien

Die Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien sind in Tabelle 34 und Tabelle 35 dargestellt.

Tabelle 34: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Anzahl Patienten n/N | Anzahl Patienten mit mindestens 1 schweren Hypoglykämie Anzahl (%) ^a | Schwere Hypoglykämien / 100 Patientenjahre | Schwere Hypoglykämien absolut |
|----------------------------------|-------------------------|--|--|-------------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Battelino 2011 rtCGM | 62 ^b /62 | 0 (0) | 0 | 0 |
| BGSM | 57 ^b /58 | 0 (0) p: k. A. | 0 p: k. A. | 0 p: k. A. |
| Battelino 2012 ON: rtCGM | 153 ^c /153 | 4 (3) ^d | 5,70 | 4 |
| OFF: BGSM | 153 ^c /153 | 2 (1) ^d p = 0,688 | 2,83 p = 0,408 ^e | 2 p: k. A. |
| Beck 2009 rtCGM | 67/67 | 7 (10) | 27,1 | 9 |
| BGSM | 62 ^f /62 | 7 (11) p > 0,999 | 33,1 p = 0,71 | 10 p: k. A. |
| Tamborlane 2008 ≥ 25 Jahre: | | | | |
| rtCGM | 52 ^f /52 | 5 (10) | 43,4 | 11 ^d |
| BGSM | 46/46 | 4 (9) p > 0,999 | 26,3 p = 0,66 | 6 ^d p: k. A. |
| 15–24 Jahre: | | | | |
| rtCGM | 57 ^g /57 | 3 (5) | 17,9 | 5 ^d |
| BGSM | 53 ^f /53 | 5 (9) p = 0,48 | 23,9 p = 0,64 | 6 ^d p: k. A. |
| 8–14 Jahre: | | | | |
| rtCGM | 56/56 | 4 (7) | 17,9 | 5 ^d |
| BGSM | 58/58 | 6 (10) p = 0,74 | 24,4 p = 0,64 | 7 ^d p: k. A. |
| Hirsch 2008 Gesamtpopulation: | | | | |
| rtCGM | 72 ^h /72 | 8 (12) ^d | k. A. | 11 |
| BGSM | 74 ^h /74 | 2 (3) ^d p: k. A. | | 3 p = 0,039 ⁱ |
| Kinder (12–17 Jahre): | | | | |
| rtCGM | 20 ^j /20 | 1 ^d (5) ^d | k. A. | k. A. |
| BGSM | 23/23 | 1 ^d (4) ^d p: k. A. | | |
| Erwachsene (≥ 18 Jahre): | | | | |
| rtCGM | 52 ^k /52 | 7 ^d (13) ^d | k. A. | k. A. |
| BGSM | 51 ^k /51 | 1 ^d (2) ^d p: k. A. | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| Studie | Anzahl Patienten n/N | Anzahl Patienten mit mindestens 1 schweren Hypoglykämie Anzahl (%) ^a | Schwere Hypoglykämien / 100 Patientenjahre | Schwere Hypoglykämien absolut |
|--|-------------------------|--|--|---|
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | |
| Kordonouri 2010 | | | | |
| rtCGM | 76 ^l /80 | 0 (0) | k. A. | 0 |
| BGSM | 78 ^l /80 | 4 (5) ^d p = 0,046 ^m | | 4 p = 0,046 |
| Little 2014 | | | | |
| rtCGM | 46/48 ^d | 9 ^d (20) | k. A. | k. A. |
| BGSM | 44/48 ^d | 9 ^d (21) p = 0,92 | k. A. p = 0,06 ⁿ | |
| Mauras 2012 | | | | |
| rtCGM | 73 ^o /74 | 3 (4) | 8,6 | 3 |
| BGSM | 71 ^o /72 | 5 (7) p = 0,49 ^o | 17,6 p = 0,80 ^p | 6 p: k. A. |
| Raccach 2009 | | | | |
| rtCGM | 64 ^q /66 | 1 (2) ^d | k. A. | 1 |
| BGSM | 64 ^q /66 | 0 (0) p: k. A. | | 0 p: k. A. |
| Riveline 2012 | | | | |
| rtCGM konstant (Patient) | 62 ^r /69 | 15 (24) | k. A. | 30 ^d |
| rtCGM intermittierend (Arzt) | 55 ^r /61 | 5 (9) | | 7 ^d |
| BGSM | 61 ^r /67 | 6 (10) p = 0,996 ^{s, t} p = 0,215 ^{u, t} | | 15 ^d p: k. A. p: k. A. |
| Tumminia 2014 | - ^v | - ^v | - ^v | - ^v |
| Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 | | | | |
| Secher 2013 | | | | |
| rtCGM intermittierend | 76 ^w /79 | 12 ^d (16) | k. A. | k. A. |
| BGSM | 73 ^w /75 | 12 ^d (16) p = 0,91 | | |
| Diabetes mellitus Typ 2 | | | | |
| Tildesley 2013 | - ^x | - ^x | - ^x | - ^x |
| <p>a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n). b: Ein Patient der BGSM-Gruppe wurde in der Erhebung nicht berücksichtigt, da er die Studie vor Studienbeginn abbrach. 18 weitere Patienten (je 9 pro Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab. c: 7 Patienten der OFF-ON-Gruppe und 8 Patienten der ON-OFF-Gruppe brachen die Studie ab. d: eigene Berechnung e: adjustiert nach der Behandlungsphase</p> | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

f: 2 Patienten brachen die Studie ab.
g: Ein Patient brach die Studie ab.
h: 6 Patienten der rtCGM-Gruppe und 2 Patienten der BGSM-Gruppe brachen die Studie ab.
i: adjustiert nach Alter, Studienzentrum, HbA1c-Ausgangswert und Diabetesdauer zu Studienbeginn
j: 3 Patienten der rtCGM-Gruppe brachen die Studie ab.
k: 3 Patienten der rtCGM-Gruppe und 2 Patienten der BGSM-Gruppe brachen die Studie ab.
l: 4 Patienten der rtCGM-Gruppe und 2 Patienten der BGSM-Gruppe brachen die Studie ab; diese wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.
m: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [98])
n: ANCOVA für den Vergleich der Differenzen zwischen der Anzahl schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr vor und nach der Intervention zwischen den Armen, adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: Studienzentrum, HbA1c-Gruppe zu Studienbeginn (< 8 %; ≥ 8 %). Die Autoren weisen auf die Anzahlen der schweren Hypoglykämien pro Patientenjahr zu Studienbeginn hin: 11,3 in der rtCGM-Gruppe und 6,4 in der BGSM-Gruppe. In beiden Gruppen reduzierte sich im Behandlungszeitraum die Anzahl schwerer Hypoglykämien auf 0,8 pro Patientenjahr (laut Tab. 3 für rtCGM 0,9 und für BGSM 0,8). P-Wert aus Zwei-Stichproben-T-Test für die Werte im Behandlungszeitraum: 0,95.
o: 2 Patienten, die die Studie unmittelbar nach der Randomisierung abbrachen, wurden in der Erhebung nicht berücksichtigt: ein Patient aus der rtCGM-Gruppe und ein Patient aus der BGSM-Gruppe. Weitere 7 Patienten (4 in der rtCGM-Gruppe und 3 in der BGSM-Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab.
p: adjustiert nach HbA1c-Ausgangswert und Studienzentrum
q: Je 2 Patienten pro Gruppe brachen die Studie ab, ohne die Insulinpumpe bzw. sensorgestützte Insulinpumpe zu verwenden. 16 weitere Patienten (12 in der rtCGM-Gruppe und 4 in der BGSM-Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab. Fehlende Werte wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.
r: 19 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da von ihnen keine HbA1c-Ergebnisse vorlagen. Die Antwort auf eine Autorenanfrage ergab, dass in den Gruppen, in denen die Patienten bzw. die Ärzte die Nutzung der rtCGM bestimmten, 7 bzw. 6 Patienten ausgeschlossen wurden und in der BGSM-Gruppe 6 Patienten.
s: Vergleich rtCGM konstant (Patient) plus BGSM versus BGSM
t: Einseitiger Test auf Überlegenheit der CGM gegenüber der Kontrollgruppe, Adjustierung für multiples Testen nach Hochberg, Adjustierung nach Alter und Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie im Jahr vor dem Studienbeginn
u: Vergleich rtCGM intermittierend (Arzt) plus BGSM versus BGSM
v: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden nicht dargestellt, da keine verwertbaren HbA1c-Wertergebnisse berichtet wurden (siehe Tabelle 28).
w: 3 Frauen der rtCGM-Gruppe und 2 Frauen der BGSM-Gruppe wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da sie eine Fehlgeburt hatten.
x: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]).

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts
Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Tabelle 35: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatten – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Anzahl Patienten n/N | Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hypoglykämie Anzahl (%) ^a | Schwerwiegende Hypoglykämien / 100 Patienten-jahre | Schwerwiegende Hypoglykämien absolut |
|--|--|---|--|--|
| Battelino 2011 rtCGM BGSM | 62 ^b /62 57 ^b /58 | 0 (0) 0 (0) p: k. A. | 0 0 p: k. A. | 0 0 p: k. A. |
| Beck 2009 rtCGM BGSM | 67/67 62 ^c /62 | 3 (4) 2 (3) p > 0,999 | 12,1 6,6 p = 0,73 | 4 2 p: k. A. |
| Tamborlane 2008 ≥ 25 Jahre: rtCGM BGSM 15–24 Jahre: rtCGM BGSM 8–14 Jahre: rtCGM BGSM | 52 ^c /52 46/46 57 ^d /57 53 ^c /53 56/56 58/58 | 1 (2) 1 (2) p > 0,999 1 (2) 3 (6) p = 0,35 0 (0) 0 (0) p: k. A. | 23,7 4,4 p = 0,85 3,6 11,9 p = 0,14 0 0 p: k. A. | 6 1 p: k. A. 1 3 p: k. A. 0 0 p: k. A. |
| Little 2014 rtCGM BGSM | 46/48 44/48 | 0 (0) 0 (0) p: k. A. | 0 0 p: k. A. | 0 0 p: k. A. |
| Mauras 2012 rtCGM BGSM | 73 ^e /74 71 ^e /72 | 2 (3) ^f 3 (4) ^f p: k. A. | k. A. | 2 ^f 5 ^f p: k. A. |
| Raccach 2009 rtCGM BGSM | 64 ^g /66 64 ^g /66 | 1 (2) ^f 0 (0) p: k. A. | k. A. | 1 0 p: k. A. |
| Tumminia 2014 | _{-h} | _{-h} | _{-h} | _{-h} |

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatten – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).
 b: Ein Patient der BGSM-Gruppe wurde in der Erhebung nicht berücksichtigt, da er die Studie vor Studienbeginn abbrach. 18 weitere Patienten (je 9 pro Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab.
 c: 2 Patienten brachen die Studie ab.
 d: Ein Patient brach die Studie ab.
 e: 2 Patienten, die die Studie unmittelbar nach der Randomisierung abbrachen, wurden in der Erhebung nicht berücksichtigt: ein Patient aus der rtCGM-Gruppe und ein Patient aus der BGSM-Gruppe. Weitere 7 Patienten (4 in der rtCGM-Gruppe und 3 in der BGSM-Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab.
 f: eigene Berechnung
 g: Je 2 Patienten pro Gruppe brachen die Studie ab, ohne die Insulinpumpe bzw. sensorgestützte Insulinpumpe zu verwenden. 16 weitere Patienten (12 in der rtCGM-Gruppe und 4 in der BGSM-Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab. Fehlende Werte wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.
 h: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden nicht dargestellt, da keine verwertbaren HbA1c-Wertergebnisse berichtet wurden (siehe Tabelle 29 und Tabelle 75).

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Sowohl bezüglich schwerer als auch schwerwiegender Hypoglykämien zeigten die Meta-Analysen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der rtCGM plus BGSM und der BGSM (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8). Hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien wurde die Datenlage als unzureichend eingeschätzt, da zum einen das 95 %-Konfidenzintervall für das OR ([0,31; 2,28]) sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist und zum anderen von einem relevanten Teil der Patienten (ca. 50 %) keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen.

rtCGM vs. BGSM

Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schweren Hypoglykämie
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

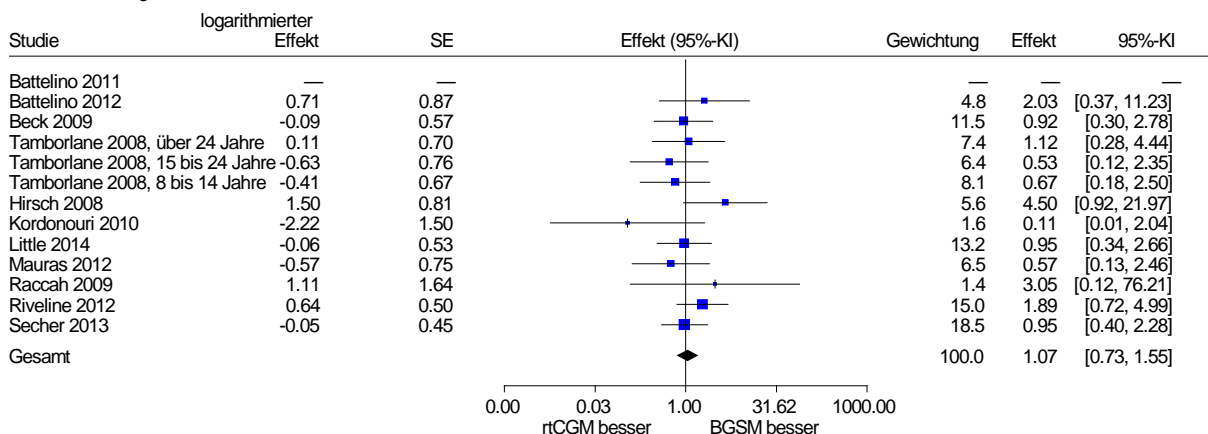
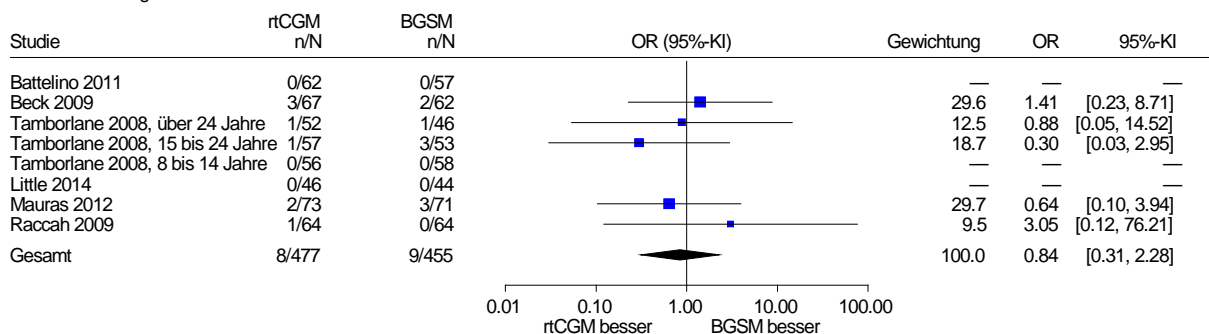


Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio)

Bei separater Betrachtung der einzigen Studie mit einem potenziell niedrigverzerrten Ergebnis, Kordonouri 2010, ergab sich ein statistisch signifikanter p-Wert (siehe Tabelle 34). Die Diskrepanz zwischen diesem (exakt berechneten) p-Wert und dem asymptotischen Konfidenzintervall in Abbildung 7 ergibt sich aufgrund der unterschiedlichen Berechnungsmethoden. Auch wenn die einzige Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial die einzige Studie mit einem statistisch signifikanten Ergebnis ist, bestehen insgesamt Zweifel am Vorliegen eines Effekts. Zum einen ist das Ergebnis von Kordonouri 2010 (aufgrund der seltenen Ereignisse) sehr unpräzise. Zum anderen hat diese Studie lediglich ein Gewicht von weniger als 2 % in der Meta-Analyse. Kordonouri 2010 schloss ausschließlich Kinder ein (siehe Tabelle 13). Da jedoch die Analyse aller (hoch und niedrig verzerrten) Studien keinen Hinweis darauf ergab, dass das Alter ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 36), wurde das Ergebnis dieser Studie als gültig für alle Alterssubgruppen betrachtet.

Zusammengefasst ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schweren Hypoglykämie.

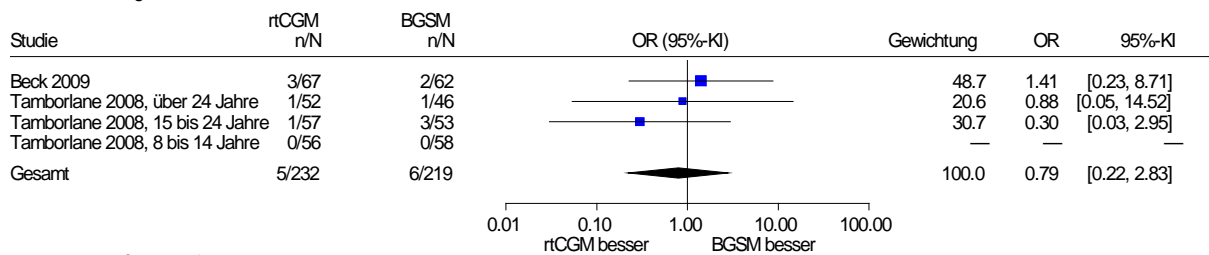
rtCGM vs. BGSM

Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hypoglykämie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Heterogenität: $Q=1.80$, $df=4$, $p=0.773$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.33$, $p=0.739$, $\text{Tau}=0$

Abbildung 8: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatte; rtCGM plus BGSM versus BGSM

rtCGM vs. BGSM, Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hypoglykämie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.09$, $df=2$, $p=0.580$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.36$, $p=0.720$, $Tau=0$

Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatte; rtCGM plus BGSM versus BGSM; ausschließlich Studien mit einem niedrigem Verzerrungspotenzial

Auch bei alleiniger Betrachtung der potenziell niedrigverzerrten Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der rtCGM plus BGSM und der BGSM (siehe Abbildung 9). Die Datenlage wurde als unzureichend eingeschätzt, da das 95 %-Konfidenzintervall für das OR ([0,22; 2,83]) sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist.

Studien ohne Ereignisse in beiden Gruppen gingen nicht in die Meta-Analysen ein. In allen Meta-Analysen zeigte sich jedoch kein Effekt (siehe Abbildung 7, Abbildung 8 und Abbildung 9). Das steht nicht im Widerspruch zu den Studien ohne Ereignisse in beiden Gruppen.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren für die vorab definierten Subgruppenmerkmale Alter, Art der Insulinbehandlung, geplante Intensität der rtCGM-Nutzung sowie Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung möglich. Zu den Subgruppenmerkmalen Geschlecht, Vorliegen einer Schwangerschaft und Typ der Diabeteserkrankung konnten keine sinnvollen Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da sich lediglich eine Studie (Secher 2013) hinsichtlich aller 3 Subgruppenmerkmale gleichzeitig von den anderen Studien unterschied und innerhalb der anderen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen. Zum Subgruppenmerkmal Begleitmaßnahmen (z. B. strukturierte Therapieprogramme, Schulungen) war keine Subgruppenanalyse möglich, da die eingeschlossenen Studien dazu keine ausreichenden Angaben machten (siehe Abschnitt 5.2.1.1).

Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal HbA1c-Ausgangswert durchgeführt, da sich die Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten im empfohlenen Zielbereich hinsichtlich ihrer Therapieziele von Patienten unterscheiden, deren HbA1c-Ausgangswerte oberhalb des empfohlenen Zielbereichs liegen. Während bei Ersteren die Therapie auf die

Vermeidung von Hypoglykämien ausgerichtet ist, streben Letztere primär eine Senkung ihrer HbA1c-Werte an.

Tabelle 36: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämie – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator | Schwere Hypoglykämien Ergebnis Interaktionstest^a | Schwerwiegende Hypoglykämien Ergebnis Interaktionstest^a |
|--|--|---|
| Alter SG1: Kinder ^b SG2: altersgemischt ^c SG3: Erwachsene ^d | p = 0,255 | p = 0,722 |
| Art der Insulintherapie SG1: Anteil CSII-Nutzer ≥ 80 % SG2: Anteil CSII-Nutzer < 80 % | p = 0,694 | p = 0,272 |
| Intensität der rtCGM-Nutzung SG1: Tragezeit der rtCGM 100 % SG2: Tragezeit der rtCGM < 100 % | p = 0,601 | p = 0,412 |
| HbA1c-Ausgangswert SG1: HbA1c-Ausgangswert < 7 % SG2: HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 % | p = 0,682 | p = 0,514 |
| Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (HWS) SG1: Anteil Patienten mit HWS 100 % SG2: Anteil Patienten mit HWS < 100 % | p = 0,776 | nicht berechenbar ^e |
| a: eigene Berechnung (Cochran's Q Test) b: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) ≥ 80 % c: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) 20 % bis 80 % d: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) < 20 % e: Der p-Wert für Interaktion war nicht berechenbar, da in der einzigen Studie in SG1 in beiden RCT-Armen keine schwerwiegenden Hypoglykämien auftraten. BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; HWS: Hypoglykämiewahrnehmungsstörung; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SG: Subgruppe | | |

Die Interaktionstests ergaben weder bezüglich schwerer noch schwerwiegender Hypoglykämien einen Hinweis darauf, dass das Alter, die Art der Insulinbehandlung, die Intensität der rtCGM-Nutzung, der HbA1c-Ausgangswert und das Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung Effektmodifikatoren sind (siehe Tabelle 36).

Sensitivitätsanalysen

Bei der Bestimmung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien auf Endpunktebene wurde mehrfach eine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips festgestellt. Bei der Ersetzung fehlender Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe in Verbindung mit

einer Neuschätzung der zugehörigen Standardfehler ergab sich allerdings in keinem Fall eine qualitative Änderung der Ergebnisse oder der Ergebnissicherheit gegenüber der Available-Case-Analyse.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien

Hinsichtlich schwerer Hypoglykämien ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM.

Hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien ergab sich kein Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen beim Vergleich der rtCGM plus BGSM mit der BGSM. Hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien wurde die Datenlage als unzureichend eingeschätzt, da zum einen das 95 %-Konfidenzintervall für das OR ([0,31; 2,28]) sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist und zum anderen von einem relevanten Teil der Patienten (ca. 50 %) keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen.

5.3.1.3.3 Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung

Die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und des Auftretens von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien erfolgte auf Basis der in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Ergebnisse zum HbA1c-Wert (Abschnitt 5.3.1.3.1) und zu den schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.1.3.2), also auf Basis aggregierter Daten.

In den Meta-Analysen wurden ausschließlich Studien mit mindestens 80 % Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen. Die Beleglage für die Gesamtaussage richtete sich daher, wie in der DWA zum vorläufigen Berichtsplan [99] festgehalten, nach dem Endpunkt mit der jeweils höheren Ergebnissicherheit, sofern nicht gegenläufige Effekte festgestellt wurden.

In Tabelle 37 und Tabelle 38 werden die Ergebnisse bezüglich der schweren bzw. der schwerwiegenden Hypoglykämien zusammenfassend schematisch dargestellt.

Tabelle 37: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Subgruppen | Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c) | Schwere Hypoglykämien | Gemeinsame Betrachtung |
|---|--|-----------------------|------------------------|
| Subgruppenanalyse Alter | | | |
| SG1: Kinder ^a | rtCGM ↑ BGSM | rtCGM ≠ BGSM | rtCGM ↑ BGSM |
| SG2: altersgemischt ^b | rtCGM ↑↑ BGSM | | rtCGM ↑↑ BGSM |
| SG3: Erwachsene ^c | | | |
| a: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) ≥ 80 % b: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) 20 % bis 80 % c: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) < 20 % ↑↑: Beleg für Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ↑: Hinweis auf Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ≠: Anhaltspunkt für Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SG: Subgruppe | | | |

Tabelle 38: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Subgruppen | Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c) | Schwerwiegende Hypoglykämien | Gemeinsame Betrachtung |
|---|--|------------------------------|---------------------------|
| Subgruppenanalyse Alter | | | |
| SG1: Kinder ^a | rtCGM ↑ BGSM | | rtCGM ≠ BGSM ^b |
| SG2: altersgemischt ^c | rtCGM ↑↑ BGSM | rtCGM (⇔) ^d BGSM | rtCGM ↑ BGSM ^f |
| SG3: Erwachsene ^e | | | |
| <p>a: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) ≥ 80 % b: Aufgrund der unzureichenden Datenlage beim Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien wurde der Hinweis bez. des HbA1c in der gemeinsamen Betrachtung zu einem Anhaltspunkt herabgestuft. c: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) 20 % bis 80 % d: Die unzureichende Datenlage beim Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien macht sich hier daran fest, dass zum einen das 95 %-Konfidenzintervall für das OR ([0,31; 2,28]) sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist und zum anderen von einem relevanten Teil der Patienten (ca. 50 %) keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen. e: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) < 20 % f: Aufgrund der unzureichenden Datenlage beim Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien wurde der Beleg bez. des HbA1c in der gemeinsamen Betrachtung zu einem Hinweis herabgestuft. ↑↑: Beleg für Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ↑: Hinweis auf Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ≠: Anhaltspunkt für Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ⇔: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; homogenes Ergebnis (⇔): kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; homogenes Ergebnis, Datenlage aber unzureichend BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; OR: Odds Ratio; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SG: Subgruppe</p> | | | |

Der Kinderanteil erwies sich hinsichtlich des HbA1c (Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert unterhalb von 7 % aufwiesen; siehe Abschnitt 5.3.1.3.1) als Effektmodifikator.

Bei der Subgruppe der Kinder zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung des HbA1c und der schweren Hypoglykämien ein Hinweis auf einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM, während sich bei gemeinsamer Betrachtung des HbA1c und der schwerwiegenden Hypoglykämien aufgrund unzureichender Datenlage hinsichtlich der schwerwiegenden Hypoglykämien nur ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM zeigte.

Dagegen ergab sich bei den anderen beiden Subgruppen – altersgemischte Subgruppe und Subgruppe der Erwachsenen – bei gemeinsamer Betrachtung des HbA1c und der schweren Hypoglykämien ein Beleg für und bei gemeinsamer Betrachtung des HbA1c und der schwerwiegenden Hypoglykämien aufgrund unzureichender Datenlage hinsichtlich der

schwerwiegenden Hypoglykämien ein Hinweis auf einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM.

Die Datenlage hinsichtlich der schwerwiegenden Hypoglykämien wurde als unzureichend eingeschätzt, da zum einen das 95 %-Konfidenzintervall für das OR ([0,31; 2,28]) sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist und zum anderen von einem relevanten Teil der Patienten (ca. 50 %) keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen. In der gemeinsamen Betrachtung des HbA1c und der schwerwiegenden Hypoglykämien führte die unzureichende Datenlage hinsichtlich der schwerwiegenden Hypoglykämien deshalb zu einer Abstufung, da ein Nachteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM nicht ausgeschlossen ist.

5.3.1.3.4 Nicht schwere Hypoglykämien

Nicht schwere Hypoglykämien wurden in lediglich 2 Studien erfasst (Secher 2013 und Riveline 2012). In diesen 2 Studien unterschieden sich die Definitionen für nicht schwere Hypoglykämien. In Secher 2013 waren diese definiert als rein symptomatische Hypoglykämien, die vom Patienten selbst behandelt werden konnten. In Riveline 2012 waren diese definiert als rein symptomatische Hypoglykämien oder rein biochemische Hypoglykämien (BGSM-Werte < 70 mg/dl).

Beide Definitionen sind nicht ausreichend messsicher, um die patientenrelevante Zielgröße nicht schwere Hypoglykämien abzubilden. Bei rein symptomatischen Hypoglykämien besteht die Gefahr, dass viele unspezifische Symptome fälschlicherweise als Hypoglykämie eingestuft werden. Das Problem rein biochemischer Hypoglykämien dagegen besteht darin, dass verschiedene Patienten bei verschiedenen Blutzuckerwerten Hypoglykämiesymptome verspüren. Daher werden mit rein biochemischen Hypoglykämien auch Hypoglykämien erfasst, die für die Patienten keine direkte Auswirkung hatten. Bei der BGSM können überdies für den Fall, dass die BGSM-Ergebnisse in ein Tagebuch übertragen wurden, Übertragungsfehler nicht ausgeschlossen werden [100]. Zudem wurden die Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien nur unzureichend berichtet. Aus diesen Gründen wurden die Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien nicht dargestellt.

In weiteren 7 Studien wurden Angaben zu hypoglykämischen Parametern gemacht, die mittels rtCGM bzw. retrospektiver CGM gemessen wurden (z. B. Zeit im hypoglykämischen Bereich, definiert als rtCGM-Werte < 70 mg/dl, Anzahl hypoglykämischer Exkursionen mit rtCGM-Werten < 70 mg/dl). Die Anwendung der retrospektiven CGM erfolgte dabei in keiner Studie über den gesamten Studienzeitraum hinweg, sondern meist jeweils zu Studienbeginn, in der Studienmitte sowie zu Studienende über wenige Tage. Die CGM-Daten sind somit weder geeignet, den Anteil der Patienten zu bestimmen, die mindestens eine Hypoglykämie erlitten, noch sind sie geeignet, die Zahl der aufgetretenen Hypoglykämien zu bestimmen.

Da nur in 2 Studien Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien berichtet wurden und aus diesen zudem keine verwertbaren Daten vorliegen, lässt sich aus den vorliegenden Daten für keine der Behandlungsoptionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich des Auftretens nicht schwerer Hypoglykämien ableiten.

5.3.1.3.5 Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung

Aufgrund der unzureichenden Datenlage zu nicht schweren Hypoglykämien ergab die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der nicht schweren Hypoglykämien keinen Anhaltspunkt für einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM.

5.3.1.4 Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie

Zu der durch eine chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik fanden sich in keiner der eingeschlossenen Studien verwertbare Angaben.

5.3.1.5 Sonstige unerwünschte Ereignisse

Angaben zu sonstigen unerwünschten Ereignissen (anderen als Hyper- oder Hypoglykämien) waren primär den Studienberichten bzw. Studienregistereinträgen auf ClinicalTrials.gov zu entnehmen. Keine der Studien war darauf ausgerichtet, primär generelle Sicherheitsaspekte der rtCGM zu untersuchen.

Betrachtet wurden Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) sowie unerwünschten Ereignissen (UEs), die zu einem Therapieabbruch führten. Keine der Studien enthielt Angaben dazu, wie viele Patienten ein UE hatten, das zum Therapieabbruch führte. Zusätzlich wurden Angaben zu Hautreaktionen betrachtet, da diese potenzielle Nebenwirkung der rtCGM in einem Cochrane-Review [101] erwähnt wurde.

Die UE-Gesamtrate beinhaltet nicht nur patientenrelevante, sondern auch nicht patientenrelevante Ereignisse verschiedenster Schweregrade. Ein Nutzen kann sich daher nicht allein auf Basis dieses Endpunkts ergeben. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zur UE-Gesamtrate lediglich ergänzend in Anhang G.1 dargestellt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

6 der 13 Studien ließen sich Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE entnehmen. Das Ergebnis von Battelino 2011 wurde jedoch als nicht verwertbar betrachtet, da dazu im Studienbericht einander widersprechende Angaben gemacht wurden. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials erübrigte sich daher.

Die Ergebnisse von 3 der 5 Studien mit verwertbaren Ergebnissen wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 39). Bei 2 Studien (Hirsch 2008 und Raccach 2009) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch eingestuft.

Bei einer weiteren Studie (Mauras 2012) war der Grund, dass mehr als 5 % der Patienten die Studie abbrachen und damit die Analyse als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurde.

Tabelle 39: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungs- potenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis- unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene |
|---|---|--------------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|--|
| Battelino 2011 | keine verwertbaren Daten ^a | | | | | |
| Battelino 2012 | Endpunkt nicht berichtet ^b | | | | | |
| Beck 2009 | niedrig | unklar | ja | ja | ja | niedrig |
| Tamborlane 2008 | niedrig | unklar | ja | ja | ja | niedrig |
| Hirsch 2008 | hoch | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Kordonouri 2010 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Little 2014 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Mauras 2012 | niedrig | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Raccah 2009 | hoch | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| Riveline 2012 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Secher 2013 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Tildesley 2013 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Tumminia 2014 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| a: Das Ergebnis dieser Studie wurde als nicht verwertbar betrachtet, da dazu im Studienbericht einander widersprechende Angaben gemacht wurden. b: Es wurde zwar die Anzahl der SUEs berichtet, nicht aber die Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE pro Behandlungsphase. ITT: intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis | | | | | | |

2 der 13 Studien ließen sich Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hautreaktion, die als UE erfasst wurde, entnehmen (Battelino 2011 und Raccah 2009). Das Ergebnis von Battelino 2011 wurde jedoch als nicht verwertbar betrachtet, da eine Definition des Endpunkts „Hautreaktion“ fehlt und unklar blieb, ob Hautreaktionen systematisch erfasst wurden. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials erübrigte sich daher. Das Ergebnis von Raccah 2009 wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie wurde bereits auf Studienebene als hoch eingestuft (Tabelle 40).

Tabelle 40: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Hautreaktionen, die als unerwünschtes Ereignis (UE) erfasst wurden – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungs- potenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis- unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene |
|---|---|--------------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|--|
| Battelino 2011 | keine verwertbaren Daten ^a | | | | | |
| Battelino 2012 | Endpunkt nicht berichtet ^b | | | | | |
| Beck 2009 | Endpunkt nicht berichtet ^c | | | | | |
| Tamborlane 2008 | Endpunkt nicht berichtet ^c | | | | | |
| Hirsch 2008 | Endpunkt nicht berichtet ^d | | | | | |
| Kordonouri 2010 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Little 2014 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Mauras 2012 | Endpunkt nicht berichtet ^{c, e} | | | | | |
| Raccach 2009 | hoch | nein | nein | ja | ja | hoch |
| Riveline 2012 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Secher 2013 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Tildesley 2013 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Tumminia 2014 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| <p>a: Das Ergebnis dieser Studie wurde als nicht verwertbar betrachtet, da eine Definition des Endpunkts „Hautreaktion“ fehlt und unklar blieb, ob Hautreaktionen systematisch erfasst wurden.</p> <p>b: Es wurde zwar die Anzahl der Hautreaktionen berichtet, nicht aber die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hautreaktion pro Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Im Ergebnisbericht des Studienregistereintrags wurden lediglich die nicht schwerwiegenden UEs berichtet.</p> <p>d: Im Studienbericht wurden ausschließlich die Hautreaktionen berichtet, die als kausal durch ein Gerät verursacht eingestuft wurden.</p> <p>e: Die Angaben im Ergebnisbericht des Studienregistereintrags stimmen nicht mit denen überein, die in einer Tabelle auf http://direcnet.jaeb.org/Studies.aspx?RecID=162 berichtet wurden. Dieser Tabelle ließ sich zwar die Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einer Hautreaktion entnehmen. Diese konnten jedoch nicht den Behandlungsgruppen zugeordnet werden.</p> <p>ITT: intention to treat; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Keine der Studien enthielt Angaben dazu, wie viele Patienten ein UE hatten, das zum Therapieabbruch führte.

6 der 13 Studien ließen sich Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE entnehmen (Tabelle 41). Das Ergebnis von Battelino 2011 wurde nicht dargestellt, da dazu im Studienbericht einander widersprechende Angaben gemacht wurden. Verwertbare Angaben zu SUEs ließen sich somit 5 Studien entnehmen (Beck 2009, Tamborlane 2008, Hirsch 2008, Mauras 2012 und Raccach 2009). Diese fanden sich entweder in Studienberichten (Hirsch 2008 und Raccach 2009) oder in Ergebnisberichten aus Studienregistereinträgen auf

ClinicalTrials.gov (Beck 2009, Tamborlane 2008 und Mauras 2012). In beiden Studienberichten ließen sich diese Angaben ausschließlich den Listings entnehmen.

Tabelle 41: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Anzahl Patienten n/N | Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE Anzahl (%) ^a |
|----------------------------------|--|--|
| Battelino 2011 rtCGM BGSM | <i>-^b</i> | <i>-^b</i> |
| Beck 2009 rtCGM BGSM | 67/67 62 ^c /62 | 7 ^{d, e} (10) ^d 7 ^{d, e} (11) ^d p: k. A. |
| Tamborlane 2008 rtCGM BGSM | 165 ^f /165 157 ^c /157 | 7 ^{d, g} (4) ^d 12 ^{d, g} (8) ^d p: k. A. |
| Hirsch 2008 rtCGM BGSM | 72 ^h /72 74 ^h /74 | 10 ⁱ (14) ⁱ 2 ⁱ (3) ⁱ p: k. A. |
| Mauras 2012 rtCGM BGSM | 73 ^j /74 71 ^j /72 | 6 ^k (8) ^k 6 ^k (8) ^k p: k. A. |
| Raccach 2009 rtCGM BGSM | 64 ^l /66 64 ^l /66 | 2 ⁱ (3) ⁱ 5 ⁱ (8) ⁱ p: k. A. |

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| |
|--|
| a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n). |
| b: Die Ergebnisse dieser Studie werden nicht dargestellt, da einander widersprechende Angaben gemacht wurden. |
| c: 2 Patienten brachen die Studie ab. |
| d: nach Angaben des Studienregistereintrags |
| e: Im Studienregistereintrag wurden unter SUE ausschließlich Hypoglykämien ausgewiesen. Die dort berichteten Zahlen stimmen mit den Angaben zu schweren Hypoglykämien überein (vergleiche Tabelle 34). |
| f: 3 Patienten brachen die Studie ab. |
| g: Im Studienregistereintrag wurden unter SUE ausschließlich Hypoglykämien ausgewiesen. Die dort berichteten Zahlen stimmen weder mit den Angaben zu schweren noch mit denen zu schwerwiegenden Hypoglykämien überein (vergleiche Tabelle 34 und Tabelle 35). |
| h: 6 Patienten der rtCGM-Gruppe und 2 Patienten der BGSM-Gruppe brachen die Studie ab. |
| i: eigene Berechnung anhand der Angaben im Listing des Studienberichts |
| j: 2 Patienten, die die Studie unmittelbar nach der Randomisierung abbrachen, wurden in der Erhebung nicht berücksichtigt: ein Patient aus der rtCGM-Gruppe und ein Patient aus der BGSM-Gruppe. Weitere 7 Patienten (4 in der rtCGM-Gruppe und 3 in der BGSM-Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab. |
| k: aus dem Ergebnisbericht des Studienregistereintrags |
| l: Je 2 Patienten pro Gruppe brachen die Studie ab, ohne die Insulinpumpe bzw. sensorgestützte Insulinpumpe zu verwenden. 16 weitere Patienten (12 in der rtCGM-Gruppe und 4 in der BGSM-Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab. |
| <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts |
| BGSM: Blutglukoseselbstmessung; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien Beck 2009, Tamborlane 2008, Hirsch 2008, Mauras 2012 und Raccach 2009 zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,101$), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 10).

rtCGM vs. BGSM

Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

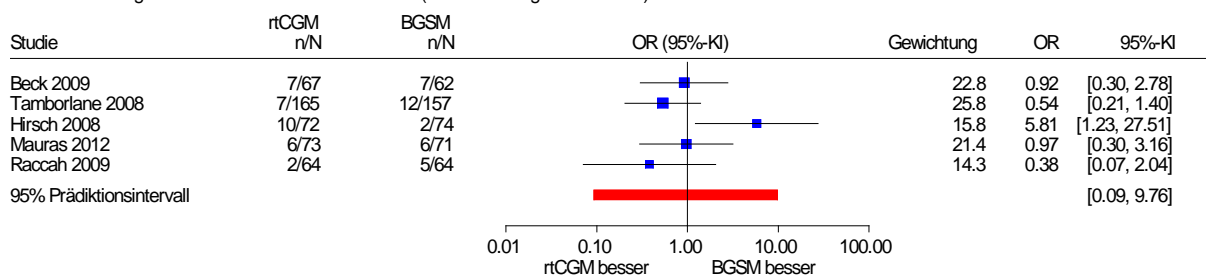


Abbildung 10: Forest Plot mit Prädiktionsintervall für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; rtCGM plus BGSM versus BGSM

Bei alleiniger Betrachtung der potenziell niedrigverzerrten Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der rtCGM plus BGSM und der BGSM (siehe Abbildung 11).

rtCGM vs. BGSM, Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

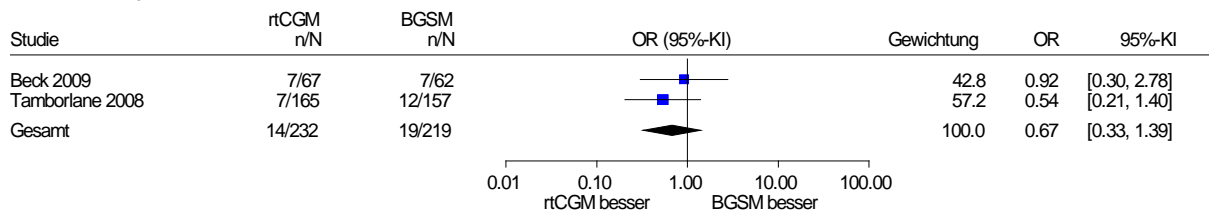


Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; rtCGM plus BGSM versus BGSM; ausschließlich Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial

Zusammengefasst ergab sich hinsichtlich der SUEs beim Vergleich der rtCGM plus BGSM mit der BGSM kein Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. Jedoch ist festzuhalten, dass zu den SUEs von einem relevanten Teil der Patienten (ca. 50 %) keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen. Daher wird diesbezüglich eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Einer Studie, Racciah 2009, ließen sich verwertbare Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hautreaktion, die als UE erfasst wurde, entnehmen (siehe Tabelle 42). Diese Angaben ließen sich ausschließlich dem Listing des Studienberichts entnehmen.

Tabelle 42: Ergebnisse zu Hautreaktionen, die als UE berichtet wurden – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Anzahl Patienten n/N | Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hautreaktion, die berichtet wurde als MedDRA-SOC | | |
|--------------|-----------------------------|---|---|--|
| | | „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Applikationsort“ Anzahl (%) ^a OR [95 %-KI]; p-Wert | „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ Anzahl (%) ^a OR [95 %-KI]; p-Wert | Anzahl (%) ^a OR [95 %-KI]; p-Wert |
| Raccach 2009 | | | | |
| rtCGM | 64 ^b /66 | 8 ^{c, d} (16) ^e | 7 ^{c, d} (11) ^e | 13 ^c (20) ^c |
| BGSM | 64 ^b /66 | 3 ^{c, d} (5) ^e | 2 ^{c, d} (3) ^e | 5 ^c (8) ^c |
| | | 2,67 [0,74; 9,60]; p = 0,133 ^f | 3,81 [0,76; 19,09]; p = 0,093 ^f | 2,60 ^e [0,98; 6,87] ^c ; p = 0,044 ^f |

a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).
b: Je 2 Patienten pro Gruppe brachen die Studie ab, ohne die Insulinpumpe bzw. sensorgestützte Insulinpumpe zu verwenden. 16 weitere Patienten (12 in der rtCGM-Gruppe und 4 in der BGSM-Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab.
c: eigene Berechnung
d: Die Zahlen zu den nicht schwerwiegenden UEs im Fließtext des Studienberichts stimmen nicht mit den Zahlen im Listing der UEs überein. Es wurden die plausibleren Angaben aus dem Listing ausgewertet.
e: Eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden
f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [98])
Kursiv: nach Angaben des Studienberichts
BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben;
MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio; p: p-Wert;
rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Ergebnis von Raccach 2009 hinsichtlich der MedDRA-SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ sowie hinsichtlich der MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen beim Vergleich der rtCGM plus BGSM mit der BGSM. Das Ergebnis von Raccach 2009 hinsichtlich der Patienten, die eine Hautreaktion hatten, die entweder als MedDRA-SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ oder als MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ berichtet wurden, war statistisch signifikant zuungunsten der rtCGM plus BGSM im Vergleich zur BGSM.

Daher ergab sich hinsichtlich der Hautreaktionen, die als UE erfasst wurden, ein Anhaltspunkt für einen Nachteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren für die vorab definierten Subgruppenmerkmale Alter, Art der Insulinbehandlung sowie geplante Intensität der rtCGM-Nutzung möglich. Zu den Subgruppenmerkmalen Geschlecht, spezielle Patientengruppen sowie Typ der Diabeteserkrankung konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden. Zum Subgruppenmerkmal Begleitmaßnahmen (z. B. strukturierte Therapieprogramme, Schulungen) war keine Subgruppenanalyse möglich, da die eingeschlossenen Studien dazu keine ausreichenden Angaben machten (siehe Abschnitt 5.2.1.1).

Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal HbA1c-Ausgangswert durchgeführt, da sich die Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten im empfohlenen Zielbereich hinsichtlich ihrer Therapieziele von Patienten unterscheiden, deren HbA1c-Ausgangswerte oberhalb des empfohlenen Zielbereichs liegen. Während bei Ersteren die Therapie auf die Vermeidung von Hypoglykämien ausgerichtet ist, streben Letztere primär eine Senkung ihrer HbA1c-Werte an.

Tabelle 43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator | Ergebnis Interaktionstest ^a |
|---|--|
| Alter SG1: Kinder ^b SG2: altersgemischt ^c SG3: Erwachsene ^d | p = 0,999 |
| Art der Insulintherapie SG1: Anteil CSII-Nutzer ≥ 80 % SG2: Anteil CSII-Nutzer < 80 % | p = 0,999 |
| Intensität der rtCGM-Nutzung SG1: Tragezeit des rtCGM-Geräts 100 % SG2: Tragezeit des rtCGM-Geräts < 100 % | p = 0,612 |
| HbA1c-Ausgangswert SG1: HbA1c-Ausgangswert < 7 % SG2: HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 % | p = 0,925 |
| a: eigene Berechnung (Cochran's Q Test) b: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) ≥ 80 % c: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) 20 % bis 80 % d: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) < 20 % BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SG: Subgruppe; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis | |

Die Interaktionstests ergaben keinen Hinweis darauf, dass das Alter, die Art der Insulinbehandlung, die Intensität der rtCGM-Nutzung und der HbA1c-Ausgangswert Effektmodifikatoren sind.

Sensitivitätsanalysen

Bei der Bestimmung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien auf Endpunktebene wurde mehrfach eine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips festgestellt. Bei der Ersetzung fehlender Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe in Verbindung mit einer Neuschätzung der zugehörigen Standardfehler ergab sich allerdings in keinem Fall eine qualitative Änderung der Ergebnisse oder der Ergebnissicherheit gegenüber der Available-Case-Analyse.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Hinsichtlich der SUEs ergab sich beim Vergleich der rtCGM plus BGSM mit der BGSM kein Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. Jedoch ist festzuhalten, dass zu den SUEs von einem relevanten Teil der Patienten keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen. Daher wird diesbezüglich eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Aufgrund der vollständig fehlenden Daten zu UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, ergab sich diesbezüglich kein Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

Dagegen ergab sich hinsichtlich der Hautreaktionen, die als UE erfasst wurden, ein Anhaltspunkt für einen Nachteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM.

5.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In insgesamt 9 der eingeschlossenen Studien wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten abbilden. Die Ergebnisse von 3 der 9 Studien ließen sich ausschließlich den Studienberichten (und in einem Fall zusätzlich dem Ergebnisbericht des Studienregistereintrags) entnehmen: Battelino 2011, Hirsch 2008 und Raccach 2009. Die Ergebnisse der JDRF-Studien Beck 2009 und Tamborlane 2008 wurden in einer gemeinsamen Publikation veröffentlicht (JDRF 2010 [49]), welche ausschließlich gemeinsame Ergebnisse präsentiert; getrennte Auswertungen für die beiden Studien liegen nicht vor. In einer weiteren Publikation wurden die Ergebnisse eines Studienzentrums der JDRF-Studien hinsichtlich der in der JDRF 2010 beschriebenen sowie 5 zusätzlicher Lebensqualitätsinstrumente vorgestellt (Markowitz 2012 [50]). Um zu vermeiden, dass die Ergebnisse der Patienten des einen Studienzentrums der JDRF doppelt berücksichtigt werden, wurden im vorliegenden Bericht aus Markowitz 2012 nur die Ergebnisse der zusätzlich verwendeten Lebensqualitätsinstrumente berücksichtigt. Eine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität findet sich in Anhang D.

Tabelle 44 gibt eine Übersicht über die vorliegenden Studien und die jeweils verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Tabelle zeigt, dass in diesen Studien 15 verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet wurden: 8 generische und 7 diabetesspezifische. Für alle Instrumente lag eine Validierung vor, jedoch war bei den Studien Battelino 2011, Battelino 2012 und Raccach 2009 unklar, ob die Fragebögen für alle Sprachen, alle Altersgruppen bzw. in der verwendeten Version vollständig validiert waren (siehe Tabelle 44). Konsequenzen für den vorliegenden Bericht ergaben sich hieraus jedoch nicht.

Die meisten Instrumente wurden in jeweils nur einer Studie verwendet: SF-36, SF-12, DQOL, DSQOLS, das diabetesspezifische Modul des Pediatric Quality of Life Inventory-Instruments (PedsQL), DISABKIDS-CGM-37 und KIDSCREEN-27 sowie die 2 Depressionsskalen CDI und CES-D, das State-Trait Anxiety Inventory (STAI), der Blood Glucose Monitoring Communication Questionnaire und der Diabetes-Family-Conflict-Fragebogen. 3 Instrumente wurden in mehreren Studien verwendet: das krankheitsübergreifende Modul des PedsQL-Instruments (3 Studien), der Hypoglycemia Fear Survey (HFS; 5 Studien) und das Problem Areas In Diabetes-Instrument (PAID; 3 Studien).

In den meisten Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Kinder und Erwachsene getrennt erhoben, zum Teil mithilfe verschiedener Instrumente bzw. pädiatrischer Versionen der gleichen Instrumente. Nur in 2 Studien (Raccach 2009 und Rivelino 2012) wurden für Kinder und Erwachsene ausschließlich gemeinsame Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

Tabelle 44: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Generische Instrumente | | | | | | | | Diabetesspezifische Instrumente | | | | | | |
|---|------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------|-----|-------|------|---------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|------|--------|------|
| | SF-36 | SF-12 ^a | PedsQL ^b | DISAB-KIDS-CGM-37 | KID-SCREEN-27 | CDI | CES-D | STAI | DQOL | DSQOLS ^c | PedsQL ^d | HFS | PAID | BGMICQ | DFCS |
| Studien mit separaten Daten zu Kindern | | | | | | | | | | | | | | | |
| Battelino 2011 | | | | | | | | | | | | x ^{e, f} | | | |
| Battelino 2012 | | | x ^g | | | | | | | | | | | | |
| JDRF 2010 ^h | | | x ⁱ | | | | | | | | x ^j | x ^{e, k} | | | |
| Markowitz 2012 ^l | | | x ^m | | | x | | x | | | x ^m | x ^m | | x | x |
| Hirsch 2008 | | | | | | | | | | | | x ⁿ | x | | |
| Kordonouri 2010 | | | | x | x | | | | | | | | | | |
| Studien mit separaten Daten zu Erwachsenen | | | | | | | | | | | | | | | |
| Battelino 2011 | | | | | | | | | | | | x ^{e, f} | | | |
| JDRF 2010 ^f | | x | | | | | | | | | | x ^e | x | | |
| Markowitz 2012 ^l | | x ^m | | | | | x | x | | | | x ^m | | x | |
| Hirsch 2008 | | | | | | | | | | | | x ^o | x | | |
| Little 2014 | | | | | | | | | | | | x ^o | | | |
| Studien mit Daten zu Erwachsenen und Kindern | | | | | | | | | | | | | | | |
| Raccah 2009 | | | | | | | | | | x ^p | | | | | |
| Riveline 2012 | x | | | | | | | | x | | | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

a: Version 2
b: Version 4.0
c: Version 3 mit 57 Items
d: Version 3.0
e: HFS-II, Version mit 23 Items (10 Behavior-Items, 13 Worry-Items)
f: Es ist unklar, ob der HFS-II für die slowenische und hebräische Sprache vollständig validiert war. Für die schwedische Version wurde eine Validierungsstudie identifiziert [102].
g: Es ist unklar, ob der PedsQL für alle Sprachen vollständig validiert war.
h: In dieser Publikation wurden die Ergebnisse der Patienten der Studien Beck 2009 und Tamborlane 2008 veröffentlicht. Getrennte Auswertungen für die beiden Studien liegen nicht vor.
i: Es liegen nur Ergebnisse eines Summary Score der Subskalen Emotional, Social sowie School Functioning vor, der dem Psychosocial Health Summary Score entspricht.
j: Es liegen nur Ergebnisse eines Summary Score der Subskalen Treatment Barriers, Treatment Adherence und Worry vor.
k: Es liegen nur Ergebnisse der Worry-Subskala vor.
l: In dieser Publikation wurden die Ergebnisse eines Studienzentrums der JDRF-Studien Beck 2009 und Tamborlane 2008 veröffentlicht. Getrennte Auswertungen für die beiden Studien liegen nicht vor. Ergebnisse von Instrumenten, zu denen Ergebnisse auch in der Publikation JDRF 2010 berichtet wurden, wurden hier nicht berücksichtigt, da die Patienten dieses Studienzentrums in der Auswertung der Studie JDRF 2010 enthalten sind.
m: Um zu vermeiden, dass die Ergebnisse der Patienten dieses Studienzentrums der JDRF doppelt berücksichtigt werden, wurden im vorliegenden Bericht die Ergebnisse dieses Instruments nicht erfasst, da bereits in der JDRF 2010 das Ergebnis aller Patienten berichtet wurde.
n: HFS-II, pädiatrische Version mit 25 Items (10 Behavior-Items, 15 Worry-Items)
o: HFS-II, Version mit 33 Items (15 Behavior-Items, 18 Worry-Items)
p: Es ist unklar, ob die DSQOLS für die französische Sprache bzw. die Verwendung bei Kindern vollständig validiert war. Weiterhin ist unklar, ob die verwendete Version mit 57 Items statt der ursprünglichen Version mit 44 Items vollständig validiert war.

BGMCQ: Blood Glucose Monitoring Communication Questionnaire; CDI: Children's Depression Inventory; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; BGSM: Blutglukoseselbstmessung; DFCS: Diabetes Family Conflict Scale; DQOL: Diabetes Quality of Life; DSQOLS: Diabetes Specific Quality of Life Scale; HFS: Hypoglycemia Fear Survey; PAID: Problem Areas In Diabetes; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SF-12: Short-form Health Survey, Kurzform des SF-36; SF-36: Short-form Health Survey; STAI: State-Trait Anxiety Inventory

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

9 der 13 Studien ließen sich Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität entnehmen. Das Ergebnis von Battelino 2011 wurde jedoch als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (siehe Tabelle 47). Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials erübrigte sich daher.

Die Ergebnisse der 8 Studien mit verwertbaren Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 45).

Bei allen Studien wurden die unklare Verblindung der Endpunkterheber und die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität als problematisch eingestuft.

Bei Raccach 2009 und Little 2014 wurde zudem die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips als problematisch angesehen. Bei Raccach 2009 fehlten mehr als 15 % der Werte und bei Little 2014 betrug der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile mehr als 5 Prozentpunkte (rtCGM: 3/48 Patienten [6 %]; BGSM: 6/48 [13 %]). Bei Kordonouri 2010 und Riveline 2012 war zumindest fraglich, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

In der Publikation zu den JDRF-Studien (JDRF 2010) liegen zu allen 3 Fragebögen, die bei Kindern (< 18 Jahre) verwendet wurden, nur die Ergebnisse ausgewählter Subskalen vor (siehe Tabelle 44).

Tabelle 45: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis-unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte ^a | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| Battelino 2011 | keine verwertbaren Daten ^b | | | | | |
| Battelino 2012 ^c | niedrig | unklar | ja | ja | nein | hoch |
| JDRF 2010 ^d / Markowitz 2012 | niedrig | unklar | ja | ja | nein ^e | hoch |
| Hirsch 2008 | hoch | unklar | ja | ja | nein | hoch |
| Kordonouri 2010 | niedrig | unklar | unklar ^f | ja | nein | hoch |
| Little 2014 | niedrig | unklar | nein | ja | nein | hoch |
| Mauras 2012 | Endpunkt nicht berichtet ^g | | | | | |
| Raccach 2009 | hoch | unklar | nein | ja | nein | hoch |
| Riveline 2012 | niedrig | unklar | unklar ^h | ja | nein | hoch |
| Secher 2013 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Tildesley 2013 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| Tumminia 2014 | Endpunkt nicht berichtet | | | | | |
| <p>a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>b: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (siehe Tabelle 47).</p> <p>c: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur für die pädiatrischen Patienten bestimmt.</p> <p>d: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die Patientenpopulationen Beck 2009 und Tamborlane 2008 gemeinsam bestimmt.</p> <p>e: Für Kinder (< 18 Jahre) liegen zudem zum HFS und zum krankheitsübergreifenden PedsQL nur Ergebnisse ausgewählter Subskalen vor (HFS: nur Worry-Subskala, die Ergebnisse der Behavior-Subskala fehlen; krankheitsübergreifender PedsQL: nur Psychosocial Health Summary Score, die Ergebnisse des Physical Health Summary Score fehlen).</p> <p>f: Die verwendeten Fragebögen wurden für Kinder ab 8 Jahren entwickelt und entsprechend ausschließlich von Patienten ab 8 Jahren ausgefüllt. Es ist unklar, wie viele Patienten zu Studienende in die Auswertung mit einbezogen wurden: die 91 Patienten, die zu Studienbeginn 8 Jahre alt oder älter waren, oder die 101 Patienten, die zu Studienende 8 Jahre alt oder älter waren. Weiterhin ist unklar, wie sich diese Patienten sowie fehlende Werte jeweils auf die beiden Gruppen verteilten.</p> <p>g: In dieser Studie wurde ausschließlich die Lebensqualität der Eltern gemessen.</p> <p>h: 19 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da von ihnen keine HbA1c-Ergebnisse vorlagen. Die Antwort auf eine Autorenanfrage ergab, dass in den Gruppen, in denen die Patienten bzw. die Ärzte die Nutzung der rtCGM bestimmten, 7 bzw. 6 Patienten ausgeschlossen wurden und in der BGSM-Gruppe 6 Patienten. Es ist unklar, ob die Werte weiterer Patienten ersetzt wurden.</p> <p><i>Kursiv:</i> unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts</p> <p>BGSM: Blutglukoseselbstmessung; DSQOLS: Diabetes Specific Quality of Life Scale; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; HFS: Hypoglycemia Fear Survey; ITT: intention to treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)</p> | | | | | | |

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind der Übersichtlichkeit halber in den folgenden 2 Tabellen getrennt für generische und diabetesspezifische Instrumente dargestellt (Tabelle 46 und Tabelle 47). In einer dritten Tabelle sind die Ergebnisse von Markowitz 2012 zusammengefasst (Tabelle 48).

Tabelle 46: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – generische Instrumente

| Studie | (Sub-)Skala | Scores zu Studienbeginn (MW (SD); n/N) | Scores zu Studienende (MW (SD); n/N) | Richtung des Gruppen- unterschieds | Gruppenunterschied rtCGM–BGSM (MWD [95 %-KI]; p-Wert) |
|-----------------------------|---|--|--|--|---|
| SF-36^a | | | | | |
| Riveline 2012 | PCS | k. A. ^{b,c} ; k. A. ^d /130 [rtCGM] | k. A. ^{b,c} ; k. A. ^d /130 [rtCGM] | ↗ | k. A. [k. A.]; p = 0,004 ^e |
| | | k. A. ^f ; k. A. ^d /67 [BGSM] | k. A. ^f ; k. A. ^d /67 [BGSM] | | |
| | MCS | k. A. ^{b,g} ; k. A. ^d /130 [rtCGM] | k. A. ^{b,g} ; k. A. ^d /130 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p > 0,05 ^e |
| | | k. A. ^h ; k. A. ^d /67 [BGSM] | k. A. ^h ; k. A. ^d /67 [BGSM] | | |
| SF-12ⁱ | | | | | |
| JDRF 2010 | PCS | 54,1 (5,9); 122/122 [rtCGM] | 55,5 (4,9); 120/122 [rtCGM] | ↗ | k. A. [k. A.]; p = 0,03 |
| | | 54,1 (7,2); 106/106 [BGSM] | 54,1 (6,9); 106/106 [BGSM] | | |
| | MCS | 49,5 (8,4); 122/122 [rtCGM] | 48,4 (10,1); 120/122 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,35 |
| | | 48,2 (10,0); 106/106 [BGSM] | 48,7 (9,6); 106/106 [BGSM] | | |
| PedsQL^j | | | | | |
| Battelino 2012 ^k | Gesamtscore | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | ↘ | -0,31 [-1,98; 1,36]; p = 0,712 ^m |
| | | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | | |
| | Physical Health Summary Score ^j | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | ↘ | -0,11 [-2,12; 1,91]; p = 0,917 ^m |
| | | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | | |
| | Psychosocial Health Summary Score | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | ↘ | 0,59 [-2,96; 1,79]; p = 0,623 ^m |
| | | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | | |
| | Emotional Functioning | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | ↗ | 0,53 [-2,55; 3,61]; p = 0,734 ^m |
| | | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | | |
| | Social Functioning | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | ↘ | -0,35 [-2,22; 1,53]; p = 0,715 ^m |
| | | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – generische Instrumente (Fortsetzung)

| Studie | (Sub-)Skala | Scores zu Studienbeginn (MW (SD); n/N) | Scores zu Studienende (MW (SD); n/N) | Richtung des Gruppen- unterschieds | Gruppenunterschied rtCGM–BGSM (MWD [95 %-KI]; p-Wert) |
|-------------------------------------|--|---|--|--|---|
| PedsQL^j | | | | | |
| Battelino 2012 ^k | School Functioning | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | k. A.; k. A. ^l /72 [rtCGM] | ↘ | -1,40 [-4,65; 1,86]; p = 0,396 ^m |
| | | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | k. A.; k. A. ^l /72 [BGSM] | | |
| JDRF 2010 | Psychosocial Health Summary Score ^o | 78,5 (12,5); 106/110 [rtCGM] | 80,5 (12,4); 102/110 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,96 ^p |
| | | 79,7 (11,7); 111/113 [BGSM] | 81,4 (12,0); 106/113 [BGSM] | | |
| DISABKIDS-CGM-37^j | | | | | |
| Kordonouri 2010 | Independence | nicht bestimmt ^q [rtCGM] | 79,3 (13,4); k. A. ^{r, s} [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,208 |
| | | nicht bestimmt ^q [BGSM] | 75,5 (14,8); k. A. ^{r, s} [BGSM] | | |
| | Emotion | nicht bestimmt ^q [rtCGM] | 75,6 (18,3); k. A. ^{r, s} [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,843 |
| | | nicht bestimmt ^q [BGSM] | 74,9 (16,1); k. A. ^{r, s} [BGSM] | | |
| | Social Inclusion | nicht bestimmt ^q [rtCGM] | 79,5 (13,4); k. A. ^{r, s} [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,355 |
| | | nicht bestimmt ^q [BGSM] | 82,1 (12,2); k. A. ^{r, s} [BGSM] | | |
| | Social Exclusion | nicht bestimmt ^q [rtCGM] | 82,8 (14,3); k. A. ^{r, s} [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,058 |
| | | nicht bestimmt ^q [BGSM] | 76,9 (15,4); k. A. ^{r, s} [BGSM] | | |
| | Physical Limitation | nicht bestimmt ^q [rtCGM] | 81,2 (14,0); k. A. ^{r, s} [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,134 |
| | | nicht bestimmt ^q [BGSM] | 77,0 (13,0); k. A. ^{r, s} [BGSM] | | |
| | Treatment | nicht bestimmt ^q [rtCGM] | 78,0 (17,0); k. A. ^{r, s} [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,338 |
| | | nicht bestimmt ^q [BGSM] | 73,9 (20,9); k. A. ^{r, s} [BGSM] | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – generische Instrumente (Fortsetzung)

| Studie | (Sub-)Skala | Scores zu Studienbeginn (MW (SD); n/N) | Scores zu Studienende (MW (SD); n/N) | Richtung des Gruppen- unterschieds | Gruppenunterschied rtCGM–BGSM (MWD [95 %-KI]; p-Wert) |
|---------------------------------|--------------------------|---|---|--|---|
| KIDSCREEN-27^a | | | | | |
| Kordonouri 2010 | Physical wellbeing | 43,7 (9,4); k. A. ^{f,t} [rtCGM] | 51,2 (8,8); k. A. ^{f,u} [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,359 |
| | | 39,8 (8,2); k. A. ^{f,t} [BGSM] | 49,9 (8,2); k. A. ^{f,u} [BGSM] | | |
| | Psychological wellbeing | 45,0 (10,6); k. A. ^{f,t} [rtCGM] | 50,4 (9,2); k. A. ^{f,u} [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,905 |
| | | 44,4 (11,0); k. A. ^{f,t} [BGSM] | 50,3 (10,8); k. A. ^{f,u} [BGSM] | | |
| | Autonomy and parents | 51,1 (8,5); k. A. ^{f,t} [rtCGM] | 52,5 (10,0); k. A. ^{f,u} [rtCGM] | k. A. | k. A.; [k. A.]; p = 0,158 |
| | | 48,8 (9,6); k. A. ^{f,t} [BGSM] | 50,2 (9,9); k. A. ^{f,u} [BGSM] | | |
| | Social support and peers | 47,1 (11,0); k. A. ^{f,t} [rtCGM] | 52,4 (9,6); k. A. ^{f,u} [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,377 |
| | | 44,2 (10,7); k. A. ^{f,t} [BGSM] | 50,8 (9,0); k. A. ^{f,u} [BGSM] | | |
| | School environment | 47,4 (11,7); k. A. ^{f,t} [rtCGM] | 52,8 (9,8); k. A. ^{f,u} [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,436 |
| | | 45,4 (10,1); k. A. ^{f,t} [BGSM] | 51,3 (10,2); k. A. ^{f,u} [BGSM] | | |

a: keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

b: gemeinsame Auswertung der beiden rtCGM-Gruppen (rtCGM konstant [Patient] und rtCGM intermittierend [Arzt])

c: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: 1,47 (6,52) (MW (SD)).

d: 19 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da von ihnen keine HbA1c-Ergebnisse vorlagen. Die Antwort auf eine Autorenanfrage ergab, dass in den Gruppen, in denen die Patienten bzw. die Ärzte die Nutzung der rtCGM bestimmten, 7 bzw. 6 Patienten ausgeschlossen wurden und in der BGSM-Gruppe 6 Patienten. Es ist unklar, ob die Werte weiterer Patienten ersetzt wurden.

e: Vergleich: rtCGM konstant (Patient) + rtCGM intermittierend (Arzt) versus BGSM

f: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: –2,48 (6,52) (MW (SD)).

g: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: 0,65 (10,55) (MW (SD)).

h: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: –1,03 (10,62) (MW (SD)).

i: normbasierte Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

j: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

k: Hierbei handelt es sich um eine Cross-over-Studie. Alle randomisierten Patienten erhielten beide Behandlungen – in unterschiedlicher Reihenfolge.

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – generische Instrumente (Fortsetzung)

l: 9 pädiatrische Patienten brachen die Studie ab, die Verteilung auf die Gruppen ist unklar. In der Analyse wurden 15 von 144 Werten per LOCF ersetzt.
 m: ANCOVA, adjustiert nach Behandlungsperiode und Individuum
 n: identisch mit der Subskala „Physical Functioning“
 o: Summary Score der Subskalen Emotional, Social sowie School Functioning, der dem Psychosocial Health Summary Score entspricht
 p: ANCOVA für die Änderung von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert nach den Werten zu Studienbeginn
 q: Zu Studienbeginn lag der DISABKIDS-CGM-37-Fragebogen noch nicht vor.
 r: Es wurden 160 Patienten im Alter von 1 bis 16 Jahren eingeschlossen. Der Fragebogen wurde nur von den 8- bis 16-Jährigen (Anzahl unklar, siehe Tabelle 45) selbst ausgefüllt. Die 6 Studienabbrecher (4 in der rtCGM-Gruppe und 2 in der BGSM-Gruppe) wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.
 s: Nicht alle 8- bis 16-jährigen Patienten beantworteten sämtliche Fragen: Independence, Emotion sowie Physical Limitation, Social Exclusion, N = 92; Social Inclusion und Social Exclusion, N = 87; Treatment, N = 82 [67]. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie sich diese Zahlen jeweils auf die beiden Gruppen verteilen.
 t: Nicht alle 91 der 8- bis 16-jährigen Patienten beantworteten sämtliche Fragen: Physical wellbeing, Psychological wellbeing sowie Autonomy and parents, N = 86; Social support and peers, N = 85; School environment, N = 81 [67]. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie sich diese Zahlen jeweils auf die beiden Gruppen verteilen.
 u: Nicht alle 8- bis 16-jährigen Patienten beantworteten sämtliche Fragen: Physical wellbeing, Psychological wellbeing sowie Autonomy and parents, N = 89; Social support and peers, N = 88; School environment, N = 85 [67]. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie sich diese Zahlen jeweils auf die beiden Gruppen verteilen.
Kursiv: nach Angaben des Studienberichts
Unterstrichen: nach Angaben aus einer Antwort auf eine Autorenanfrage
 ↗: Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. ↘: Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zuungunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.
 ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MCS: Mental component summary; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz;
 n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; PCS: Physical component summary; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SD: Standardabweichung; SF-12: Social Functioning Health Survey; SF-36: Short Form Health Survey

Tabelle 47: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – diabetesspezifische Instrumente

| Studie (Subgruppe) | (Sub-)Skala | Scores zu Studienbeginn (MW (SD); n/N) | Scores zu Studienende (MW (SD); n/N) | Richtung des Gruppenunterschieds | Gruppenunterschied rtCGM–BGSM (MWD [95 %-KI]; p-Wert) |
|---------------------------|-----------------------------------|---|---|----------------------------------|---|
| DQOL^a | | | | | |
| Riveline 2012 | Gesamtscore | k. A.; k. A. ^{b, c} /130 [rtCGM] | k. A.; k. A. ^{b, c} /130 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p > 0,05 ^d |
| | | k. A.; k. A. ^c /67 [BGSM] | k. A.; k. A. ^c /67 [BGSM] | | |
| DSQOLS^e | | | | | |
| Raccah 2009 | Gesamtscore | 52,6 (22,7); 47/66 [rtCGM] | 60,1 (25,1); 47/66 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,787 ^f |
| | | 53,1 (22,5); 53/66 [BGSM] | 59,1 (22,9); 53/66 [BGSM] | | |
| | leisure time flexibility | 76,7 (22,5); 48/66 [rtCGM] | 74,4 (25,3); 48/66 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,323 ^f |
| | | 73 (24,8); 54/66 [BGSM] | 75,7 (23,5); 54/66 [BGSM] | | |
| | physical complaints | 59,9 (24,8); 47/66 [rtCGM] | 65,3 (23,4); 47/66 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,179 ^f |
| | | 61,6 (23,1); 53/66 [BGSM] | 71 (22,1); 53/66 [BGSM] | | |
| | daily hassles | 61,3 (15,0); 48/66 [rtCGM] | 66,2 (18,6); 48/66 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,697 ^f |
| | | 63,1 (18,0); 54/66 [BGSM] | 68,7 (19,8); 54/66 [BGSM] | | |
| | social relations | 74,5 (19,2); 47/66 [rtCGM] | 74,7 (20,8); 47/66 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,547 ^f |
| | | 76,8 (17,9); 54/66 [BGSM] | 78 (18,8); 54/66 [BGSM] | | |
| | worries about future | 41,6 (27,6); 47/66 [rtCGM] | 49,4 (29,4); 47/66 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,872 ^f |
| | | 50,1 (28,0); 52/66 [BGSM] | 55 (28,3); 52/66 [BGSM] | | |
| | diet restrictions | 47,3 (24,7); 46/66 [rtCGM] | 57,5 (25,0); 46/66 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,997 ^f |
| | | 50,4 (26,8); 54/66 [BGSM] | 58,9 (27,9); 54/66 [BGSM] | | |
| | fear of hypoglycemia ^g | 61,3 (25,7); 46/66 [rtCGM] | 68,3 (23,3); 46/66 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,978 ^f |
| | | 67,3 (26,0); 53/66 [BGSM] | 71,9 (24,8); 53/66 [BGSM] | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – diabetesspezifische Instrumente (Fortsetzung)

| Studie (Subgruppe) | (Sub-)Skala | Scores zu Studienbeginn (MW (SD); n/N) | Scores zu Studienende (MW (SD); n/N) | Richtung des Gruppenunterschieds | Gruppenunterschied rtCGM–BGSM (MWD [95 %-KI]; p-Wert) |
|-----------------------------|---|--|--------------------------------------|----------------------------------|---|
| PedsQL^e | | | | | |
| JDRF 2010 (< 18 Jahre) | <u>Summary Score ausgewählter Subskalenⁿ</u> | 82,2 (12,2); 106/110 [rtCGM] | 81,7 (12,9); 102/110 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,28 ⁱ |
| | | 81,6 (12,9); 111/113 [BGSM] | 82,6 (13,2); 106/113 [BGSM] | | |
| HFS-II | | | | | |
| Battelino 2011 (< 18 Jahre) | Behavior ^j | – ^k | – ^k | – ^k | – ^k |
| | Worry ^l | – ^k | – ^k | – ^k | – ^k |
| Battelino 2011 (≥ 18 Jahre) | Behavior ^j | – ^m | – ^m | – ^m | – ^m |
| | Worry ^l | – ⁿ | – ⁿ | – ⁿ | – ⁿ |
| Hirsch 2008 (< 18 Jahre) | Behavior ^o | 3,05 (0,63); 22 ^p /20 [rtCGM] | 3,05 (0,59); 19/20 [rtCGM] | k. A. | –0,102 [k. A.]; p = 0,542 |
| | | 2,99 (0,64); 23/23 [BGSM] | 2,90 (0,48); 22/23 [BGSM] | | |
| | Worry ^o | 2,15 (0,82); 22 ^p /20 [rtCGM] | 2,19 (0,78); 19/20 [rtCGM] | k. A. | 0,039 [k. A.]; p = 0,860 |
| | | 1,93 (0,58); 23/23 [BGSM] | 2,03 (0,80); 22/23 [BGSM] | | |
| Hirsch 2008 (≥ 18 Jahre) | Behavior ^o | 1,01 (0,52); 50/52 [rtCGM] | 0,99 (0,52); 50/52 [rtCGM] | k. A. | –0,018 [k. A.]; p = 0,832 |
| | | 0,95 (0,55); 51/51 [BGSM] | 0,93 (0,57); 51/51 [BGSM] | | |
| | Worry ^o | 1,12 (0,68); 49/52 [rtCGM] | 0,94 (0,73); 50/52 [rtCGM] | k. A. | –0,107 [k. A.]; p = 0,304 |
| | | 1,08 (0,70); 51/51 [BGSM] | 0,85 (0,67); 50/51 [BGSM] | | |
| JDRF 2010 (< 18 Jahre) | Worry ^q | 25,7 (16,6); 107/110 [rtCGM] | 20,8 (13,1); 103/110 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,27 ⁱ |
| | | 25,9 (14,9); 111/113 [BGSM] | 22,6 (14,4); 106/113 [BGSM] | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – diabetesspezifische Instrumente (Fortsetzung)

| Studie (Subgruppe) | (Sub-)Skala | Scores zu Studienbeginn (MW (SD); n/N) | Scores zu Studienende (MW (SD); n/N) | Richtung des Gruppenunterschieds | Gruppenunterschied rtCGM–BGSM (MWD [95 %-KI]; p-Wert) |
|---|--------------------------|--|--------------------------------------|----------------------------------|---|
| JDRF 2010 (≥ 18 Jahre) | Behavior ^q | 46,9 (11,0); 122/122 [rtCGM] | 43,8 (11,2); 120/122 [rtCGM] | ↗ | k. A. [k. A.]; p = 0,03 ⁱ |
| | | 47,3 (13,1); 106/106 [BGSM] | 46,8 (13,3); 106/106 [BGSM] | | |
| | Worry ^q | 30,1 (18,3); 122/122 [rtCGM] | 25,3 (15,8); 120/122 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,12 ⁱ |
| | | 30,6 (18,3); 106/106 [BGSM] | 27,7 (17,3); 106/106 [BGSM] | | |
| Little 2014 (≥ 18 Jahre) | Behavior ^r | k. A. [rtCGM] | 20 (11); 45/48 [rtCGM] | ↗ | k. A. [k. A.]; p = 0,94 |
| | | k. A. [BGSM] | 21 (9); 42/48 [BGSM] | | |
| | Worry ^r | k. A. [rtCGM] | 24 (17); 45/48 [rtCGM] | ↗ | k. A. [k. A.]; p = 0,98 |
| | | k. A. [BGSM] | 25 (17); 42/48 [BGSM] | | |
| PAID | | | | | |
| Hirsch 2008 (< 18 Jahre) | Gesamtscore ^s | 1,20 (1,00); 20/20 [rtCGM] | 1,17 (0,91); 17/20 [rtCGM] | ↘ | -0,576 [k. A.]; p = 0,013 |
| | | 1,04 (0,85); 23/23 [BGSM] | 0,51 (0,52); 22/23 [BGSM] | | |
| Hirsch 2008 (≥ 18 Jahre) | Gesamtscore ^s | 0,96 (0,69); 52/52 [rtCGM] | 0,88 (0,67); 51/52 [rtCGM] | ↘ | -0,045 [k. A.]; p = 0,647 |
| | | 0,93 (0,54); 51/51 [BGSM] | 0,83 (0,64); 51/51 [BGSM] | | |
| JDRF 2010 (≥ 18 Jahre) | Gesamtscore ^q | 22,7 (15,3); 122/122 [rtCGM] | 18,1 (14,1); 120/122 [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,50 ⁱ |
| | | 21,7 (18,0); 106/106 [BGSM] | 18,2 (14,6); 106/106 [BGSM] | | |
| <p>a: keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung</p> <p>b: Gemeinsame Auswertung der beiden rtCGM-Gruppen (rtCGM konstant [Patient] und rtCGM intermittierend [Arzt]).</p> <p>c: 19 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da von ihnen keine HbA1c-Ergebnisse vorlagen. Die Antwort auf eine Autorenanfrage ergab, dass in den Gruppen, in denen die Patienten bzw. die Ärzte die Nutzung der rtCGM bestimmten, 7 bzw. 6 Patienten ausgeschlossen wurden und in der BGSM-Gruppe 6 Patienten. Es ist unklar, ob die Werte weiterer Patienten ersetzt wurden.</p> <p>d: Vergleich: rtCGM konstant (Patient) + rtCGM intermittierend (Arzt) versus BGSM</p> <p>e: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung</p> | | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – diabetesspezifische Instrumente (Fortsetzung)

f: ANCOVA, gemischtes Modell, adjustiert nach HbA1c-Level zu Studienbeginn, Alter (< 19 Jahre, ≥ 19 Jahre), Studienvisiten, Individuum und nach den Interaktionstermen Zeit x Behandlungsgruppe, Behandlungsgruppe x Alter, Behandlungsgruppe x HbA1c-Level zu Studienbeginn

g: Die Subskala fear of hypoglycemia ist in der ursprünglichen Version des DSQOLS nicht enthalten; sie enthält 11 Items.

h: Summary Score der Subskalen Treatment barriers, Treatment adherence und Worry

i: ANCOVA für die Änderung von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert nach den Werten zu Studienbeginn

j: Skala von 0 bis 40; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

k: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war (rtCGM: 7/27 Patienten [25,9 %]; BGSM: 1/26 Patienten [3,8 %]).

l: Skala von 0 bis 52; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

m: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war (rtCGM: 3/35 Patienten [8,6 %]; BGSM: 9/32 Patienten [28,1 %]).

n: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war (rtCGM: 4/35 Patienten [11,4 %]; BGSM: 9/32 Patienten [28,1 %]).

o: Skala von 1 bis 5 (Durchschnittswerte der Itemwertungen); niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

p: 2 erwachsene Patienten füllten die Fragebogenversion für Jugendliche aus.

q: Skala von 0 bis 100; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

r: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

s: Skala von 0 bis 4 (Durchschnittswerte der Itemwertungen); niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts

Unterstrichen: nach Angaben aus einer Antwort auf eine Autorenanfrage

2x unterstrichen: nach Angaben aus einer Antwort auf eine Herstelleranfrage

↗: Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. ↘: Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zuungunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.

ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); BGSM: Blutglukoseselbstmessung; DQOL: Diabetes Quality of Life; DSQOLS: Diabetes Specific Quality of Life Scale; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; HFS: Hypoglycemia Fear Survey; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall;

MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; PAID: Problem Areas In Diabetes;

PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten);

SD: Standardabweichung

Tabelle 48: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) von Markowitz 2012^a – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Subgruppe | (Sub-)Skala | Scores zu Studienbeginn (MW (SD); n/N) | Scores zu Studienende (MW (SD); n/N) | Richtung des Gruppenunterschieds | Gruppenunterschied rtCGM–BGSM (MWD [95 %-KI]; p-Wert) |
|---|---------------|---|--|-------------------------------------|---|
| CDI^b | | | | | |
| Kinder (< 18 Jahre) | Gesamtscore | nicht bestimmt ^c [rtCGM] | 5,1 (5,0); 16/k. A. ^d [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p > 0,05 |
| | | nicht bestimmt ^c [BGSM] | 3,8 (4,3); 12/k. A. ^d [BGSM] | | |
| CES-D^b | | | | | |
| Erwachsene (≥ 18 Jahre) | Gesamtscore | nicht bestimmt ^c [rtCGM] | 6,9 (8,5); 12/k. A. ^d [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p > 0,05 |
| | | nicht bestimmt ^c [BGSM] | 12,0 (12,5); 9/k. A. ^d [BGSM] | | |
| STAI^b | | | | | |
| Kinder (< 18 Jahre) | State-Anxiety | nicht bestimmt ^c [rtCGM] | 29,1 (7,0); 16/k. A. ^d [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p > 0,05 |
| | | nicht bestimmt ^c [BGSM] | 29,4 (6,1); 12/k. A. ^d [BGSM] | | |
| | Trait-Anxiety | nicht bestimmt ^c [rtCGM] | 36,0 (10,2); 16/k. A. ^d [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p > 0,05 |
| | | nicht bestimmt ^c [BGSM] | 32,3 (8,8); 12/k. A. ^d [BGSM] | | |
| Erwachsene (≥ 18 Jahre) | State-Anxiety | nicht bestimmt ^c [rtCGM] | 25,9 (7,9); 12/k. A. ^d [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p > 0,05 |
| | | nicht bestimmt ^c [BGSM] | 35,6 (13,7); 9/k. A. ^d [BGSM] | | |
| | Trait-Anxiety | nicht bestimmt ^c [rtCGM] | 28,5 (7,7); 12/k. A. ^d [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p ≤ 0,05 |
| | | nicht bestimmt ^c [BGSM] | 41,1 (13,3); 9/k. A. ^d [BGSM] | | |
| Blood Glucose Monitoring Communication Questionnaire^b | | | | | |
| Kinder (< 18 Jahre) | Gesamtscore | nicht bestimmt ^c [rtCGM] | 14,0 (6,2); 16/k. A. ^d [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p > 0,05 |
| | | nicht bestimmt ^c [BGSM] | 11,4 (5,4); 12/k. A. ^d [BGSM] | | |
| Erwachsene (≥ 18 Jahre) | Gesamtscore | nicht bestimmt ^c [rtCGM] | 14,6 (3,4); 12/k. A. ^d [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p > 0,05 |
| | | nicht bestimmt ^c [BGSM] | 11,2 (5,0); 9/k. A. ^d [BGSM] | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) von Markowitz 2012a – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| Subgruppe | (Sub-)Skala | Scores zu Studienbeginn (MW (SD); n/N) | Scores zu Studienende (MW (SD); n/N) | Richtung des Gruppenunterschieds | Gruppenunterschied rtCGM–BGSM (MWD [95 %-KI]; p-Wert) |
|---|-------------|---|--|-------------------------------------|---|
| Diabetes Family Conflict Scale^b | | | | | |
| Kinder (< 18 Jahre) | Gesamtscore | nicht bestimmt ^c [rtCGM] | 24,9 (11,8); 16/k. A. ^d [rtCGM] | k. A. | k. A. [k. A.]; p > 0,05 |
| | | nicht bestimmt ^c [BGSM] | 25,9 (10,3); 12/k. A. ^d [BGSM] | | |
| <p>a: Hier sind nur die Ergebnisse der Instrumente aufgeführt, die nicht bereits in der JDRF 2010 berichtet wurden.</p> <p>b: keine Angaben zur Spannweite der Skala; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung</p> <p>c: Die Verwendung der Lebensqualitätsinstrumente CDI, CES-D, STAI, Blood Glucose Monitoring Communication Questionnaire und Diabetes Family Conflict Scale im berichteten Studienzentrum der JDRF-Studie wurde erst nach Studienbeginn genehmigt.</p> <p>d: Das Studienzentrum der JDRF-Studie hatte 51 Patienten eingeschlossen, jedoch nahmen nur 49 Patienten teil. Die Publikation macht keine Angaben zum Alter und zur Gruppenzugehörigkeit der 2 fehlenden Patienten.</p> <p>BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CDI: Childrens's Depression Inventory; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SD: Standardabweichung; STAI: State-Trait Anxiety Inventory</p> | | | | | |

Generische Instrumente

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit 8 verschiedenen generischen Instrumenten untersucht. Die 5 Instrumente SF-36, SF-12, PedsQL, KIDSCREEN-27 und DISABKIDS-CGM-37 bilden die wichtigsten Dimensionen der Lebensqualität ab: psychisches Befinden, Funktionsfähigkeit im Alltag und Beruf, soziale Beziehungen und körperliche Verfassung. Dagegen erfassen die 3 Instrumente CDI, CES-D und STAI jeweils nur einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

SF-36 und SF-12

Der SF-36 und der SF-12, eine Kurzform des SF-36, sind gleich strukturiert und beinhalten die gleichen 2 Dimensionen und 8 Subskalen (siehe Anhang D). Weiterhin besteht zwischen den Ergebnissen beider Instrumente eine hohe Korrelation (Ware 2002 [103]).

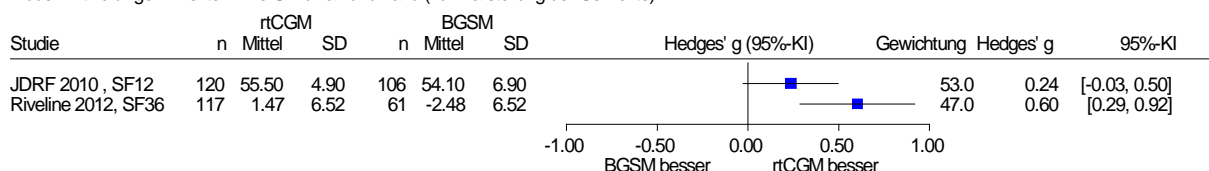
Der SF-36 wurde in einer Studie verwendet (Riveline 2012), der SF-12, eine Kurzform desselben, wurde in 2 JDRF-Studien verwendet. Die Ergebnisse der JDRF-Studien Beck 2009 und Tamborlane 2008 wurden in einer gemeinsamen Publikation veröffentlicht (JDRF 2010 [49]), welche ausschließlich gemeinsame Ergebnisse präsentiert; getrennte Auswertungen für die beiden Studien liegen nicht vor.

In beiden Publikationen wurde das Ergebnis der beiden Dimensionen, Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS), in der gleichen Richtung (höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung) berichtet.

rtCGM vs. BGSM

PCS aus SF-36 und SF-12

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



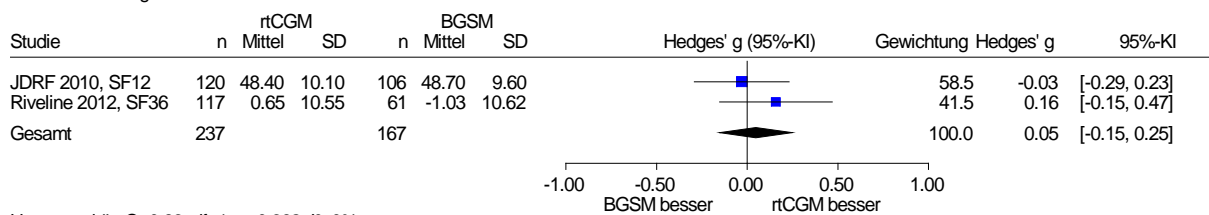
Heterogenität: $Q=3.08$, $df=1$, $p=0.079$, $I^2=67.5\%$

Abbildung 12: Meta-Analyse für die Physical Component Summary (PCS) des SF-36 bzw. SF-12; rtCGM plus BGSM versus BGSM.

rtCGM vs. BGSM

MCS aus SF-36 und SF-12

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.83$, $df=1$, $p=0.362$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.47, $p=0.638$, Tau=0

Abbildung 13: Meta-Analyse für die Mental Component Summary (MCS) des SF-36 bzw. SF-12; rtCGM plus BGSM versus BGSM.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der PCS zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,079$), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 12). Es lagen zwar optisch gleichgerichtete Effekte vor, da die Effektschätzer beider Studien zugunsten der Behandlung mit rtCGM ausfielen. Dennoch lagen hier keine gleichgerichteten Effekte vor, da nicht beide Studien statistisch signifikante Ergebnisse aufwiesen: Einer der beiden Effekte war statistisch signifikant, während der andere die statistische Signifikanz knapp verfehlte. Zudem ist es bei einem Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erforderlich, über die statistische Signifikanz hinaus die klinische Relevanz zu bewerten. In der Studie ohne statistisch signifikanten Effekt lag zwar der Effektschätzer über der Grenze für klinische Relevanz [104, S.134], nicht aber das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall. Daher wurde in der gemeinsamen Betrachtung der Effekte beider Studien nicht der Nachweis erbracht, dass hinsichtlich der Ergebnisse der PCS ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt. Das Ergebnis der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der MCS der Studien Riveline 2012 und JDRF 2010 (Beck 2009 und Tamborlane 2008) war nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 13).

PedsQL, krankheitsübergreifendes Modul

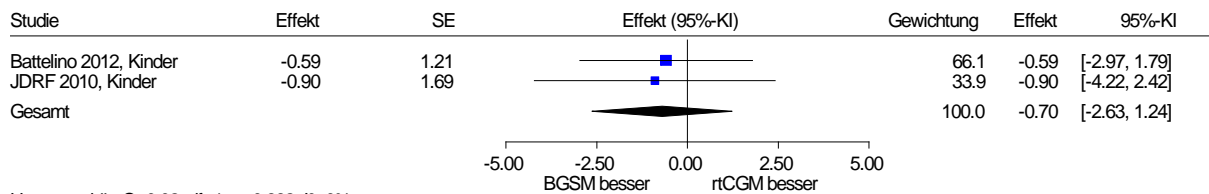
Das krankheitsübergreifende PedsQL-Modul wurde in 3 Studien verwendet: Battelino 2012, Beck 2009 und Tamborlane 2008. Die Ergebnisse der Studien Beck 2009 und Tamborlane 2008 wurden in einer gemeinsamen Publikation veröffentlicht (JDRF 2010 [49]), welche ausschließlich gemeinsame Ergebnisse präsentiert; getrennte Auswertungen für die beiden Studien liegen nicht vor.

Während im Studienbericht von Battelino 2012 die Ergebnisse aller Scores berichtet wurden, liegt aus der Publikation JDRF 2010 für die Studien Beck 2009 und Tamborlane 2008 nur das Ergebnis des Psychosocial Health Summary Score vor. In beiden Publikationen wurde das Ergebnis des Psychosocial Health Summary Score für die gleiche Skala (0 bis 100) und in der gleichen Richtung (höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung) berichtet.

rtCGM vs. BGSM

PedsQL, krankheitsübergreifender Fragebogen; Psychosocial Health Summary Score

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.882$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.71, $p=0.481$, Tau=0

Abbildung 14: Meta-Analyse für den Psychosocial Health Summary Score des krankheitsübergreifenden PedsQL-Moduls; rtCGM plus BGSM versus BGSM; eigene Berechnung des Effektschätzers und Konfidenzintervalls für die Studie JDRF 2010 aus extrahierten Mittelwerten, Standardabweichungen und Probandenzahlen der beiden Gruppen (Effektmaß: Differenz der Mittelwerte)

Das Ergebnis der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse des Psychosocial Health Summary Score des krankheitsübergreifenden Moduls des PedsQL-Instruments der Studien Battelino 2012 und JDRF 2010 (Beck 2009 und Tamborlane 2008) war nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 14).

KIDSCREEN-27 und DISABKIDS-CGM-37

Die 2 anderen generischen Fragebögen, KIDSCREEN-27 und DISABKIDS-CGM-37, wurden in der gleichen Studie verwendet. Während KIDSCREEN-27 entwickelt wurde, um die Lebensqualität von Kindern der allgemeinen Bevölkerung zu bestimmen, soll DISABKIDS-CGM-37 ermöglichen, die Lebensqualität chronisch kranker bzw. körperlich behinderter Kinder abzubilden.

Weder für KIDSCREEN-27 noch für DISABKIDS-CGM-37 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Childrens's Depression Inventory (CDI), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) und State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

Das CDI und die CES-D wurden entwickelt, um Depressionssymptome bei Kindern bzw. Erwachsenen zu erfassen [105,106]. Mit dem STAI dagegen sollen temporäre bzw. lang anhaltende Ängste und Befürchtungen (State-Anxiety-Subskala bzw. Trait-Anxiety-Subskala) erfasst werden [107]. Alle 3 Instrumente wurden ausschließlich in einem Studienzentrum der JDRF-Studien verwendet (Markowitz 2012 [50]). Die STAI-Ergebnisse wurden ausschließlich separat für Kinder und Erwachsene berichtet.

Mit den Depressionsskalen wurde weder bei Kindern (CDI) noch bei Erwachsenen (CES-D) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen gefunden (siehe Tabelle 48). Die metaanalytischen Zusammenfassungen der Ergebnisse der beiden STAI-Subskalen bei Kindern und Erwachsenen zeigten jeweils eine bedeutsame Heterogenität

(State-Anxiety-Subskala: $p = 0,171$; Trait-Anxiety-Subskala: $p = 0,013$), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 15 und Abbildung 16). Aussagen zum Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen erfolgen in Abhängigkeit von den Ergebnissen nachfolgender Subgruppenanalysen.

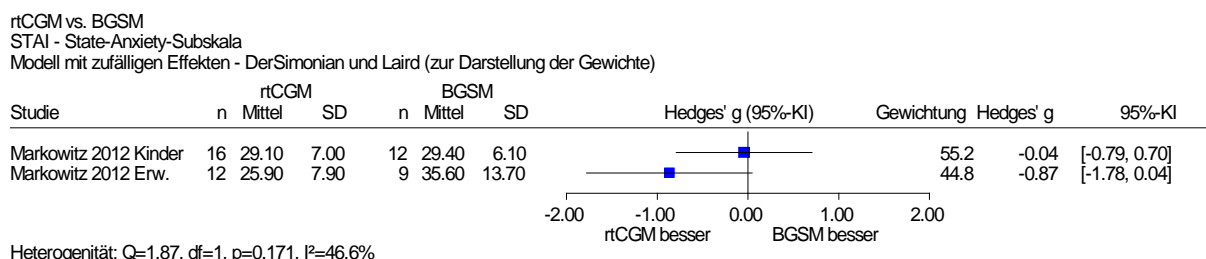


Abbildung 15: Meta-Analyse der State-Anxiety-Subskala des STAI; rtCGM plus BGSM versus BGSM

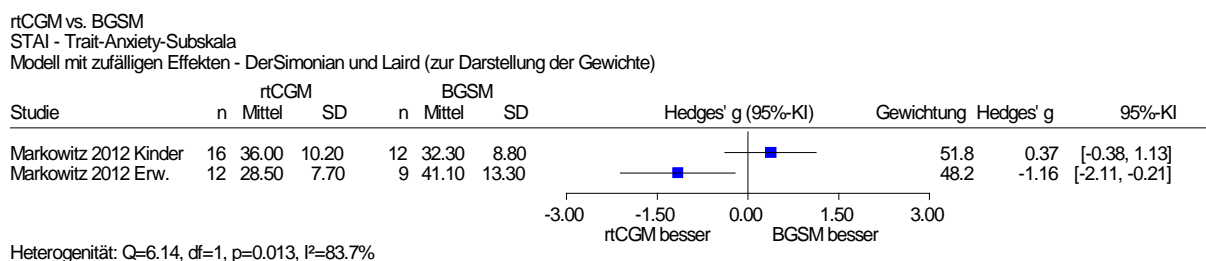


Abbildung 16: Meta-Analyse der Trait-Anxiety-Subskala des STAI; rtCGM plus BGSM versus BGSM

Diabetesspezifische Instrumente

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit 7 verschiedenen diabetesspezifischen Instrumenten untersucht. Der DQOL und der DSQOLS bzw. das diabetesspezifische Modul des PedsQL-Instrumentes wurden entwickelt, um das psychische Befinden, die sozialen Beziehungen, die körperliche Verfassung sowie den Einfluss des Diabetes und dessen Behandlung auf den Alltag erwachsener Typ-1-Diabetiker bzw. von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 zu erfassen. Dagegen erfassen die Instrumente PAID, HFS, BGMCQ und DFCS jeweils nur einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

DQOL, DSQOLS und das diabetesspezifische PedsQL-Modul

Zum DQOL, DSQOLS sowie zum diabetesspezifischen PedsQL-Modul lag jeweils das Ergebnis einer Studie vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung war aus den nachfolgenden Gründen nicht möglich: Zu den DQOL-Ergebnissen wurde lediglich berichtet, dass der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant war. Zum DSQOLS lagen die Einzelergebnisse aller Subskalen des Diabetes-related distress-Summenscores sowie

der Summenscore selbst vor⁷, während zum diabetesspezifischen PedsQL-Modul ein Summenscore von nur 3 der 5 Subskalen berichtet wurde. Weder für die DSQOLS-Subskalen noch für den Summenscore des diabetesspezifischen PedsQL-Moduls zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.

Hypoglycemia Fear Survey (HFS)

Der HFS beinhaltet 2 Subskalen, die Behavior- und die Worry-Subskala. Mit der Behavior-Subskala wird abgefragt, was die Patienten tun, um Hypoglykämien zu vermeiden, während mit der Worry-Subskala die Sorgen und Ängste abgebildet werden sollen, die Patienten mit Hypoglykämien verbinden. 4 Publikationen zu 5 Studien berichteten Ergebnisse zu beiden Subskalen des HFS: Battelino 2011, Hirsch 2008, JDRF 2010 (Beck 2009 und Tamborlane 2008) und Little 2014.

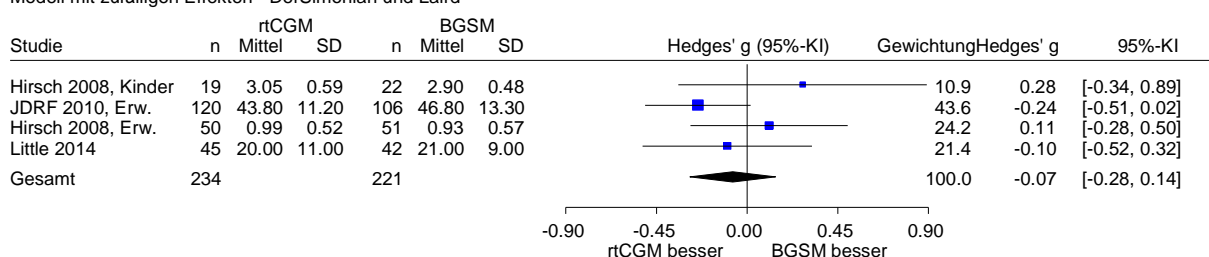
Die Ergebnisse von Battelino 2011 wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war (siehe Tabelle 47).

Die gemeinsamen Effektschätzer beider Subskalen zeigten jeweils keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (siehe Abbildung 17 und Abbildung 18).

rtCGM vs. BGSM

HFS; Behavior-Subskala

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=3.68$, $df=3$, $p=0.298$, $I^2=18.5\%$

Gesamteffekt: Z Score=-0.66, $p=0.512$, Tau=0.096

Abbildung 17: Meta-Analyse der Behavior-Subskala des HFS; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

⁷ Hinweis: Die Ergebnisse der DSQOLS-Subskala zur Behandlungszufriedenheit – Preference-weighted treatment satisfaction score (PWTSS) – werden in Anhang G.1 berichtet.

rtCGM vs. BGSM

HFS; Worry-Subskala

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

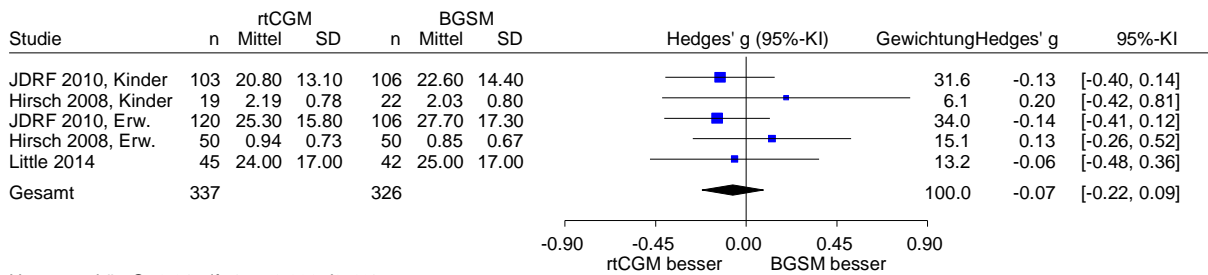
Heterogenität: $Q=2.21$, $df=4$, $p=0.698$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=-0.86, $p=0.392$, Tau=0

Abbildung 18: Meta-Analyse der Worry-Subskala des HFS; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

Problem Areas In Diabetes (PAID)

Das PAID-Instrument fragt ab, welche diabetesspezifischen Gegebenheiten die Patienten aktuell als problematisch empfinden. Die metaanalytische Zusammenfassung der PAID-Ergebnisse von Hirsch 2008 und JDRF 2010 (Beck 2009 und Tamborlane 2008) zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,044$), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 19). Aussagen zum Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen erfolgen in Abhängigkeit von den Ergebnissen nachfolgender Subgruppenanalysen.

rtCGM vs. BGSM

PAID

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

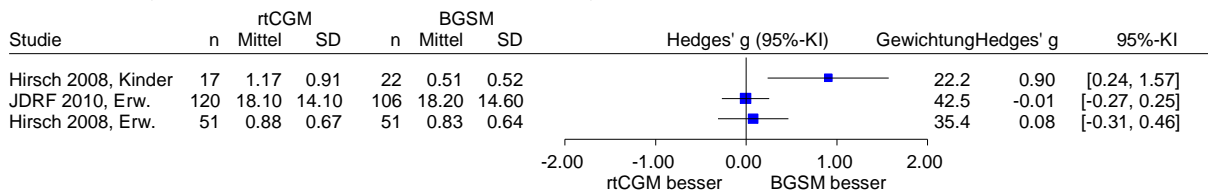
Heterogenität: $Q=6.23$, $df=2$, $p=0.044$, $I^2=67.9\%$

Abbildung 19: Meta-Analyse der PAID; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

Blood Glucose Monitoring Communication Questionnaire (BGMCQ) und Diabetes-Family-Conflict-Fragebogen (DFCS)

Der Blood Glucose Monitoring Communication Questionnaire wurde entwickelt, um die emotionalen Reaktionen auf hohe und niedrige Blutglukosewerte zu erfassen, während mit dem Diabetes-Family-Conflict-Fragebogen diabetesbezogene Familienkonflikte abgebildet werden sollen. Die beiden Instrumente wurden ausschließlich in einem Studienzentrum der JDRF-Studien verwendet (Markowitz 2012 [50]). Die BGMCQ-Ergebnisse wurden ausschließlich separat für Kinder und Erwachsene berichtet und der Diabetes-Family-Conflict-Fragebogen wurde – entsprechend seinem Verwendungszweck – nur bei Kindern verwendet.

Der gemeinsame Effektschätzer der BGMCQ-Ergebnisse für Kinder und Erwachsene zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (siehe Abbildung 20).

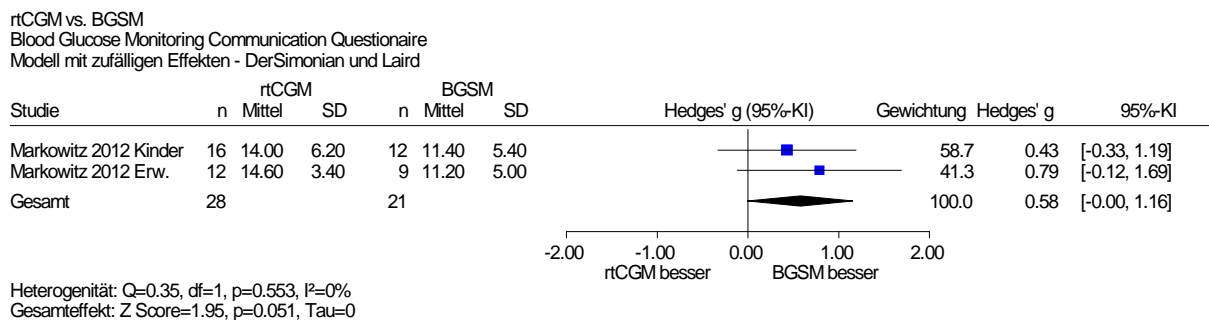


Abbildung 20: Meta-Analyse des BGMCQ; Vergleich rtCGM plus BGSIM versus BGSIM

Für Kinder wurde mit der DFCS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen gefunden.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren für die vorab definierten Subgruppenmerkmale Alter sowie geplante Intensität der rtCGM-Nutzung möglich. Zu den Subgruppenmerkmalen Geschlecht, Typ der Diabeteserkrankung sowie HbA1c-Ausgangswert konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden bzw. innerhalb der einzelnen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen. Zu den Subgruppenmerkmalen Art der Insulinbehandlung und Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung konnten keine sinnvollen Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da sich lediglich eine Studie (Little 2014) hinsichtlich beider Subgruppenmerkmale gleichzeitig von den anderen Studien unterschied und innerhalb der anderen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen. Zum Subgruppenmerkmal Begleitmaßnahmen (z. B. strukturierte Therapieprogramme, Schulungen) war keine Subgruppenanalyse möglich, da die eingeschlossenen Studien dazu keine ausreichenden Angaben machten (siehe Abschnitt 5.2.1.1).

Tabelle 49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Ergebnisse, die mit den Lebensqualitätsinstrumenten SF-36/SF-12, STAI, PedsQL, HFS, PAID und BGMCQ erhoben wurden – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator | STAI, State-Anxiety Ergebnis Interaktionstest | STAI, Trait-Anxiety Ergebnis Interaktionstest | PedsQL^a Ergebnis Interaktionstest | HFS, Behavior Ergebnis Interaktionstest | HFS, Worry Ergebnis Interaktionstest | PAID Ergebnis Interaktionstest | BGMCQ Ergebnis Interaktionstest | SF-36/SF-12, PCS Ergebnis Interaktionstest | SF-36/SF-12, MCS Ergebnis Interaktionstest |
|---|--|--|---|--|---|---|--|---|---|
| Alter SG1: Kinder (< 18 Jahre) SG2: Erwachsene (≥ 18 Jahre) | p = 0,171 ^b | p = 0,013 ^b | - ^c | p = 0,231 ^b | p = 0,919 ^b | p = 0,013 ^b | p = 0,553 ^b | - ^d | - ^d |
| Intensität der rtCGM-Nutzung SG1: Tragezeit des rtCGM-Geräts 100 % SG2: Tragezeit des rtCGM-Geräts < 100 % | - ^e | - ^e | p = 0,882 ^b | p = 0,106 ^b | p = 0,207 ^b | p = 0,298 ^b | - ^e | - ^f | - ^f |
| <p>a: nur Psychosocial Health Summary Score b: eigene Berechnung (Cochran's Q-Test) c: nicht durchführbar, da der PedsQL als pädiatrisches Instrument nur bei Kindern verwendet wurde d: nicht durchgeführt, da sich die beiden Studien nicht nur hinsichtlich des Kinderanteils unterschieden, sondern zusätzlich hinsichtlich der Intensität der rtCGM-Nutzung sowie des Anteils an Insulinpumpennutzern e: nicht durchführbar, da nur eine Studie vorlag, innerhalb derer sich die Patienten hinsichtlich dieses potenziellen Effektmodifikators nicht unterschieden. f: nicht durchgeführt, da sich die beiden Studien nicht nur hinsichtlich der Intensität der rtCGM-Nutzung unterschieden, sondern zusätzlich hinsichtlich des Kinderanteils sowie des Anteils an Insulinpumpennutzern</p> <p>BGMCQ: Blood Glucose Monitoring Communication Questionnaire; BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HFS: Hypoglycemia Fear Survey; MCS: Mental Component Summary;p: p-Wert; PAID: Problem Areas In Diabetes; PCS: Physical Component Summary; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SF-12: Short-form Health Survey, Kurzform des SF-36; SF-36: Short-form Health Survey; SG: Subgruppe; STAI: State-Trait Anxiety Inventory</p> | | | | | | | | | |

Subgruppenanalyse Alter

STAI: Bei der State-Anxiety-Subskala ergab der Interaktionstest einen Hinweis darauf, dass das Alter ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 49). Jedoch zeigten die Effektschätzer der State-Anxiety-Subskala weder bei Kindern noch bei Erwachsenen statistisch signifikante Gruppenunterschiede.

Bei der Trait-Anxiety-Subskala ergab der Interaktionstest einen Beleg dafür, dass das Alter ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 49). Der Effektschätzer der Trait-Anxiety-Subskala bei Kindern zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Dagegen zeigte sich bei Erwachsenen mit der Trait-Anxiety-Subskala ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der rtCGM gegenüber der BGSM. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab einen Wert von 1,16 (95 %-KI [0,21; 2,11]) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von 0,2 lag. Daher kann dieser Effekt nicht als sicher irrelevant bewertet werden.

HFS: 3 Studien – Hirsch 2008 und JDRF 2010 (Beck 2009 und Tamborlane 2008) – schlossen sowohl Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene ein und berichteten nach Altersgruppen getrennte Ergebnisse. Eine weitere Studie (Little 2014) berichtete Ergebnisse für ausschließlich Erwachsene. Bei keiner der beiden Subskalen ergab der Interaktionstest einen Hinweis darauf, dass das Alter ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 49).

PAID: Das PAID-Instrument wurde in Hirsch 2008 sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, in den beiden JDRF-Studien jedoch nur bei Erwachsenen eingesetzt. Der Interaktionstest ergab einen Beleg dafür, dass das Alter ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 49).

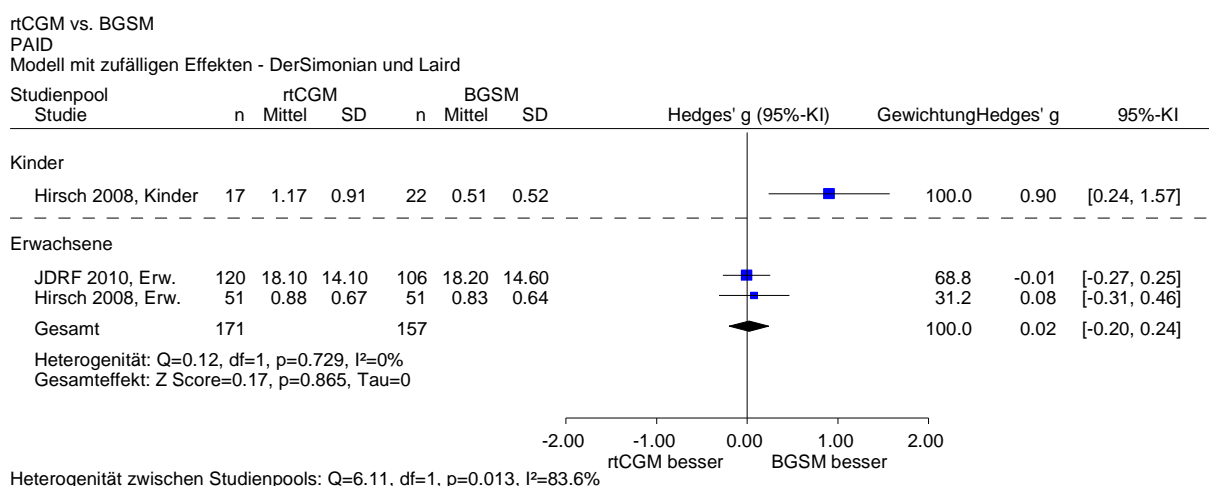


Abbildung 21: Meta-Analyse des PAID-Instruments; rtCGM plus BGSM versus BGSM; Subgruppen nach Alter

Der gemeinsame Effektschätzer der Ergebnisse der Erwachsenen zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (siehe Abbildung 21).

Dagegen zeigte sich für die Subgruppe der Kinder ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der rtCGM gegenüber der BGSM. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab einen Wert von 0,90 (95 %-KI [0,24; 1,57]) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von 0,2 lag. Daher kann dieser Effekt nicht als sicher irrelevant bewertet werden.

Subgruppenanalyse Intensität der rtCGM-Nutzung

Es wurden die folgenden 2 Subgruppen betrachtet: Die eine Subgruppe enthielt alle Studien, in denen die Patienten das rtCGM-Gerät über die gesamte Zeit tragen sollten (Tragezeit 100 %), und die andere alle Studien, in denen die Mindesttragezeit des rtCGM-Geräts weniger als 100 % betrug.

HFS: Bei der Worry-Subskala ergab der Interaktionstest keinen Hinweis darauf, dass die Intensität der rtCGM-Nutzung ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 49). Zwar ergab der Interaktionstest bei der Behavior-Subskala einen Hinweis darauf, dass die Intensität der rtCGM-Nutzung ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 49), jedoch zeigten die Effektschätzer beider Subgruppen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Anhang F.2).

PAID: Der Interaktionstest ergab keinen Hinweis darauf, dass die Intensität der rtCGM-Nutzung ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 49).

Sensitivitätsanalysen

Für diesen Endpunkt ergab sich nicht die Notwendigkeit von Sensitivitätsanalysen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In 9 Studien wurden mit 15 Instrumenten 61 Tests durchgeführt (Kinder bzw. Erwachsene und verschiedene Scores: Gesamtscore, Summary Scores und Scores einzelner Subskalen). Zu diesen wurden 5 statistisch signifikante Ergebnisse berichtet. Bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Effektes bei einem Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist es erforderlich, über die statistische Signifikanz hinaus die klinische Relevanz zu bewerten. Die metaanalytische Zusammenfassung der Effekte von 3 Subskalen ergab keinen statistisch signifikanten Effekt (SF-36/SF-12, MCS sowie HFS, Behavior-Subskala) bzw. keine gleichgerichteten Effekte (SF-36/SF-12, PCS).

2 weitere Effekte waren nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant. Bei Kindern ergab sich mit dem PAID-Instrument ein Effekt zuungunsten der Gruppe mit rtCGM, während sich bei Erwachsenen mit der Trait-Anxiety-Subskala des STAI ein Effekt zugunsten der Gruppe mit rtCGM ergab. Insgesamt zeigt sich kein einheitliches Bild und auch keine Tendenz in eine Richtung.

Zusammengefasst lässt sich bei Patienten mit Typ-1-Diabetes beim Vergleich der rtCGM plus BGSM mit der BGSM hinsichtlich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität für keine der Behandlungsoptionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

5.3.1.7 Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

Wie bereits in Abschnitt 4.1.3 dargelegt, kann sich ein Nutzen nicht allein auf Basis der Endpunkte Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand ergeben. Daher werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten lediglich ergänzend in Anhang G.1 dargestellt.

5.3.1.8 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind

Keine der eingeschlossenen Studien mit Kindern und Jugendlichen war hinsichtlich der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) bezüglich körperlicher und psychosozialer Entwicklungsstörungen zu untersuchen.

5.3.1.9 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind

Zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM wurde eine Studie mit schwangeren Diabetikerinnen eingeschlossen: Secher 2013. In dieser Studie wurden Ergebnisse zur Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten, Präeklampsien und Fehlgeburten sowie zur perinatalen Mortalität berichtet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind

Die Ergebnisse aller 4 patientenrelevanten Endpunkte – Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten, Präeklampsien und Fehlgeburten sowie perinatale Mortalität – wurden als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 50).

Tabelle 50: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Patientenrelevanter Endpunkt | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--|
| Secher 2013 | Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten | niedrig | unklar | ja | ja | ja | niedrig |
| | Häufigkeit von Präeklampsien | | unklar | ja | ja | ja | niedrig |
| | Häufigkeit von Fehlgeburten | | unklar | ja | ja | ja | niedrig |
| | perinatale Mortalität | | unklar | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: intention to treat | | | | | | | |

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind

Die Ergebnisse von Secher 2013 zur Häufigkeit von Kaiserschnitten, Präeklampsien und Fehlgeburten sowie zur perinatalen Mortalität sind in Tabelle 51 dargestellt.

Tabelle 51: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich intermittierende rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Patientenrelevanter Endpunkt | Ergebnisse Anzahl (%); n | Gruppenunterschied OR ^a [95 %-KI] ^a ; p-Wert |
|---|---|---|---|
| Secher 2013 | Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten | 28 (37); 76 [rtCGM] 33 (45); 73 [BGSM] | 0,71 [0,37; 1,36]; p = 0,30 |
| | Häufigkeit von Präeklampsien ^b | 7 (9); 76 [rtCGM] 6 (8); 73 [BGSM] | 1,13 [0,36; 3,55]; p = 0,83 |
| | Häufigkeit von Fehlgeburten | 3 (4); 79 [rtCGM] 2 (3); 75 [BGSM] | 1,44 [0,23; 8,87]; p > 0,999 |
| | perinatale Mortalität | 1 (1) ^a ; 76 [rtCGM] 0 (0); 73 [BGSM] | p = 0,361 ^c |
| a: eigene Berechnung b: definiert als Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg und Proteinurie c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [98]) BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten) | | | |

Die Ergebnisse der rtCGM-Gruppe unterschieden sich für keinen der 4 patientenrelevanten Endpunkte – Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten, Präeklampsien und Fehlgeburten sowie perinatale Mortalität – statistisch signifikant von denen der BGSM-Gruppe.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten für keine der Behandlungsoptionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich der perinatalen Mortalität sowie des Auftretens von Kaiserschnittgeburten, Präeklampsien und Fehlgeburten ableiten.

Subgruppenanalysen

Secher 2013 schloss Typ-1- und Typ-2-Diabetikerinnen ein und berichtete zusätzlich nach dem Diabetestyp getrennte Ergebnisse.

Tabelle 52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich intermittierende rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator | Häufigkeit von Kaiserschnitt- geburten (Ergebnis Interaktions- test) | Häufigkeit von Prä- eklampsien ^a (Ergebnis Interaktions- test) | Häufigkeit von Fehl- geburten (Ergebnis Interaktions- test) | Perinatale Mortalität (Ergebnis Interaktions- test) |
|---|---|--|--|---|
| Typ der Diabeteserkrankung SG1: Patienten mit T1DM SG2: Patienten mit T2DM | p = 0,327 ^b | p = 0,659 ^b | p = 0,258 ^b | n. b. ^c |
| a: definiert als Blutdruck \geq 140/90 mmHg und Proteinurie b: eigene Berechnung (Cochran's Q Test) c: Es trat nur ein Ereignis auf. BGSM: Blutglukoseselbstmessung; n. b.: nicht berechnet; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SG: Subgruppe; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2 | | | | |

Die Interaktionstests ergaben bezüglich keines der 4 patientenrelevanten Endpunkte – Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten, Präeklampsien und Fehlgeburten sowie perinatale Mortalität – einen Hinweis darauf, dass der Typ der Diabeteserkrankung ein Effektmodifikator ist.

Sensitivitätsanalysen

Bei der Bestimmung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien auf Endpunktebene wurde keine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips festgestellt. Es ergab sich nicht die Notwendigkeit von Sensitivitätsanalysen.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten weder bei Typ-1-Diabetikerinnen noch bei Typ-2-Diabetikerinnen für eine der Behandlungsoptionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich der perinatalen Mortalität sowie des Auftretens von Kaiserschnittgeburten, Präeklampsien und Fehlgeburten ableiten.

5.3.2 Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

5.3.2.1 Mortalität und Folgekomplikationen

Keine der beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM war hinsichtlich der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) bezüglich der Mortalität bzw. der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 zu untersuchen. Hierzu gehören:

- Gesamtmortalität

- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu diesen Endpunkten berichtet.

5.3.2.2 Hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse zu schwerwiegenden hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen erfasst.

Gesucht wurde nach ketoazidotischen bzw. hyperosmolaren Komata sowie sonstigen ketoazidotischen bzw. hyperglykämischen Ereignissen ohne Koma, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) klassifiziert wurden.

In keiner dieser beiden Studien wurde berichtet, dass ketoazidotische Komata aufgetreten waren. In Petrovski 2011 wurde berichtet, dass in der Gruppe mit intermittierender rtCGM-Nutzung ein Patient eine schwerwiegende Ketoazidose hatte, während in der Gruppe mit konstanter rtCGM-Nutzung keine schwerwiegenden Ketoazidosen auftraten. Zwar gaben die Autoren an, dass der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen statistisch signifikant war, jedoch ergab die eigene Berechnung mit dem unbedingten exakten Test (CSZ-Methode nach [98]) einen p-Wert von 0,524. Riveline 2012 berichtete zwar diabetische Ketoazidosen, jedoch ohne anzugeben, ob diese schwerwiegend waren.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Anhaltspunkt für einen Vorteil einer Variante der rtCGM gegenüber einer anderen bezüglich des Auftretens schwerwiegender hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen ableiten.

5.3.2.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts

Das Auftreten von Hypoglykämien wurde in Abhängigkeit von der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts, beurteilt. Im folgenden Abschnitt wird daher zunächst das Ergebnis bezüglich des Ausmaßes der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.2.3.1) und des Auftretens schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.2.3.2) beschrieben. Die gemeinsame Betrachtung schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien und der Blutzuckersenkung findet sich in Abschnitt 5.3.2.3.3.

5.3.2.3.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)

Wie in Abschnitt 5.3.1.3.1 ausgeführt, erscheint die Auswertung des Anteils der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb eines sinnvoll erscheinenden Trennwerts am geeignetsten, da

sie eine Auswertung auf der Ebene einzelner Patienten ermöglicht, die eine Blutzuckereinstellung erreicht haben, wie sie von Fachgesellschaften empfohlen wird, und wurde daher im Folgenden bevorzugt verwendet. Allerdings berichtete Petrovski 2011 dazu keine Ergebnisse, während die HbA1c-Mittelwertdifferenzen in beiden Studien berichtet wurden. Daher wurden die Ergebnisse der HbA1c-Mittelwertdifferenzen zusätzlich berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c

Die Ergebnisse beider eingeschlossenen Studien zum HbA1c wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 53).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c von Petrovski 2011 wurde als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotenzial dieser Studie bereits auf Studienebene als hoch eingestuft wurde. Bei Riveline 2012 wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c als hoch eingestuft, da 10 % der Patienten gänzlich aus der Analyse ausgeschlossen wurden und zusätzlich von den ausgewerteten Patienten 9,7 % der HbA1c-Werte zu Studienende fehlten.

Tabelle 53: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis-unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| Petrovski 2011 | hoch | unklar | ja | ja | ja | hoch |
| Riveline 2012 | niedrig | unklar | nein | ja | ja | hoch |

HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ITT: intention to treat

Ergebnisse zum HbA1c

Die Ergebnisse zum HbA1c sind in Tabelle 54 (Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb von 7,5 %) und Tabelle 55 (Mittelwertdifferenzen) dargestellt.

In Petrovski 2011 wurden keine Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb eines Trennwerts berichtet und in Riveline 2012 wurde nur der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb von 7,5 % berichtet, statt – wie beim Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – dargestellt der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb von 7 %.

Tabelle 54: Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,5 % – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

| Studie | Studienbeginn Anzahl (%) ^a ; n/N | Studienende Anzahl (%) ^a ; n/N | Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|--|--|---|
| Petrovski 2011 rtCGM konstant rtCGM intermittierend | k. A. | k. A. | k. A. |
| Riveline 2012 rtCGM konstant (Patient) rtCGM intermittierend (Arzt) | 0 ^b (0) ^b ; 62 ^c / <u>69</u> 0 ^b (0) ^b ; 55 ^c / <u>61</u> | 6 ^{d,e} (10) ^e ; 62 ^f / <u>69</u> 8 ^{d,e} (15) ^e ; 55 ^f / <u>61</u> | 0,63 ^{d,e} [0,20; 1,94] ^{d,e} ; p = 0,517 ^{e,g} |

a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).
b: aus den Einschlusskriterien geschlossen
c: Die HbA1c-Daten zu Studienbeginn von 7 bzw. 6 Studienabbruchern der rtCGM-Gruppe konstant (Patient) bzw. der rtCGM-Gruppe intermittierend (Arzt) wurden in der Erhebung der Baselinedaten nicht berücksichtigt.
d: eigene Berechnung
e: Ergebnisse nach 12 Monaten
f: Die HbA1c-Daten nach Studienende fehlten von 7 bzw. 6 Studienabbruchern der rtCGM-Gruppe konstant (Patient) bzw. der rtCGM-Gruppe intermittierend (Arzt); diese wurden nicht ersetzt, da diese Studienabbrucher keinen HbA1c-Wert nach Baseline hatten. Zu Studienende fehlende HbA1c-Werte der berücksichtigten Patienten wurden per LOCF ersetzt (9,7 % der HbA1c-Werte; keine Angaben zur Anzahl fehlender HbA1c-Werte pro Gruppe).
g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [98])
Unterstrichen: Antwort auf eine Autorenanfrage
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Tabelle 55: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

| Studie | Studienbeginn MW (SD); n/N | MW der HbA1c-Messungen der Monate 7, 8 und 9 MW (SD); n/N | 12 Monate MW (SD); n/N | HbA1c-Änderung (12 Monate – Studienbeginn) MW (SD) | Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung MWD [95 %-KI]; p-Wert |
|---|--|--|--|---|--|
| Petrovski 2011 rtCGM konstant rtCGM intermittierend | 6,78 (1,3); 12/12 6,92 (0,9); 13/13 | 6,14 (0,9); 12/12 6,23 (0,6); 13/13 | - | - | k. A. [k. A.]; p > 0,05 |
| Riveline 2012 rtCGM konstant (Patient) rtCGM intermittierend (Arzt) | 9,0 (0,8); 62 ^a /69 8,9 (0,9); 55 ^a /61 | - | k. A.; 62 ^b /69 k. A.; 55 ^b /61 | -0,5 (k. A.) -0,45 (k. A.) | -0,05 [-0,34; 0,25]; p = 0,764 |

a: Die HbA1c-Daten zu Studienbeginn von 7 bzw. 6 Studienabbruchern der rtCGM-Gruppe konstant (Patient) bzw. der rtCGM-Gruppe intermittierend (Arzt) wurden in der Analyse der Baselinedaten nicht berücksichtigt.

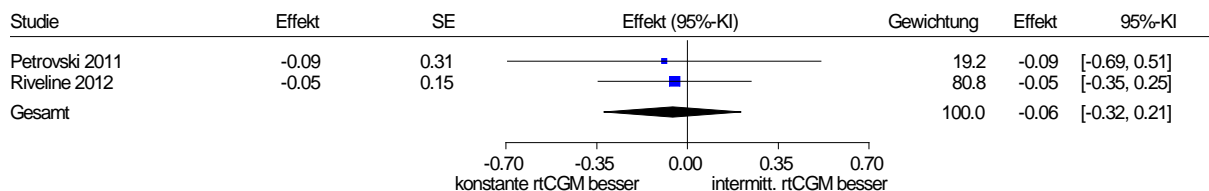
b: Die HbA1c-Daten nach Studienende fehlten von 7 bzw. 6 Studienabbruchern der rtCGM-Gruppe konstant (Patient) bzw. der rtCGM-Gruppe intermittierend (Arzt); diese wurden nicht ersetzt, da diese Studienabbrucher keinen HbA1c-Wert nach Baseline hatten. Zu Studienende fehlende HbA1c-Werte der berücksichtigten Patienten wurden per LOCF ersetzt (9,7 % der HbA1c-Werte; keine Angaben zur Anzahl fehlender HbA1c-Werte pro Gruppe).

Unterstrichen: Antwort auf eine Autorenanfrage

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SD: Standardabweichung

Eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien für den Anteil der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert unter 7 % erreichten, war nicht möglich, da Petrovski 2011 dazu keine Ergebnisse berichtete. Beide Studien berichteten die HbA1c-Mittelwertdifferenzen. Der gemeinsame Effektschätzer der HbA1c-Mittelwertdifferenzen zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (siehe Abbildung 22).

konstante rtCGM vs. intermittierende rtCGM
HbA1c-Mittel
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.907$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.43$, $p=0.670$, $Tau=0$

Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt HbA1c beim Vergleich einer konstanten rtCGM mit einer intermittierenden rtCGM (Effektmaß: Differenz der Mittelwerte)

Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer Variante der rtCGM gegenüber einer anderen bezüglich des HbA1c ableiten.

5.3.2.3.2 Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

Während beide Studien Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien berichteten, präsentierten diese keine Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien. In keiner der beiden Studien fanden sich Angaben zur Häufigkeit nächtlicher Hypoglykämien.

Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien war in beiden Studien als sekundärer bzw. weiterer Endpunkt definiert.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien

Die Ergebnisse beider eingeschlossenen Studien zu schweren Hypoglykämien wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 56).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien von Petrovski 2011 wurde als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotenzial dieser Studie bereits auf Studienebene als hoch eingestuft wurde. Bei Riveline 2012 wurden die fehlende Verblindung der Endpunkterheber, die nicht adäquate ITT-Analyse sowie die Definition der schweren Hypoglykämien als problematisch eingestuft (siehe Tabelle 57).

Tabelle 56: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis-unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| Petrovski 2011 | hoch | unklar | ja | ja | ja | hoch |
| Riveline 2012 | niedrig | nein | nein | ja | nein ^a | hoch |

a: Definition schwerer Hypoglykämien problematisch (siehe Tabelle 57)
ITT: intention to treat

Tabelle 57: Definitionen des Ereignisses schwere Hypoglykämie – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

| Studie | Definition | Anfälligkeit für systematische Verzerrung |
|----------------|--|---|
| Petrovski 2011 | Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon erforderlich | unwahrscheinlich |
| Riveline 2012 | Hypoglykämie-assoziierte Symptome, Fremdhilfe erforderlich | möglich, da auf Patientenangaben beruhend |

i. v.: intravenös

Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien

Die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien sind in Tabelle 58 dargestellt.

Tabelle 58: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

| Studie | Anzahl Patienten n/N | Patienten mit mindestens 1 schweren Hypoglykämie Anzahl (%) ^a , p-Wert | Schwere Hypoglykämien / 100 Patienten-jahre | Absolute Anzahl schwerer Hypoglykämien Anzahl, p-Wert |
|---|-------------------------|--|---|--|
| Petrovski 2011 rtCGM konstant rtCGM intermittierend | 12/12 13/13 | 1 (8) ^b k. A. $p \geq 0,707^c$ | k. A. | 1 2 p: - ^d |
| Riveline 2012 rtCGM konstant (Patient) rtCGM intermittierend (Arzt) | 62°/69 55°/61 | 15 (24) 5 (9) $p = 0,996^f$ | k. A. | 30 ^b 7 ^b p: k. A. |

a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).
b: eigene Berechnung
c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [98]). Für das Szenario 2 Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie: $p = 0,707$; für das Szenario ein Patient mit mindestens einer schweren Hypoglykämie: $p > 0,999$
d: Die Autoren gaben an, dass der p-Wert kleiner als 0,05 sei, was nicht zutreffen kann.
e: 13 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da von ihnen keine HbA1c-Ergebnisse vorlagen. Die Antwort auf eine Autorenanfrage ergab, dass in den Gruppen, in denen die Patienten bzw. die Ärzte die Nutzung der rtCGM bestimmten, 7 bzw. 6 Patienten ausgeschlossen wurden.
f: Logistische Regression mit Adjustierung nach dem Alter und dem Baselinewert, also der Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie im Jahr vor dem Studienbeginn. Zusätzlich Adjustierung nach Hochberg für die 3 von den Autoren durchgeführten Vergleiche der 3 Arme
Unterstrichen: Antwort auf eine Autorenanfrage
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Für Petrovski 2011 war unklar, ob das Verhältnis der Patienten mit mindestens einem Ereignis 1:2 oder 1:1 betrug. Bei Riveline 2012 bestand der numerische Unterschied zwischen den Armen zugunsten der intermittierenden rtCGM genau so schon zu Baseline (vergleiche Tabelle 18), sodass bei einer Adjustierung nach Baselinewerten auch kein Effekt erkennbar war ($p = 0,996$). Von einer metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie wurde daher abgesehen.

In keiner der beiden Studien wurden Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien berichtet.

Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten weder hinsichtlich schwerer noch hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien ein Anhaltspunkt für einen Vorteil einer Variante der rtCGM gegenüber einer anderen ableiten.

5.3.2.3.3 Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung

Die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und des Auftretens von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien erfolgte auf Basis der in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Ergebnisse zum HbA1c-Wert (Abschnitt 5.3.2.3.1) und zu den schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.2.3.2), also auf Basis aggregierter Daten.

Es zeigte sich weder hinsichtlich des HbA1c noch hinsichtlich schwerer Hypoglykämien ein Anhaltspunkt für einen Vorteil einer Variante der rtCGM gegenüber einer anderen.

In keiner der beiden Studien wurden Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien berichtet.

Bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Vorteil einer Variante der rtCGM gegenüber einer anderen.

5.3.2.3.4 Nicht schwere Hypoglykämien

Nicht schwere Hypoglykämien wurden in lediglich einer Studie erfasst: Riveline 2012. In dieser Studie waren diese definiert als rein symptomatische Hypoglykämien oder rein biochemische Hypoglykämien (BGSM-Werte < 70 mg/dl).

Diese Definitionen sind nicht ausreichend messsicher, um die patientenrelevante Zielgröße nicht schwere Hypoglykämien abzubilden. Bei rein symptomatischen Hypoglykämien besteht die Gefahr, dass viele unspezifische Symptome fälschlicherweise als Hypoglykämie eingestuft werden. Das Problem rein biochemischer Hypoglykämien dagegen besteht darin, dass verschiedene Patienten bei verschiedenen Blutzuckerwerten Hypoglykämiesymptome verspüren. Daher werden mit rein biochemischen Hypoglykämien auch Hypoglykämien erfasst, die für die Patienten keine direkte Auswirkung hatten. Bei der BGSM können überdies für den Fall, dass die BGSM-Ergebnisse in ein Tagebuch übertragen wurden, Übertragungsfehler nicht ausgeschlossen werden [100]. Zudem wurden die Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien nur unzureichend berichtet. Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien nicht dargestellt.

5.3.2.3.5 Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung

Aufgrund der unzureichenden Datenlage zu nicht schweren Hypoglykämien ergab die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der nicht schweren Hypoglykämien keinen Anhaltspunkt für einen Vorteil einer Variante der rtCGM gegenüber einer anderen.

5.3.2.4 Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie

Zu der durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik fanden sich in keiner der eingeschlossenen Studien verwertbare Angaben.

5.3.2.5 Sonstige unerwünschte Ereignisse

Keine der beiden Studien war darauf ausgerichtet, primär generelle Sicherheitsaspekte der rtCGM zu untersuchen.

Keiner der beiden Studien konnten Angaben zu unerwünschten Ereignissen entnommen werden, weder zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis oder zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis noch dazu, wie viele Patienten ein unerwünschtes Ereignis hatten, das zum Therapieabbruch führte. Auch zu Hautreaktionen fanden sich keine Angaben.

5.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In keiner der beiden eingeschlossenen Studien wurden zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

5.3.2.7 Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

Wie bereits in Abschnitt 4.1.3 dargelegt, kann sich ein Nutzen nicht allein auf Basis der Endpunkte Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand ergeben. Daher werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten lediglich ergänzend in Anhang G.1 dargestellt.

5.3.2.8 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind

Eine der beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM schloss neben Erwachsenen auch Kinder und Jugendliche ein. Diese Studie war hinsichtlich der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, den Nutzen der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) bezüglich körperlicher und psychosozialer Entwicklungsstörungen zu untersuchen.

5.3.2.9 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind

Zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM wurde eine Studie mit schwangeren Diabetikerinnen eingeschlossen. In der Studie Petrovski 2011 wurden Ergebnisse zur Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten berichtet. Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten fanden sich nicht.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Studien mit schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind

Das Ergebnis der eingeschlossenen Studie zur Häufigkeit von Kaiserschnitten wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 59).

Tabelle 59: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Häufigkeit von Kaiserschnitten in der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

| Studie | Verzerrungs- potenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis- unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene |
|-------------------------|---|--------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------|--|
| Petrovski 2011 | hoch | unklar | ja | ja | ja | hoch |
| ITT: intention to treat | | | | | | |

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Studien mit schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind

Das Ergebnis von Petrovski 2011 zur Häufigkeit von Kaiserschnitten ist in Tabelle 60 dargestellt.

Tabelle 60: Ergebnisse zur Häufigkeit von Kaiserschnitten in der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

| Studie | Patientenrelevanter Endpunkt | Ergebnisse Anzahl (%); N | Gruppenunterschied OR ^a [95 %-KI] ^a ; p-Wert |
|--|---|---|---|
| Petrovski 2011 | Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten | 5 (42) ^{a, b} ; 12 [rtCGM konstant] 7 (54) ^{a, c} ; 13 [rtCGM intermittierend] | 0,61 [0,13; 2,98]; p > 0,05 |
| a: eigene Berechnung b: In der Publikation war der Wert 44,3 % angegeben. c: In der Publikation war der Wert 55,1 % angegeben. BGSM: Blutglukoseselbstmessung; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten) | | | |

Die Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden RCT-Armen.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer Variante der rtCGM plus BGSM gegenüber einer anderen bezüglich des Auftretens von Kaiserschnittgeburten ableiten.

5.3.3 Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

5.3.3.1 Mortalität und Folgekomplikationen

Die eingeschlossene Studie Ly 2013 zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM war hinsichtlich der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, den Nutzen der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) bezüglich der Mortalität bzw. der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 zu untersuchen. Hierzu gehören die folgenden:

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)

In der eingeschlossenen Studie wurden keine Ergebnisse zu diesen Endpunkten berichtet.

5.3.3.2 Hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse zu schwerwiegenden hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen erfasst.

Gesucht wurde nach ketoazidotischen bzw. hyperosmolaren Komata sowie sonstigen ketoazidotischen bzw. hyperglykämischen Ereignissen ohne Koma, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) klassifiziert wurden.

In Ly 2013 traten weder diabetische Ketoazidosen noch Hyperglykämien mit Ketose auf, daher lässt sich aus den vorliegenden Daten für keine der Behandlungsoptionen ein Anhaltspunkt für einen Vorteil gegenüber der anderen bezüglich des Auftretens schwerwiegender hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen ableiten.

5.3.3.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts

Das Auftreten von Hypoglykämien wurde in Abhängigkeit von der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts, beurteilt. Im folgenden Abschnitt wird daher zunächst das Ergebnis bezüglich des Ausmaßes der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.3.3.1) und des Auftretens schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.3.3.2) beschrieben. Die gemeinsame Betrachtung schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien und der Blutzuckersenkung findet sich in Abschnitt 5.3.3.3.3.

5.3.3.3.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)

Wie in Abschnitt 5.3.1.3.1 ausgeführt, erscheint die Auswertung des Anteils der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb eines sinnvoll erscheinenden Trennwerts am geeignetsten, da sie eine Auswertung auf der Ebene einzelner Patienten ermöglicht, die eine Blutzuckereinstellung erreicht haben, wie sie von Fachgesellschaften empfohlen wird. Jedoch wurde in der Publikation nur das Ergebnis der Mittelwertdifferenz berichtet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c

Das Ergebnis von Ly 2013 zum HbA1c wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 61), da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile mehr als 5 Prozentpunkte (rtCGM: 1/46 Patienten [2 %]; BGSM: 4/49 [8 %]) betrug.

Tabelle 61: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--|
| Ly 2013 | niedrig | ja ^a | <i>nein</i> | ja | ja | hoch |
| a: Ergebnis einer Autorenanfrage <i>Kursiv</i> : unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ITT: intention to treat | | | | | | |

Ergebnisse zum HbA1c

Das Ergebnis der eingeschlossenen Studie zum HbA1c ist in Tabelle 62 dargestellt.

Tabelle 62: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Studienbeginn MW [95 %-KI]; n/N | Studienende (6 Monate) MW [95 %-KI]; n/N | HbA1c-Änderung MW [95 %-KI] | Gruppenunterschied ^a des HbA1c-Verlaufs MWD [95 %-KI]; p-Wert |
|--------------------|------------------------------------|---|--------------------------------|---|
| Ly 2013 | | | | |
| rtCGM + LGS + BGSM | 7,6 [7,4; 7,9]; 45/46 | 7,5 [7,3; 7,7]; 41/46 | -0,1 [-0,3; 0,03] | 0,07 [-0,16; 0,29]; p = 0,553 |
| BGSM | 7,4 [7,2; 7,6]; 45/49 | 7,4 [7,2; 7,7]; 44/49 | -0,06 [-0,2; 0,09] | |

a: Ergebnis aus einem MMRM, adjustiert nach: HbA1c-Werte zu Studienbeginn, Studienvisite, Altersgruppe sowie die Interaktionen Altersgruppe x Studienvisite, Altersgruppe x Behandlungsgruppe und Behandlungsgruppe x Studienvisite.

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LGS: low glucose suspend; MMRM: mixed-effects model repeated measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Der Effektschätzer der HbA1c-Mittelwertdifferenzen zeigte keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten für keine der Behandlungsoptionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich des HbA1c ableiten.

5.3.3.3.2 Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

In Ly 2013 wurden sowohl schwere als auch schwerwiegende Hypoglykämien berichtet. Es fanden sich keine Angaben zur Häufigkeit nächtlicher Hypoglykämien. Auch nicht schwere Hypoglykämien wurden nicht berichtet.

Primärer Endpunkt war das Auftreten von schweren Hypoglykämien.

Die Hypoglykämiedefinitionen in Ly 2013 unterschieden sich von denen der anderen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden. Es wurden 3 verschiedene Hypoglykämiekategorien verwendet: moderate hypoglycemia, severe hypoglycemia und sum of severe and moderate hypoglycemia. Dabei wurden unter sum of severe and moderate hypoglycemia schwere⁸ Hypoglykämien erfasst und unter severe hypoglycemia schwerwiegende⁹ Hypoglykämien.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 63 bzw. Tabelle 64).

⁸ Die Definition für moderate hypoglycemia entspricht derjenigen für schwere Hypoglykämien aller anderen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, sowie derjenigen der ADA 2013 [92]. Nach dieser Definition müssten die severe hypoglycemia eine Teilmenge der moderate hypoglycemia sein. In Ly 2013 wurden die moderate hypoglycemia und die severe hypoglycemia jedoch komplett separat erfasst, was dadurch deutlich wird, dass zusätzlich die Summe der beiden berichtet wird.

⁹ Die Definition für severe hypoglycemia in der Publikation umfasst ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen.

Tabelle 63: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungs- potenzial auf Studienbene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis- unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene |
|--|--|--------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------|--|
| Ly 2013 | niedrig | nein | ja | ja | nein ^a | hoch |
| a: Definition schwerer Hypoglykämien problematisch (siehe Tabelle 65) ITT: intention to treat | | | | | | |

Tabelle 64: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungs- potenzial auf Studienbene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis- unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene |
|-------------------------|--|--------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------|--|
| Ly 2013 | niedrig | unklar | nein | ja | ja | hoch |
| ITT: intention to treat | | | | | | |

Sowohl in der Auswertung der schweren als auch in derjenigen der schwerwiegenden Hypoglykämien wurden die 9 Studienabbrecher nicht berücksichtigt. Das führt bei der Seltenheit der schwerwiegenden Hypoglykämien zu einer Einschätzung des Verzerrungspotenzials als hoch.

Bei schweren Hypoglykämien waren die fehlende Verblindung der Endpunkterheber sowie die Definition derselben problematisch – Letztere, da diese auch das Kriterium „Fremdhilfe erforderlich“ umfasste (siehe Tabelle 65). Dieses Kriterium ist anfällig für eine subjektive Einflussnahme, da hierunter zum Beispiel auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte.

Tabelle 65: Definitionen der Ereignisse schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Definition | Anfälligkeit für systematische Verzerrung |
|---------|--|--|
| Ly 2013 | <u>schwer</u> ^a : Fremdhilfe erforderndes hypoglykämisches Ereignis ^b bzw. spezifische neuroglykopenische Symptome (z. B. beeinträchtigt Bewusstsein oder Verwirrung), die Fremdhilfe erfordern ^c | möglich, da auf Angaben der Patienten bzw. der Eltern der Patienten beruhend |
| | <u>schwerwiegend</u> ^d : Hypoglykämien mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma | unwahrscheinlich |

a: In der Publikation als Definition der moderate hypoglycemia berichtet, passt jedoch eher als Definition der Kategorie sum of severe and moderate hypoglycemia. Sie entspricht derjenigen für schwere Hypoglykämien aller anderen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, sowie derjenigen der ADA 2013 [92].
b: Patienten > 12 Jahre
c: Patienten ≤ 12 Jahre
d: In der Publikation als severe hypoglycemia bezeichnet. Die Definition in der Publikation umfasst ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen. Daher werden diese Hypoglykämien im vorliegenden Bericht als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichnet.
ADA: American Diabetes Association; BGSM: Blutglukoseselbstmessung; LGS: low glucose suspend; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Bei schwerwiegenden Hypoglykämien wurde die Verblindung der Endpunkterheber als unklar bewertet, da diese kaum allein von den Patienten berichtet wurden, sondern zusätzlich auch von den behandelnden Ärzten. Ob Letztere verblindet waren, ließ sich weder der Publikation noch dem Studienregistereintrag entnehmen.

Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien sind in Tabelle 66 und Tabelle 67 dargestellt.

Tabelle 66: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien^a – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Anzahl Patienten n/N | Anzahl Patienten mit mindestens 1 schweren Hypoglykämie ^a Anzahl (%) ^b OR [95 %-KI], p-Wert | Absolute Anzahl schwerer Hypoglykämien zu Studienende (Studienbeginn), p-Wert |
|-------------------------------|-------------------------|---|---|
| Ly 2013 rtCGM + LGS + BGSM | 43 ^c /46 | <u>17</u> (40) ^d | 71 ^d (306) ^{d,e} |
| BGSM | 45 ^f /49 | <u>14</u> (31) ^d 1,45 [0,60; 3,49], p = 0,529 ^g | 31 ^d (123) ^{d,e} p: k. A. |

a: Umfasst die Hypoglykämien, die in der Publikation als sum of severe and moderate hypoglycemia berichtet wurden. Die Definition für moderate Hypoglykämien entspricht derjenigen für schwere Hypoglykämien aller anderen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, sowie derjenigen der ADA 2013 [92]. Die Definition schwerer Hypoglykämien in der Publikation umfasst ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen. Daher werden diese Hypoglykämien im vorliegenden Bericht als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichnet.

b: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).

c: Die Daten von 3 Patienten wurden nicht erhoben, da sie die Einverständniserklärung zurückzogen. Sie wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. 2 weitere Patienten brachen die Studie im weiteren Verlauf ab.

d: eigene Berechnung

e: Angabe für 45 Patienten

f: Die Daten von 4 Patienten wurden nicht erhoben, da sie die Einverständniserklärung zurückzogen. Sie wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [98])

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts

Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage

ADA: American Diabetes Association; BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; LGS: low glucose suspend; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant, hinsichtlich der absoluten Anzahl schwerer Hypoglykämien numerisch deutlich zuungunsten der rtCGM mit LGS-Funktion. Aus den Angaben im Studienbericht ließ sich erkennen, dass die Zahl der Ereignisse zwischen den Patienten extrem schwankte und durch wenige Ausreißer dominiert wurde. Somit sind Auswertungen, die auf der Zahl der Ereignisse basieren, nicht sinnvoll interpretierbar.

Die in Ly 2013 berichteten Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien beziehen sich nach den Angaben des Studienberichts nicht auf den gesamten Studienzeitraum (6 Monate), sondern auf den Zeitraum der letzten 3 Monate. Diese sind im Anhang F.3 dargestellt. Die Ergebnisse für den Zeitraum der letzten 3 Monate hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie sowie hinsichtlich der absoluten Anzahl schwerer Hypoglykämien stimmen mit den Ergebnissen für den gesamten Studienzeitraum überein.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten für keine der Behandlungsoptionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich des Auftretens schwerer Hypoglykämien ableiten.

Tabelle 67: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien^a – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Anzahl Patienten n/N | Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hypoglykämie ^a Anzahl (%) ^b , p-Wert | Inzidenzrate schwerwiegender Hypoglykämien (pro 100 Patientenmonate) Studienende (Studienbeginn), p-Wert | Absolute Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien Studienende (Studienbeginn), p-Wert |
|-------------------------------|-----------------------------|---|---|--|
| Ly 2013 rtCGM + LGS + BGSM | 43 ^c /46 | 0 (0) | 0 (1,8) | 0 (5) |
| BGSM | 45 ^d /49 | 3 (7) ^e p = 0,101 ^f | 2,2 (2,1) p: 0,02 ^g | 6 (6) p: k. A. |

a: In der Publikation als severe hypoglycemia bezeichnet. Die Definition in der Publikation umfasst ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen. Daher werden diese Hypoglykämien im vorliegenden Bericht als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichnet.

b: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).

c: 5 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen. 4 Patienten zogen die Einverständniserklärung zurück: 1 Patient zog um, 3 Patienten brachen die Behandlung ab. Ein weiterer Patient erschien nicht zu den Follow-up-Untersuchungen.

d: 4 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da sie die Einverständniserklärung zurückzogen: 1 Patient zog um, 2 Patienten brachen die Behandlung ab und 1 Patient war unzufrieden mit der Randomisierung.

e: eigene Berechnung

f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [98])

g: p-Wert für Inzidenzratendifferenz aus Poisson-Regression, exakte Berechnung

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts

Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium;

k. A.: keine Angaben; LGS: low glucose suspend; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich der Inzidenzrate schwerwiegender Hypoglykämien pro 100 Patientenmonate wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der rtCGM mit LGS-Funktion berichtet. Jedoch ist die Annahme der Unabhängigkeit der Ereignisse verletzt, die das zur Berechnung des p-Werts verwendete Poisson-Modell macht, da die 6 Hypoglykämien bei 3 Patienten auftraten. Somit ist das Ergebnis der berichteten Auswertung fragwürdig.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten für keine der Behandlungsoptionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich des Auftretens schwerwiegender Hypoglykämien ableiten.

5.3.3.3.3 Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung

Die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und des Auftretens von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien erfolgte auf Basis der in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Ergebnisse zum HbA1c-Wert (Abschnitt 5.3.3.3.1) und zu den schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.3.3.2).

In Tabelle 68 und Tabelle 69 werden die Ergebnisse zusammenfassend schematisch dargestellt.

Tabelle 68: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c) | Schwere Hypoglykämien | Gemeinsame Betrachtung |
|--|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Ly 2013 | rtCGM + LGS \Leftrightarrow BGSM | rtCGM + LGS \Leftrightarrow BGSM | rtCGM + LGS \Leftrightarrow BGSM |
| \Leftrightarrow : kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; LGS: low glucose suspend; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten) | | | |

Tabelle 69: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c) | Schwerwiegende Hypoglykämien | Gemeinsame Betrachtung |
|---|--|--|--|
| Ly 2013 | rtCGM + LGS \Leftrightarrow BGSM | rtCGM + LGS (\Leftrightarrow) BGSM | rtCGM + LGS (\Leftrightarrow) BGSM |
| \Leftrightarrow : kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (\Leftrightarrow): kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; Datenlage aber unzureichend, da das Ergebnis aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie sehr unpräzise ist (siehe Tabelle 67) BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; LGS: low glucose suspend; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten) | | | |

Bei gemeinsamer Betrachtung des HbA1c-Werts und der schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Vorteil der rtCGM mit LGS-Funktion plus BGSM gegenüber der BGSM.

5.3.3.4 Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie

Zu der durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik fanden sich in der eingeschlossenen Studie keine verwertbaren Angaben.

5.3.3.5 Sonstige unerwünschte Ereignisse

Die eingeschlossene Studie war nicht darauf ausgerichtet, primär generelle Sicherheitsaspekte der rtCGM zu untersuchen.

Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) in der eingeschlossenen Studie ließen sich ausschließlich dem Studienbericht entnehmen, der von den Studienautoren zur Verfügung gestellt wurde (siehe Tabelle 7). In der Studie traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)¹⁰ auf. Da berichtet wurde, dass keine bedeutenden UEs auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass keine Hautreaktionen auftraten, die als unerwünschtes Ereignis eingestuft wurden. Die Studie enthielt keine Angaben dazu, wie viele Patienten ein UE hatten, das zum Therapieabbruch führte.

Daher ergab sich beim Vergleich der rtCGM mit LGS-Funktion plus BGSM mit der BGSM weder hinsichtlich der SUEs, der Hautreaktionen, die als unerwünschtes Ereignis eingestuft wurden, noch der UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, ein Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

5.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der eingeschlossenen Studie zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM, Ly 2013, ließen sich ausschließlich dem Studienbericht entnehmen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des generischen EQ-5D und des diabetesspezifischen Hypoglycemia Fear Survey (HFS) untersucht.

Der EQ-5D besteht aus einem 5-Item-Fragebogen und einer visuellen Analogskala [108]. Berichtet wurden der gewichtete Gesamtwert des EQ-5D-Fragebogens sowie das Ergebnis der visuellen Analogskala. Der gewichtete Gesamtwert wurde im vorliegenden Bericht nicht als eine valide Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrachtet, da die Gewichtungen mithilfe von Befragungen in der Allgemeinbevölkerung ermittelt wurden. Daher wurden nur die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D dargestellt.

¹⁰ Zwar wurden Hypoglykämien berichtet, die nach allgemein gebräuchlicher Definition [97] im vorliegenden Bericht als schwerwiegend eingestuft wurden. Jedoch wurden diese im Studienbericht von Ly 2013 (wie auch in der Publikation) als schwer eingestuft.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse von Ly 2013 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 70).

Zum einen wurde die unklare Verblindung der Endpunkterheber und die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität als problematisch eingestuft. Zum anderen wurde hinsichtlich der visuellen Analogskala des EQ-5D bei beiden Altersgruppen sowie des HFS bei den über 12-Jährigen die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips als problematisch angesehen.

Tabelle 70: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis-unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--|--------------------------|--|
| Ly 2013 | niedrig | unklar | ja ^a / nein ^b | ja | nein ^c | hoch |
| a: für die HFS-Ergebnisse der < 12-jährigen Patienten b: für die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D sowie die HFS-Ergebnisse der ≥ 12-jährigen Patienten c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch. EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HFS: Hypoglycemia Fear Survey; ITT: intention to treat | | | | | | |

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind der Übersichtlichkeit halber in den folgenden 2 Tabellen getrennt für die visuelle Analogskala des generischen EQ-5D (Tabelle 71) und den diabetesspezifischen HFS dargestellt (Tabelle 72).

Tabelle 71: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (visuelle Analogskala des EQ-5D^a) – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Scores zu Studienbeginn (MW (SD); n/N) | Scores zu Studienende (MW (SD); n/N) | Richtung des Gruppen- unterschieds | Gruppenunterschied rtCGM–BGSM (MWD [95 %-KI]; p-Wert) |
|--|---|---|--|---|
| Ly 2013 (< 12 Jahre) ^c | 86,7 (10,0); 13/15 [rtCGM + LGS] | 85,0 (14,3); 12/15 [rtCGM + LGS] | ↘ | -2,99 [-11,74; 5,77]; $p = 0,504^b$ |
| | 87,8 (14,2); 14/16[BGSM] | 88,1 (8,5); 13/16 [BGSM] | | |
| Ly 2013 (≥ 12 Jahre) ^d | 80,4 (10,9); 31/31 [rtCGM + LGS] | 82,1 (11,4); 26/31[rtCGM + LGS] | ↗ | 6,00 [-1,47; 13,47]; $p = 0,115^b$ |
| | 74,4 (11,3); 33/33 [BGSM] | 73,6 (17,7); 29/33 [BGSM] | | |

a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung
b: ANCOVA für die Änderung von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert nach den Werten zu Studienbeginn und der Altersgruppe
c: von den Eltern berichtet
d: patientenberichtet
Kursiv: nach Angaben des Studienberichts
↗: Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. ↘: Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zuungunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); BGSM: Blutglukoseselbstmessung; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LGS: low glucose suspend; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SD: Standardabweichung

Tabelle 72: Ergebnisse zur diabetesspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HFS^a) – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Subskala | Scores zu Studienbeginn (MW (SD); n/N) | Scores zu Studienende (MW (SD); n/N) | Richtung des Gruppen- unterschieds | Gruppenunterschied rtCGM–BGSM (MWD [95 %-KI]; p-Wert) |
|--|-----------------------|---|---|--|---|
| Ly 2013 (< 12 Jahre) ^d | Behavior ^b | 23,9 (5,8); 15/15 [rtCGM + LGS] | 21,6 (5,9); 15/15 [rtCGM + LGS] | ↗ | -1,95 [-6,13; 2,22]; $p = 0,359^c$ |
| | | 25,6 (8,5); 16/16[BGSM] | 24,6 (9,0); 15/16 [BGSM] | | |
| | Worry ^e | 34,0 (11,1); 15/15 [rtCGM + LGS] | 22,5 (9,0); 15/15 [rtCGM + LGS] | ↘ | 0,50 [-5,71; 6,71]; $p = 0,876^c$ |
| | | 34,6 (12,8); 16/16[BGSM] | 22,5 (9,8); 15/16 [BGSM] | | |
| Ly 2013 (≥ 12 Jahre) ^f | Behavior ^b | 19,3 (6,0); 30/31 [rtCGM + LGS] | 18,0 (5,2); 24/31[rtCGM + LGS] | ↘ | 1,61 [-0,71; 3,92]; $p = 0,174^c$ |
| | | 20,5 (7,1); 33/33 [BGSM] | 17,4 (7,3); 30/33 [BGSM] | | |
| | Worry ^e | 26,9 (12,3); 30/31 [rtCGM + LGS] | 22,1 (10,6); 24/31[rtCGM + LGS] | ↘ | 1,89 [-5,34; 9,12]; $p = 0,608^c$ |
| | | 25,3 (12,3); 33/33 [BGSM] | 22,6 (12,5); 30/33 [BGSM] | | |

a: Die verwendete HFS-Version entspricht weder dem HFS-I noch dem HFS-II wie in Anhang E.2 beschrieben. Die Behavior-Subskala beinhaltetete 11 Items, die Worry-Subskala beinhaltetete 17 Items.

b: Skala von 0 bis 40; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

c: ANCOVA für die Änderung von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert nach den Werten zu Studienbeginn und der Altersgruppe

d: von den Eltern berichtet

e: Skala von 0 bis 68; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

f: patientenberichtet

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts

↗: Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. ↘: Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zuungunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.

ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HFS: Hypoglycemia Fear Survey; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LGS: low glucose suspend; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SD: Standardabweichung

Für keine der beiden Altersgruppen (< 12 Jahre bzw. ≥ 12 Jahre) zeigten die Effektschätzer sowohl der visuellen Analogskala des EQ-5D als auch des HFS statistisch signifikante Gruppenunterschiede.

Daher lässt sich beim Vergleich der rtCGM mit LGS-Funktion plus BGSM mit der BGSM aus den vorliegenden Daten für keine der Behandlungsoptionen ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ableiten.

5.3.3.7 Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

Wie bereits in Abschnitt 4.1.3 dargelegt, kann sich ein Nutzen nicht allein auf Basis der Endpunkte Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand ergeben. Daher werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten lediglich ergänzend in Anhang G.1 dargestellt.

5.3.3.8 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind

Die eingeschlossene Studie schloss neben Erwachsenen auch Kinder und Jugendliche ein. Diese Studie war hinsichtlich der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, den Nutzen der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) bezüglich körperlicher und psychosozialer Entwicklungsstörungen zu untersuchen.

5.3.3.9 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind

Zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM wurden keine Studien mit schwangeren Diabetikerinnen identifiziert. In der eingeschlossenen Studie waren keine schwangeren Diabetikerinnen eingeschlossen.

5.3.4 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 73 liefert einen Gesamtüberblick über die Beleglage bezüglich der vorab festgelegten patientenrelevanten Endpunkte bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus jeweils für die 3 folgenden Vergleiche: rtCGM plus BGSM versus BGSM, Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM und rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.

Hinsichtlich mehrerer Endpunkte wurde eine unzureichende Datenlage konstatiert. Eine solche lag insbesondere in den folgenden 2 Fällen vor:

- wenn das 95 %-Konfidenzintervall des jeweiligen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte,
- wenn die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis (z. B. schwere Hypoglykämien) sehr gering war (≤ 3).

Tabelle 73: Landkarte der Beleglage für die 3 Vergleiche bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus in Bezug auf die vorab festgelegten patientenrelevanten Endpunkte

| Vergleich \ Endpunkt | rtCGM + BGSM vs. BGSM | | | Vergleich von Varianten der rtCGM + BGSM | | | rtCGM + LGS + BGSM vs. BGSM | | |
|---|----------------------------------|------|--------------------|--|------|--------------------|-----------------------------|------|--------------------|
| | T1DM | T2DM | Gestationsdiabetes | T1DM | T2DM | Gestationsdiabetes | T1DM | T2DM | Gestationsdiabetes |
| Mortalität und Folgekomplikationen | | | | | | | | | |
| Gesamtmortalität | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Kardiovaskuläre Mortalität | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Kardiovaskuläre Morbidität | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Mikrovaskuläre Folgekomplikationen ^a | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hyperglykämische Stoffwechsellagen | | | | | | | | | |
| Ketoazidotische bzw. hyperosmolare Komata | (⇔) | | | (⇔) | | | (⇔) | | |
| Diabetische Ketoazidosen, die als SUE erfasst wurden | ⇔ | - | - | (⇔) | - | - | (⇔) | - | - |
| Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts | | | | | | | | | |
| Nicht schwere Hypoglykämien + HbA1c | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Schwere Hypoglykämien + HbA1c | ↑ ^b / ↑↑ ^c | - | - | (⇔) ^d | - | - | ⇔ | - | - |
| Schwerwiegende Hypoglykämien ^e + HbA1c | ↗ ^b / ↑ ^c | - | - | - | - | - | (⇔) | - | - |
| Nächtliche Hypoglykämien + HbA1c | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Sonstige unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | |
| SUEs | (⇔) ^f | | | - | | | (⇔) | | |
| UEs, die zu einem Therapieabbruch führten | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hautreaktionen | ∞ | - | - | - | - | - | (⇔) | - | - |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ⇔ | - | - | - | - | - | ⇔ | - | - |

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Landkarte der Beleglage für die 3 Vergleiche bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus in Bezug auf die vorab festgelegten patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

| Vergleich Endpunkt | rtCGM + BGSM vs. BGSM | | | Vergleich von Varianten der rtCGM + BGSM | | | rtCGM + LGS + BGSM vs. BGSM | | |
|--|-----------------------|------------------|-------------------------|---|------|-------------------------|--------------------------------|------|-------------------------|
| | T1DM | T2DM | Gestations- diabetes | T1DM | T2DM | Gestations- diabetes | T1DM | T2DM | Gestations- diabetes |
| Endpunkte, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind | | | | | | | | | |
| Art der Geburt ^g | | ⇔ ^h | – | (⇔) | – | – | – | – | – |
| Unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau während der Schwangerschaft ⁱ | | (⇔) ^h | – | – | – | – | – | – | – |
| Anteil der Fehlgeburten | | (⇔) ^h | – | – | – | – | – | – | – |
| Perinatale und neonatale Mortalität des Kindes | | (⇔) ^h | – | – | – | – | – | – | – |
| Perinatale und neonatale Morbidität des Kindes | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Endpunkte, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind | | | | | | | | | |
| Körperliche Entwicklungsstörungen | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Psychosoziale Entwicklungsstörungen | – | – | – | – | – | – | – | – | – |

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Landkarte der Beleglage für die 3 Vergleiche bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus in Bezug auf die vorab festgelegten patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

| |
|---|
| <p>a: Erblindung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation</p> <p>b: bei Kindern (< 18 Jahre)</p> <p>c: bei Erwachsenen (> 18 Jahre)</p> <p>d: Hinsichtlich dieses Endpunkts wurde deshalb eine unzureichende Datenlage festgestellt, weil die beiden Studien – Petrovski 2011 und Riveline 2012 – kein klares Ergebnis lieferten (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2).</p> <p>e: mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma</p> <p>f: Hinsichtlich dieses Endpunkts wurde deshalb eine unzureichende Datenlage festgestellt, weil dazu von einem relevanten Teil der Patienten keine verwertbaren Ergebnisse vorlagen.</p> <p>g: Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten</p> <p>h: Die Aussagen gelten für T1DM und T2DM gleichermaßen, da die einzige Studie mit schwangeren Diabetikerinnen T1DM und T2DM einschloss und der Interaktionstest keinen Hinweis darauf ergab, dass der Typ der Diabeteserkrankung ein Effektmofikator ist.</p> <p>i: Häufigkeit von Präeklampsien</p> <p>–: Endpunkt wurde nicht berichtet</p> <p>↑↑: Beleg für eine Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM</p> <p>↑: Hinweis auf eine Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM</p> <p>↗: Anhaltspunkt für eine Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM</p> <p>↘: Anhaltspunkt für eine Unterlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM</p> <p>⇔: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; homogenes Ergebnis</p> <p>(⇔): kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; homogenes Ergebnis, Datenlage aber unzureichend</p> <p>BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; LGS: low glucose suspend; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> |
|---|

6 Diskussion

6.1 Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien anhand der dazu vorliegenden Publikationen inklusive der Studienregistereinträge blieben jeweils wesentliche Fragen offen. Auch den Studienberichten, die bei den Herstellern angefragt wurden, ließen sich nicht in jedem Fall alle wesentlichen Angaben entnehmen. Allerdings konnten die meisten Fragen mittels Anfragen bei den Studienautoren bzw. Herstellern geklärt werden. 9 der 15 Studien wurden auf Studienebene als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet. Ohne die Antworten der Studienautoren bzw. Hersteller wäre dies nur bei 3 der 15 Publikationen der Fall gewesen. Bei 3 Studien blieb trotz der Antworten der Hersteller unklar, ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte. Bei 2 weiteren Studien konnte der Publikation nicht entnommen werden, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde bzw. ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte. Bei 1 weiteren Studie erübrigte sich die Bewertung des Verzerrungspotenzials, da die Ergebnisse nicht verwertbar waren (siehe Abschnitt 5.2.1.2). Dies waren die einzigen 3 Studien, zu denen offene Fragen nicht beantwortet wurden.

Alle Studien wurden in einem unverblindeten Studiendesign durchgeführt. Während dies auf Studienebene nicht automatisch zu einer Abstufung des Verzerrungspotenzials führte, wurde die fehlende Verblindung der Patienten und Behandelnden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene mitberücksichtigt. Bei subjektiven Endpunkten (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) führte die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen bei allen Studien zu einem hohen Verzerrungspotenzial, während dieser Punkt bei objektiven bzw. messsicheren Endpunkten (z. B. HbA1c-Wert, schwerwiegende Hypoglykämien) als weniger problematisch betrachtet wurde. Hinsichtlich der Ergebnisse zum HbA1c-Wert wurden 6 der 15 Studien als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet. Bei schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien dagegen konnte nur eine Studie bzw. konnten nur 2 Studien als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet werden. Bei den anderen Studien wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch bewertet, die Umsetzung des ITT-Prinzips als nicht adäquat angesehen bzw. die Definition der schweren Hypoglykämien als problematisch eingestuft. Die Definition schwerwiegender Hypoglykämien dagegen wurde als verzerrungsärmer eingestuft.

6.2 Ergebnisse der Nutzenbewertung

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte fanden sich ausschließlich für den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM, jedoch nicht für den Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM sowie den Vergleich rtCGM plus LGS-Funktion plus BGSM versus BGSM.

Beim Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM fanden sich statistisch signifikante Unterschiede ausschließlich hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung schwerer bzw. schwerwiegender Hypoglykämien und des HbA1c-Werts, der Hautreaktionen, die als unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, sowie einzelner Instrumente bzw. Subskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Ergebnisse zur gemeinsamen Betrachtung schwerer bzw. schwerwiegender Hypoglykämien und des HbA1c-Werts

Die gemeinsame Betrachtung der Hypoglykämien und des HbA1c-Werts wurde einmal für den Endpunkt schwere Hypoglykämien und zum anderen für den Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien vorgenommen. Bei gemeinsamer Betrachtung der schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts erwies sich das Subgruppenmerkmal Alter als Effektivitätsmodifikator. Bei gemeinsamer Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts ergab sich für die Subgruppe der Erwachsenen (> 18 Jahre) ein Beleg für einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM, während sich für die Subgruppe der Kinder ein Hinweis auf einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ergab. Diese Bewertung beruhte darauf, dass in der Gruppe mit rtCGM zu Studienende jeweils ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine gute Blutzuckereinstellung (HbA1c-Wert < 7 %) aufwies und sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Gruppe mit rtCGM ergab. Der Anhaltspunkt beruhte auf dem Ergebnis der einzigen niedrig verzerrten Studie (Kordonouri 2010). Zwar schloss diese Studie ausschließlich Kinder ein, jedoch ergab die Analyse aller (hoch und niedrig verzerrten) Studien keinen Hinweis darauf, dass das Alter ein Effektivitätsmodifikator ist. Daher wurde das Ergebnis von Kordonouri 2010 als gültig für alle Alterssubgruppen betrachtet.

Im Unterschied dazu ergab sich bei gemeinsamer Betrachtung der schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts für die Subgruppe der Erwachsenen (> 18 Jahre) ein Hinweis auf einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM, während sich für die Subgruppe der Kinder ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ergab. Dieser Unterschied in der Bewertung beruhte darauf, dass hinsichtlich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Effekt gefunden wurde und zudem die Datenlage als unzureichend eingeschätzt wurde. Die Datenlage wurde als unzureichend eingeschätzt, da zum einen das 95 %-Konfidenzintervall sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist und zum anderen von einem relevanten Teil der Patienten keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen.

In der Studie Tamborlane 2008 wurden die Patienten nach 3 Altersgruppen stratifiziert randomisiert: Kinder (8 bis 14 Jahre), Jugendliche und junge Erwachsene (15 bis 24 Jahre) sowie Erwachsene (> 24 Jahre). Somit ermöglicht diese Studie eine unmittelbare Beurteilung, inwieweit das Alter den Effekt der rtCGM modifiziert. Tamborlane 2008 berichtete sowohl für Kinder als auch für Erwachsene einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb von 7 % zugunsten der Gruppe

mit rtCGM bei einem ähnlich häufigen Auftreten schwerer Hypoglykämien in beiden Gruppen. Prinzipiell stimmt das Ergebnis des vorliegenden Berichts somit mit dem Ergebnis von Tamborlane 2008 überein: Die Verwendung der rtCGM ist hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung schwerer Hypoglykämien und des HbA1c-Werts mit einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der alleinigen Verwendung der BGSM verbunden. Für die dritte Alterssubgruppe der 15 bis 24-Jährigen hingegen berichtete Tamborlane 2008 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Die weiteren Interaktionstests ergaben keinen Hinweis darauf, dass die Subgruppenmerkmale Art der Insulinbehandlung, Intensität der rtCGM-Nutzung, Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und HbA1c-Ausgangswert Effektmodifikatoren sind. Hinsichtlich der Art der Insulinbehandlung ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die betrachteten Subgruppen nicht klar in den verschiedenen Arten der Insulinbehandlung (z. B. intensivierete Insulintherapie mit Selbstinjektion [ICT], intensivierete Insulintherapie mit Insulinpumpe [CSII]) unterscheiden, sondern lediglich bezüglich des Anteils der Insulinpumpennutzer: Bei der Untersuchung des Effekts der Art der Insulinbehandlung wurde eine Subgruppe von Patienten mit einem Anteil von mindestens 80 % Insulinpumpennutzern einer Subgruppe gegenübergestellt, in der 53 % bis 68 % der Patienten eine Insulinpumpe verwendeten (mit Ausnahme der Studie Secher 2013 mit 18 % Insulinpumpennutzern). Somit konnte die Frage, ob die Art der Insulinbehandlung den Effekt der rtCGM modifiziert, nicht abschließend geklärt werden. Möglicherweise wird diese Frage in der Zukunft mithilfe der Ergebnisse von 2 Studien zum Effekt der rtCGM bei Patienten mit ICT besser beantwortet werden können [39,52].

Hinsichtlich des Effekts der geplanten Intensität der rtCGM-Nutzung stimmt das Ergebnis der Subgruppenanalyse der Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM mit dem Ergebnis des Vergleichs von Varianten der rtCGM überein: In beiden Fällen wurde diesbezüglich kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden. Bei der Subgruppenanalyse wurde eine Subgruppe von Patienten, welche die rtCGM durchgehend verwenden sollten (Tragedauer 100 %), einer Subgruppe gegenübergestellt, in der die Patienten die rtCGM zwischen 67 % und 86 % (und in einem Fall nur ca. 15 %) der Zeit verwenden sollten. Beim Vergleich von Varianten der rtCGM wurde in 2 verschiedenen Studien kein Unterschied zwischen einer durchgehenden rtCGM (Tragedauer 100 %) und einer intermittierenden rtCGM (Tragedauer 50 % bzw. 67 %) gefunden. Dieses Ergebnis relativiert die vielfach geäußerte Behauptung, die rtCGM sei nur dann wirksam, wenn sie mindestens 70 % der Zeit verwendet werde [75,80]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Datenlage hinsichtlich des Vergleichs von Varianten der rtCGM aus den folgenden Gründen als unsicher betrachtet werden muss: Erstens zeigen die Ergebnisse der beiden Studien jeweils kein klares Ergebnis und zweitens konnten sie nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Bei Petrovski 2011 wurden zum Effekt hinsichtlich schwerer Hypoglykämien unzureichende Angaben gemacht und das Ergebnis von Riveline 2012 beruhte auf einer Auswertung, die als nicht zuverlässig eingeschätzt werden kann. Hier war bei der Adjustierung nach den Werten

zu Studienbeginn deshalb kein Effekt erkennbar, weil sich in beiden Gruppen das Auftreten schwerer Hypoglykämien im Studienverlauf im Vergleich zum Zeitraum vor Randomisierung nicht änderte und somit der Unterschied zwischen den Gruppen genau so bereits zu Studienbeginn bestand.

Zum potenziellen Effektmodifikator Begleitmaßnahmen (z. B. strukturierte Therapieprogramme, Schulungen) war keine Subgruppenanalyse möglich, da die meisten eingeschlossenen Studien dazu keine ausreichenden Angaben machten. Auf diesen Informationsmangel haben bereits Hoeks et al. 2009 in einer systematischen Übersicht hingewiesen [109]. Insbesondere blieb unklar, nach welchen rtCGM-Daten sich die Patienten richten sollten – den absoluten Glukosewerten, den Trendanzeigen oder den Alarmen – und wie genau sie ihre Therapie entsprechend anpassen sollten (z. B. welche Algorithmen verwendet werden sollten). Detaillierte Algorithmen wurden lediglich für die Studien Beck 2009, Tamborlane 2008 und Mauras 2012 publiziert. Diese enthalten neben Hinweisen zur direkten Reaktion auf die rtCGM-Anzeigen auch Hinweise zur nachträglichen Interpretation von rtCGM-Daten, die über einen längeren Zeitraum (z. B. 2 bis 3 Tage) gespeichert wurden. Somit blieb unklar, ob Schulungen zur Verwendung der rtCGM den Effekt der rtCGM modifizieren.

Zu den Subgruppenmerkmalen Geschlecht, Vorliegen einer Schwangerschaft und Typ der Diabeteserkrankung waren keine Subgruppenanalysen möglich, da sich die Studien entweder diesbezüglich nicht unterschieden bzw. keine Subgruppenergebnisse präsentierten oder eine einzige Studie sich bezüglich mehrerer Subgruppenmerkmale gleichzeitig von den anderen unterschied. Fast alle Studien schlossen ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ein und spezielle Patientengruppen wurden nur in jeweils einer Studie mit schwangeren Diabetikerinnen bzw. Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung untersucht. Die Ergebnisse der einzigen Studie mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]). Unter den laufenden Studien fanden sich keine weiteren, die sich spezifisch mit Typ-2-Diabetikern oder Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung beschäftigten, sodass der Einfluss dieser Faktoren nicht in absehbarer Zukunft weiter untersucht werden kann.

Allerdings wurde eine Studie zu Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung zum Vergleich rtCGM plus LGS-Funktion plus BGSM versus BGSM identifiziert: Ly 2013. Hier verwendeten die Patienten der Interventionsgruppe ein Kombinationsgerät aus rtCGM und Insulinpumpe mit LGS-Funktion, welche die Insulinzufuhr automatisch für maximal 2 Stunden abschaltete, wenn der mit dem rtCGM-Gerät gemessene Glukosewert auf unter 60 mg/dl fiel. Die Autoren dieser Studie berichteten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Gruppe mit rtCGM plus LGS-Funktion sowohl hinsichtlich schwerer als auch hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien bei nahezu unveränderter Blutzuckereinstellung, gemessen über den HbA1c-Wert. Jedoch beruhten diese Ergebnisse auf Auswertungen, die aus den im Ergebnisteil dargelegten Gründen als nicht zuverlässig

eingeschätzt werden können. Dagegen zeigte die Analyse des vorliegenden Berichts weder hinsichtlich schwerer noch hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Dabei traten im Studienverlauf in der Interventionsgruppe schwere Hypoglykämien numerisch häufiger auf als in der Kontrollgruppe: 41 % versus 31 %. Es ist unklar, weshalb bei der Verwendung der rtCGM mit LGS-Funktion bei einem derart hohen Anteil von Patienten schwere Hypoglykämien auftraten. Zwar ließe sich argumentieren, dass die zur Insulinabschaltung verwendete Glukosewertschwelle von 60 mg/dl zu niedrig sei, als dass damit schwere Hypoglykämien zuverlässig verhindern werden könnten. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass der im verwendeten Kombinationsgerät enthaltene Sensor den tatsächlichen Blutzuckerspiegel im hypoglykämischen Bereich (< 70 mg/dl) tendenziell unterschätzt [110]. Wie bei den meisten Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM blieb auch hier unklar, ob und nach welchen rtCGM-Daten sich die Patienten richten sollten. In der Publikation ist lediglich festgehalten, dass alle Patienten eine standardisierte Schulung erhielten, bevor sie mit der Benutzung des Geräts begannen. Möglicherweise verzichteten einige Patienten – entgegen der Bedienungsanleitung – sowohl auf eine BGSM zur Messwertkontrolle als auch auf eine Glukoseaufnahme, weil sie die Messgenauigkeit und / oder die Wirksamkeit der Insulinabschaltung überschätzten [111].

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich mithilfe der rtCGM schwere Hypoglykämien, insbesondere nächtliche, verhindern lassen [12]. Jedoch ist festzuhalten, dass den Studien zu nächtlichen Hypoglykämien keine verwertbaren Ergebnisse entnommen werden konnten, sodass im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden kann. Weiterhin ist festzuhalten, dass in fast allen Studien inklusive der einzigen Studie zum Vergleich rtCGM plus LGS-Funktion plus BGSM versus BGSM auch in der Gruppe mit rtCGM schwere und / oder schwerwiegende Hypoglykämien auftraten. Dafür wurden verschiedene Gründe genannt, die im Folgenden diskutiert werden.

Choudhary 2013 argumentierte, dass Hypoglykämien unter anderem deshalb mithilfe von rtCGM-Geräten nicht gänzlich verhindert werden könnten, weil Patienten rtCGM-Alarme im Schlaf überhörten [112]. Tatsächlich wurde in einer Publikation berichtet, dass Patienten nicht durch alle rtCGM-Alarme aufgeweckt wurden [113]. Jedoch wachten die Patienten in all den Fällen auf, in denen mithilfe einer Blutzuckermessung (durch den Patienten oder einen Angehörigen) bestätigt wurde, dass der Blutzuckerspiegel im hypoglykämischen Bereich lag. In einer Beobachtungsstudie wurde argumentiert, dass Hypoglykämien deshalb trotz Verwendung eines rtCGM-Geräts mit Alarmfunktion auftraten, weil der Glukosesensor des rtCGM-Geräts den Blutzuckerspiegel im hypoglykämischen Bereich überschätzt habe [114]. Die Beschreibung in dieser Studie lässt allerdings vermuten, dass es sich dabei um symptomatische Hypoglykämien handelte, die nicht gleichzeitig als schwer eingestuft wurden. In anderen Publikationen wurde berichtet, dass die Patienten die rtCGM-Geräte im Zeitraum des Auftretens schwerer Hypoglykämien nicht genutzt [77] oder nicht adäquat verwendet hätten [77,80]. So hätten einige Patienten auf Alarme nicht reagiert bzw. ihre

Therapie allein anhand der rtCGM-Daten geändert, ohne die rtCGM-Anzeige mit einer BGSM zu verifizieren. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang ein weiteres Ergebnis der oben zitierten Beobachtungsstudie: In einem Zeitraum von 3 Tagen traten pro Patient durchschnittlich 9 Hypoglykämiealarme auf (Alarmschwelle: 80 mg/dl). Berücksichtigt man, dass wegen der Ungenauigkeit des Glukosesensors die Falschalarmrate bei der verwendeten Alarmschwelle (80 mg/dl) ca. 64 % beträgt [115], ist es verständlich, dass einige Patienten nicht alle Hypoglykämiealarme mit einer BGSM verifizierten.

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Unerwünschte Ereignisse wurden in den meisten Publikationen unzureichend berichtet und ließen sich am ehesten den Studienberichten entnehmen. Betrachtet wurden im vorliegenden Bericht insbesondere Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien, zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen, zu unerwünschten Ereignissen (UEs), die zu einem Therapieabbruch führten, sowie zu Hautreaktionen, die als unerwünschtes Ereignis berichtet wurden.

Verwertbare Ergebnisse zu SUEs ließen sich nur 5 der 13 Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM entnehmen und hier ausschließlich den Studienberichten oder den Ergebnisberichten der Studienregistereinträge. Im Studienbericht zu einer weiteren Studie wurde zwar die Anzahl und die Art der SUEs berichtet, nicht aber die Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE pro Behandlungsgruppe. Da somit von einem relevanten Teil der Patienten Daten fehlten, wurde beim Vergleich der rtCGM plus BGSM mit der BGSM die Datenlage hinsichtlich der SUEs als unzureichend eingeschätzt. In den 5 Studien mit verwertbaren Ergebnissen zu SUEs sowie im Studienbericht mit Angaben zur Anzahl und Art der SUEs waren als SUEs überwiegend schwerwiegende Hypoglykämien und schwerwiegende diabetische Ketoazidosen angegeben. Als weitere SUEs wurden in diesen Studien hauptsächlich Krankenhausaufenthalte aufgrund geplanter Operationen angegeben, bei denen die Wahrscheinlichkeit gering ist, dass sie auf die rtCGM zurückzuführen sind (z. B. Appendektomie, Mastektomie, Osteosynthese nach Fraktur). Die Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien wurden bereits im vorangegangenen Abschnitt diskutiert. Verwertbare Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen ließen sich zwar nur 7 der 13 Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM entnehmen. Jedoch wird aufgrund unterstützender Angaben für einen Teil der fehlenden Patienten – und damit aufgrund vorhandener Angaben zu insgesamt etwa 80 % der Patienten – die Einschätzung getroffen, dass auch bei Vorliegen aller Daten das Ergebnis qualitativ nicht anders ausgefallen wäre. Weiterhin überdeckt das 95 %-Konfidenzintervall für das Odds Ratio nicht sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Daher wurde die Datenlage hinsichtlich schwerwiegender diabetischer Ketoazidosen zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM als hinreichend eingeschätzt. In keiner Studie wurden die unerwünschten Ereignisse (UEs) berichtet, die zu einem Therapieabbruch führten. Verwertbare Ergebnisse zu Hautreaktionen, die als unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, ließen sich nur 1 Studie und hier ausschließlich dem Studienbericht entnehmen. In dieser Studie war der Unterschied

zwischen den Behandlungsoptionen statistisch signifikant zuungunsten der Gruppe mit rtCGM. Zwar berichteten 6 weitere Studien Hautreaktionen, jedoch in unzureichender Weise. Unter anderem wurden in Studienberichten a) Hautreaktionen berichtet, ohne eine Definition dafür anzugeben, sodass unklar blieb, ob diese systematisch erfasst wurden, b) nur diejenigen Hautreaktionen berichtet, die als kausal durch ein Gerät verursacht eingestuft wurden und c) zwar die Anzahl der Hautreaktionen berichtet, nicht aber die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hautreaktion pro Behandlungsgruppe.

Insgesamt ist festzustellen, dass unerwünschte Ereignisse in fast allen öffentlich zugänglichen Publikationen unzureichend berichtet wurden und selbst den Studienberichten nicht in jedem Fall in verwertbarer Weise zu entnehmen waren. Jedoch lassen die vorhandenen Daten zu SUEs und UEs nicht erkennen, dass bekannte oder unbekannte unerwünschte Wirkungen der rtCGM systematisch unpubliziert geblieben sind. Wahrscheinlicher ist, dass die Autoren der weiteren Studien nur wenige und eher nicht schwerwiegende Ereignisse beobachteten und daher glaubten, dieses Ergebnis unerwähnt lassen zu können. Grundsätzlich muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass laut CONSORT Angaben zu unerwünschten Ereignissen unverzichtbarer Bestandteil einer RCT-Publikation sind [116]. Sowohl laut CONSORT als auch den ICH-Guidelines wird empfohlen, dass zu unerwünschten Ereignissen nicht nur die Anzahl der Ereignisse im Detail, sondern auch die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis dargestellt wird [97,116].

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In 9 Studien wurden mit 15 Instrumenten 61 Tests durchgeführt (Kinder bzw. Erwachsene und verschiedene Scores: Gesamtscore, Summary Scores und Scores einzelner Subskalen). Bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist es erforderlich, über die statistische Signifikanz hinaus die klinische Relevanz zu bewerten. Lediglich 2 Effekte waren nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant. Bei Kindern ergab sich mit dem PAID-Instrument ein Effekt zuungunsten der Gruppe mit rtCGM, während sich bei Erwachsenen mit der Trait-Anxiety-Subskala des STAI ein Effekt zugunsten der Gruppe mit rtCGM ergab. Insgesamt zeigt sich kein einheitliches Bild und auch keine Tendenz in eine Richtung.

Übertragbarkeit

Wie bereits dargelegt, schlossen die relevanten Studien nahezu ausschließlich nicht schwangere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ein. Aus mehreren Studien wurden Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und / oder häufigen schweren Hypoglykämien ausgeschlossen. Es fanden sich keine Studien zu älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (> 65 Jahre) und die Angaben zum mittleren Alter inklusive der Streuungsmaße der Patienten der relevanten Studien legen nahe, dass fast ausschließlich Patienten jünger als 65 Jahre eingeschlossen waren. Es ist daher fraglich, ob die Ergebnisse des vorliegenden Berichts übertragbar sind beispielsweise auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bzw. Gestationsdiabetes, Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und / oder

häufigen schweren Hypoglykämien, Patienten, die älter als 65 Jahre sind, und schwangere Diabetikerinnen.

In mehreren Studien wurden die Patienten in einer Run-in-Phase bezüglich der Bereitwilligkeit geprüft, ein CGM-Gerät zu tragen, und nur Patienten, die diese Phase erfolgreich abschlossen, wurden in die Studie eingeschlossen (Beck 2009, Tamborlane 2008, Mauras 2012 und Rivelino 2012). Die Übertragbarkeit von Studienergebnissen kann durch eine Run-in-Phase eingeschränkt sein [117]. Jedoch scheint die rtCGM aus mehreren Gründen nicht für alle Patienten geeignet: Die rtCGM produziert eine große Menge an Daten, welche die Patienten überfordern können, sie erfordert einen größeren Therapieaufwand (z. B. durch die Einführung des Sensors, durch zusätzliche BGSMs zur Kalibrierung des rtCGM-Geräts bzw. zur Verifizierung von Alarmen) und zudem können Hautreaktionen auftreten. Daher erscheint es sinnvoll, die rtCGM vor einer endgültigen Entscheidung, ob diese für einen bestimmten Patienten geeignet ist, von diesem testen zu lassen. Somit erscheint die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit einer Run-in-Phase nicht eingeschränkt.

6.3 Vergleich mit den Ergebnissen anderer systematischer Übersichten zur rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 14 relevante systematische Übersichten identifiziert [101,109,118-129]. In allen 14 systematischen Übersichten wurde der Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM untersucht. Der Vergleich von Varianten der rtCGM wurde nur in den 2 systematischen Übersichten mitbetrachtet, die sich auf schwangere Diabetikerinnen beschränkten. Dagegen wurden in keiner dieser Arbeiten Ergebnisse zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM berichtet. Der Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM dagegen konnte deshalb in keiner systematischen Übersicht untersucht werden, da die einzige Studie, die mittlerweile dazu vorliegt (Ly 2013), nach dem Screening-Zeitraum der systematischen Übersichten publiziert wurde.

Hinsichtlich des Vergleichs rtCGM plus BGSM versus BGSM kamen die meisten Übersichtsarbeiten, wie der vorliegende Bericht, zu dem Ergebnis, dass die rtCGM zu einer verbesserten Blutzuckereinstellung (gemessen über den HbA1c-Wert) führt. Lediglich die Analyse des kanadischen Medical Advisory Secretariat (MAS) von 2011 und Gandhi 2011 kamen zu dem Schluss, dass hinsichtlich des HbA1c-Werts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit rtCGM und der Kontrollgruppe bestehe [119,122]. Allerdings basierten die Schlussfolgerungen des MAS auf lediglich 2 der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen 10 Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM, während Gandhi 2011 neben Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM auch Studien zum Vergleich der retrospektiven CGM mit der BGSM in die Analyse einschloss.

Anders als im vorliegenden Bericht wurde hinsichtlich schwerer Hypoglykämien kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Das MAS stellte hinsichtlich schwerer Hypoglykämien sogar einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der rtCGM fest [122]. Hier sind folgende Punkte zu berücksichtigen, bezüglich derer sich der vorliegende

Bericht von den anderen systematischen Übersichten unterscheidet: Erstens beruhen die Ergebnisaussagen im vorliegenden Bericht im Wesentlichen auf den Studien, deren Ergebnisse als niedrigverzerrt eingestuft wurden. Hinsichtlich schwerer Hypoglykämien konnte nur eine einzige Studie, Kordonouri 2010, mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet werden. Diese Studie war in 6 der 11 systematischen Übersichten nicht eingeschlossen [109,118,119,122,124,128]¹¹. Zweitens basiert die Schlussfolgerung, nach der der Effekt von Kordonouri 2010 statistisch signifikant ist, auf einer anderen Berechnungsmethode als derjenigen des in der Meta-Analyse dargestellten Effekts. So war zwar der Effekt dieser Studie unter Verwendung der asymptotischen Methode in der Meta-Analyse des vorliegenden Berichts nicht statistisch signifikant (Odds Ratio: 0,11; 95 %-KI [0,01; 2,04]), in Übereinstimmung mit den Meta-Analysen der 5 systematischen Übersichten, die Kordonouri 2010 einschlossen. Dagegen zeigte sich bei Verwendung eines unbedingten exakten Tests zur Berechnung des p-Werts – regelhafte Methodik des Instituts – in Übereinstimmung mit dem Ergebnis, welches in Kordonouri 2010 berichtet wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe mit rtCGM ($p = 0,046$).

Beide systematischen Übersichten zum Vergleich von Varianten der rtCGM bei schwangeren Diabetikerinnen identifizierten dazu eine einzige Studie: Petrovski 2011. In dieser Studie wurde die rtCGM, die während der gesamten Studiendauer durchgängig verwendet werden sollte, mit einer rtCGM verglichen, welche intermittierend verwendet werden sollte. Beide systematischen Übersichten kamen in Übereinstimmung mit dem vorliegenden Bericht zu dem Schluss, dass hinsichtlich keines der betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit konstanter rtCGM-Nutzung und der Gruppe mit intermittierender rtCGM-Nutzung bestehe.

6.4 Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus

Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts stimmen im Wesentlichen mit den Empfehlungen der American Diabetes Association [7] und der amerikanischen Endocrine Society [130] zum Einsatz der rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus überein. Beide Fachgesellschaften erklären, dass mit der rtCGM der HbA1c-Wert gesenkt beziehungsweise auf einem niedrigen Level ($< 7\%$) gehalten werden könne – dies sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1, unabhängig von der Art der intensivierten Insulinbehandlung.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) dagegen erklärt im Addendum der S3-Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes einschränkend, dass die rtCGM im Rahmen einer Insulinpumpentherapie zu einer HbA1c-Senkung beitragen könne [131]. Diese Aussage basiert vor allem auf dem Ergebnis des Cochrane-Reviews Langendam 2012, dessen Autoren

¹¹ Die Angaben zum Screeningzeitraum dieser 6 systematischen Übersichten zeigen, dass Kordonouri 2010 erst nach dem Screeningzeitraum publiziert wurde, beziehungsweise lassen vermuten, dass Kordonouri 2010 noch nicht in den durchsuchten Datenbanken eingetragen war.

nicht nur Studien zum Vergleich rtCGM (plus BGSM) versus BGSM, sondern auch zum Vergleich rtCGM plus CSII versus BGSM plus ICT einschlossen. Bei beiden Vergleichen wurde hinsichtlich der HbA1c-Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der Gruppe mit rtCGM gefunden. Nach dem Kriterium der DDG, HbA1c-Mittelwertdifferenzen größer als 0,4 % als klinisch relevant einzuschätzen [5], ist nur die HbA1c-Mittelwertdifferenz für den Vergleich rtCGM plus CSII versus BGSM plus ICT klinisch relevant. Dieses Ergebnis lässt jedoch nicht den Schluss zu, dass die rtCGM nur bei Patienten wirksam ist, die gleichzeitig eine Insulinpumpe verwenden. Vielmehr erscheint es plausibel, dass der größere Unterschied zwischen den Gruppen beim Vergleich rtCGM plus CSII versus BGSM plus ICT nicht nur auf die unterschiedliche Blutzuckermessmethode (sprich: die rtCGM), sondern auch auf die unterschiedliche Art der Insulinbehandlung zurückzuführen ist. Genau aus diesem Grund – weil sich die Gruppen nicht nur hinsichtlich der Blutzuckermessmethode unterscheiden – ist dieser Vergleich nicht geeignet, den Nutzen der rtCGM zu untersuchen, und wurde daher im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt.

6.5 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zum Beratungsverfahren der rtCGM im G-BA, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan D12-01 [99]). Auf diese wird – mit Ausnahme des Arguments, dass die Weiterentwicklung der Real-Time-CGM-Geräte berücksichtigt werden sollte (siehe Abschnitt 6.5.5) – nicht erneut eingegangen.

Die 9 Stellungnahmen werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.5.1 bis 6.5.5 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.5.1 Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden weitere 9 Studien genannt, die nach Auffassung der Stellungnehmenden in den Bericht eingeschlossen werden sollten. Nach eingehender Prüfung aller Publikationen wurde die systematische Übersicht Poolsup 2013 [125] eingeschlossen, die bereits im Rahmen der Nachrecherche gefunden wurde. Die systematische Übersicht Pickup 2011 [124] war bereits im Vorbericht berücksichtigt worden.

Die übrigen 7 der von den Stellungnehmenden zum Vorbericht genannten 9 Arbeiten konnten nicht eingeschlossen werden. Die Publikationen und die jeweiligen Ausschlussgründe sind in Tabelle 74 aufgelistet.

Tabelle 74: Studien mit Einschlussforderung (alphabetisch sortiert)

| Studie | Kommentar | Nicht erfülltes Einschlusskriterium |
|----------------------|------------------|-------------------------------------|
| Beck 2009 [132] | Kein RCT | E5 |
| Benassi 2013 [133] | Kein RCT | E5 |
| Bergental 2013 [134] | Behandlungsdauer | E7 |
| Choudhary 2013 [135] | Kein RCT | E5 |
| Deiss 2006 [136] | Behandlungsdauer | E7 |
| Jenkins 2011 [137] | Behandlungsdauer | E7 |
| O'Connell 2009 [138] | Behandlungsdauer | E7 |

6.5.2 Verzerrungspotenzial

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Validität der verwendeten Instrumente

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass als problematisch angesehen würde, wenn aus einem fehlenden Vermerk auf eine Validierung eines Lebensqualitätsinstruments in der Landessprache oder in einer Altersgruppe in einer Publikation geschlossen würde, dass diese nicht stattgefunden habe. Weiterhin wurde angemerkt, dass das hierauf sich gründende Verzerrungspotenzial dann gering sei, wenn Interventions- und Kontrollgruppe mit den gleichen Lebensqualitätsinstrumenten befragt wurden.

Das Institut stimmt den Stellungnehmenden zu, dass aus einer fehlenden Angabe zu einem Kriterium nicht geschlossen werden kann, dass ein Kriterium nicht erfüllt sei. Übereinstimmend damit wurde im Vorbericht bei fehlenden Angaben zur Validität der Lebensqualitätsinstrumente in Fußnoten angemerkt, welche Aspekte unklar blieben.

Hinsichtlich der zweiten Anmerkung der Stellungnehmenden ist es richtig, dass das Verzerrungspotenzial nicht dadurch erhöht wird, dass ein nicht valides Lebensqualitätsinstrument verwendet wird. Hierzu ist festzuhalten, dass bei keiner Studie Unklarheiten hinsichtlich der Validierung dazu führten, dass das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wurde.

Allerdings ist bei fehlender bzw. unklarer Validierung fraglich, ob bzw. inwieweit ein Instrument tatsächlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. den zu untersuchenden Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität misst. Dieser Aspekt wäre bei der Bewertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt worden. Zum Beispiel wären bei erheblichen Zweifeln an der Validität eines Instruments die Ergebnisse desselben nicht dargestellt worden.

Aufgrund dieser Anmerkung wurden die entsprechenden Fußnoten aus der Tabelle zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität entfernt und im Text zur Beschreibung des Verzerrungspotenzials wurde der Satz „Bei Battelino 2011, Battelino 2012 und Raccach 2009 war zudem unklar, ob die Fragebögen für alle Sprachen, alle Altersgruppen bzw. in der verwendeten Version vollständig validiert waren.“ gelöscht. Stattdessen wurden die Angaben zur Validierung zu Beginn des Abschnitts 5.3.1.6 dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Umsetzung des ITT-Prinzips

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass das Verzerrungspotenzial einer Studie nicht bereits allein dadurch erhöht sei, dass Studienabbrecher auftraten bzw. unklar sei, wie viele Studienabbrecher es gegeben habe – zumindest solange diese nicht einen gewissen Anteil übersteigen bzw. sich diese nicht ungleich auf die RCT-Arme verteilen würden.

Das Institut stimmt den Stellungnehmenden zu, dass das Verzerrungspotenzial einer Studie nicht bereits allein dadurch erhöht ist, dass Studienabbrecher auftraten, solange diese nicht einen gewissen Anteil übersteigen bzw. sich diese nicht ungleich auf die RCT-Arme verteilen. Übereinstimmend damit wurde im Vorbericht das Verzerrungspotenzial bezüglich der Umsetzung des ITT-Prinzips der Studien Battelino 2012, JDRF 2010 und Hirsch 2008 als niedrig eingestuft. Nur das Verzerrungspotenzial der Studien Battelino 2011 und Raccach 2009 wurde diesbezüglich als hoch eingestuft, da sich die Anteile der Studienabbrecher zwischen den Gruppen deutlich unterschieden.

Ist unklar, wie viele Studienabbrecher auftraten bzw. wie viele Werte fehlen, erhöht sich das Verzerrungspotenzial einer Studie hinsichtlich der Umsetzung des ITT-Prinzips in der Regel. Dies war bei den Studien Kordonouri 2010 und Riveline 2012 der Fall (siehe Fußnoten in Tabelle 45). Bei beiden Studien war jedoch nicht dieser Aspekt der entscheidende Grund, weshalb das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wurde, sondern weil die Patienten und behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

Definition der schweren Hypoglykämien

In einer Stellungnahme wurde die Auffassung vertreten, dass auch solche Hypoglykämien als schwer einzustufen sind, die zwar keine intravenöse Glukosegabe oder Glukagoninjektion erfordern, aber andere Hilfestellungen durch Dritte, z. B. in Form schnell wirksamer Kohlenhydrate, wenn der Diabetiker dazu nicht mehr selbst in der Lage ist. Zudem würden solche Hypoglykämien keine Verzerrung der Ergebnisse zum Auftreten schwerer Hypoglykämien bewirken.

Das Institut stimmt dem Stellungnehmenden zu, dass Hypoglykämien als schwer einzustufen sind, bei denen der Diabetiker sich nicht selbst helfen kann und er daher auf die Hilfe Dritter angewiesen ist. Die Frage ist allerdings, wie solche Hypoglykämien erfasst werden müssen,

spricht: welche Angaben zu einem Ereignis vorliegen müssen, damit es klar als eine schwere Hypoglykämie eingestuft werden kann. Der Stellungnehmende selbst erklärt in seiner Stellungnahme, dass es den Diabetikern schwerfällt, allein anhand von Symptomen und Körpergefühl festzustellen, ob sie eine Hypoglykämie haben oder nicht. Es erscheint plausibel, dass daher auch Dritte nur selten allein anhand von Symptomen zweifelsfrei feststellen können, ob ein Diabetiker eine Hypoglykämie hat oder nicht. Wenn aufgrund unspezifischer Symptome Diabetiker von Dritten schnell wirksame Kohlenhydrate erhalten, ist somit fraglich, ob es sich bei diesen Ereignissen um schwere Hypoglykämien gehandelt hat. Weniger fraglich ist dies bei Hypoglykämien, die eine intravenöse Glukosegabe oder eine Glukagoninjektion zur Folge hatten, sowie bei Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen.

Da alle Studien offen durchgeführt wurden, können durch Hypoglykämien, die allein nach subjektiven Kriterien als Fremdhilfe erforderlich und somit als schwer eingeschätzt werden, die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien verzerrt sein.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

6.5.3 Ergebnisse

Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

HbA1c-Auswertung

Ein Stellungnehmender stellte infrage, ob eine Responderanalyse eine sinnvolle Bewertung der klinischen Relevanz ermöglicht, da die Dichotomisierung mit einer geringeren Power und einem Informationsverlust verbunden ist.

Es ist richtig, dass durch die Dichotomisierung ein gewisser Informationsverlust in Kauf genommen werden muss und sich die statistische Power verringert. Immerhin war die statistische Power im vorliegenden Fall ausreichend, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den RCT-Armen zeigen zu können. Der Vorteil von Responderanalysen ist die Möglichkeit, die klinische Relevanz von Effekten einzuschätzen. Während unklar ist, welcher Unterschied bei HbA1c-Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen (nicht zu verwechseln mit intraindividuellen Veränderungen im Verlauf) als bedeutsam einzustufen ist, erlauben entsprechend gewählte Responsekriterien die individuelle Berücksichtigung von Informationen zur klinischen Relevanz.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

Mehrere Stellungnehmende stellten infrage, ob der für die Responderanalyse gewählte HbA1c-Trennwert von 7 % geeignet sei, und erklärten, dass es interessant wäre zu wissen, wie das Ergebnis der Auswertung bei dem HbA1c-Trennwert von 7,5 % ausgesehen hätte.

Dieser Punkt wurde in der Erörterung ausführlich diskutiert. Die Stellungnehmenden erläuterten dazu, dass die in Leitlinien empfohlenen HbA1c-Trennwerte insbesondere für

Kinder und Jugendliche, aber auch für Erwachsene über 7 % liegen. Nach der Aussage eines Stellungnehmenden in der Erörterung basieren die Empfehlungen der Leitlinien auf der Erkenntnis, dass Kinder und Jugendliche einen HbA1c-Wert unter 7 % nur selten erreichen. Die Eignung des HbA1c-Trennwerts von 7 % könnte tatsächlich dann infrage gestellt werden, wenn bei dem gewählten Trennwert ein Bodeneffekt vorliegen würde und allein deshalb kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar wäre. Die Analysen des Vorberichts zeigen jedoch, dass die Anteile an Respondern bei den Studien ohne nennenswerte Unterschiede fast durchweg im zweistelligen Prozentbereich liegen (siehe Tabelle 29). Zudem ist in der Leitlinie der DDG zu Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen nicht nur ein HbA1c-Zielwert von kleiner als 7,5 % angegeben, sondern auch festgehalten, dass jedes Kind und jeder Jugendliche mit Diabetes den ihm möglichen, niedrigsten, normnahen HbA1c-Wert dauerhaft erreichen sollte [139]. Ein HbA1c-Wert von 7,0 % wird somit auch von der DDG als besser eingestuft als ein HbA1c-Wert von 7,5 %. Schließlich zeigt die Tatsache, dass in den meisten Studien, die eine Responderanalyse berichteten, der HbA1c-Trennwert von 7 % verwendet wurde, dass es keinen allgemeinen Konsens für den HbA1c-Zielwert von 7,5 % gibt.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

Mehrere Stellungnehmende bedauerten, dass der Vorbericht nur eine Darstellung der Mittelwertdifferenzen beinhaltet, jedoch eine Auswertung der HbA1c-Absenkung insgesamt fehlt.

Die Stellungnehmenden verwiesen in der Erörterung auf verschiedene Abbildungen. Das Institut geht davon aus, dass die Stellungnehmenden Abb. 1 der JDRF-Studie Tamborlane 2008 [47] sowie Abb. 2 aus Liebl 2013 [140] meinten.

Abb. 1 aus Tamborlane 2008 visualisiert zwar Vorher-nachher-Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch ist daraus nicht ablesbar, ob ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt oder nicht.

In Abb. 2 aus Liebl 2013 dagegen sind die Vorher-nachher-Unterschiede innerhalb der rtCGM-Gruppe dargestellt. Sie erlaubt daher keine Aussage darüber, ob ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt oder nicht.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

Hypoglykämien

Mehrere Stellungnehmende fragten, weshalb zusätzlich zu den schweren auch schwerwiegende Hypoglykämien – schwere Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) erfüllen – betrachtet wurden. Zudem sei der Begriff SUE nicht definiert worden.

Schwerwiegende Hypoglykämien wurden im Vorbericht zusätzlich zu den schweren Hypoglykämien betrachtet, da diese in mehreren Studien zusätzlich berichtet wurden (z. B. schwere Hypoglykämien mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma).

Die Definition des Begriffs SUE wurde in Abschnitt 5.3.1.3.2 eingefügt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass sie mit der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht einverstanden sind. Keines der vorgebrachten Argumente wird jedoch aus Sicht des Instituts als valide betrachtet, sodass sich diesbezüglich kein inhaltlicher Änderungsbedarf am Bericht ergibt.

Die vorgebrachten Argumente sind in den nachfolgenden Abschnitten nach Themen geordnet dargestellt.

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass nicht erkennbar sei, dass in der Abbildung der Effekte der PCS-Skala des SF-12 bzw. SF-36 keine gleichgerichteten Effekte vorlägen und warum die Heterogenität bei der MCS-Skala geringer sei als bei der PCS. Sie schlossen mit der Vermutung, dass eine Aggregation der beiden Studien mit PCS wahrscheinlich einen signifikanten Overall-Effekt zeigen würde, der einer moderaten oder sogar großen Effektstärke entsprechen würde.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der PCS zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,079$), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war, während hinsichtlich der MCS keine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,362$) vorlag. Hinsichtlich der Heterogenität ist weiter festzuhalten, dass in der Abbildung zur MCS (Mental Component Summary; Abbildung 13) die 95 %-Konfidenzintervalle die Effektschätzer der jeweils anderen Studie mit einschließen, während dies in der Abbildung zur PCS (Abbildung 12) nicht der Fall ist (zur besseren Vergleichbarkeit wurde die Skalierung in der Abbildung der MCS-Skala an diejenige in der Abbildung der PCS-Skala angepasst).

Das Institut stimmt den Stellungnehmenden zu, dass in der Abbildung der Effekte der PCS (Physical Component Summary) des SF-12 bzw. SF-36 optisch gleichgerichtete Effekte vorliegen, da die Effektschätzer beider Studien zugunsten der Behandlung mit rtCGM ausfielen. Dennoch liegen hier keine gleichgerichteten Effekte vor, da nicht beide Studien statistisch signifikante Ergebnisse aufwiesen [104, S.38]: Einer der beiden Effekte war statistisch signifikant, während der andere die statistische Signifikanz knapp verfehlte.

Zudem ist es bei einem Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erforderlich, über die statistische Signifikanz hinaus die klinische Relevanz zu bewerten. In der Studie ohne statistisch signifikanten Effekt liegt zwar der Effektschätzer über der Grenze für klinische Relevanz [104, S.134], nicht aber das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall. Daher wurde in der gemeinsamen Betrachtung der Effekte beider Studien nicht der Nachweis

erbracht, dass hinsichtlich der Ergebnisse der PCS ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt. Diese Erklärung wurde im Ergebnisteil eingefügt (siehe Seite 142).

Mehrere Stellungnehmende machten Aussagen zu Effekten hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Aussage war, dass die Studie von Kordonouri in 10 von 11 Subskalen des KIDSCREEN-27 bzw. DIABKIDS-CGM-37 zum Studienende einen Vorteil des CGM-Arms gegenüber dem BGSM-Arm zeige, der sogar in der Skala „Social exclusion“ signifikant sei. Eine weitere Aussage war, dass die Studie von Markowitz signifikant geringere Angst-Scores bei Erwachsenen in der State- und Trait-Version des State-Trait-Angst-Inventars zeige.

Das Institut kann die Aussage der Stellungnehmenden bezüglich der Ergebnisse von Kordonouri 2010 nicht nachvollziehen. Für keine einzige der Subskalen des KIDSCREEN-27 und des DIABKIDS-CGM-37 wurden statistisch signifikante Unterschiede festgestellt. Für die Ergebnisse der Skala „Social exclusion“ betrug der p-Wert 0,058. Zudem wäre ein Vorteil der rtCGM gegenüber der BGSM bezüglich der untersuchten Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erst gezeigt, wenn Effekte aufgetreten wären, die sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant sind.

Bezüglich der Ergebnisse von Markowitz 2012 ist es richtig, dass sich für die Trait-Anxiety-Skala des State-Trait-Anxiety-Instruments ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte, der zudem als klinisch relevant eingestuft wurde. Dagegen zeigte sich mit der State-Anxiety-Skala des State-Trait-Anxiety-Instruments weder ein statistisch signifikanter noch klinisch relevanter Unterschied.

Mehrere Stellungnehmende erklärten, auch wenn nur Einzelskalen signifikante Effekte zeigten und diese bei Aggregation wieder verschwänden, zeige sich doch ein Muster, nach dem die Ergebnisse bezüglich der generischen Lebensqualität zusammengefasst eher zugunsten der rtCGM ausfielen.

Wie bereits erwähnt, ist es bei Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erforderlich, über die statistische Signifikanz hinaus die klinische Relevanz zu bewerten. Es ergaben sich jedoch nur 2 Effekte, die nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant waren. Der eine Effekt fiel zugunsten, der andere zuungunsten der rtCGM aus. Bei Berücksichtigung der klinischen Relevanz ist daher kein einheitliches Bild erkennbar.

Mehrere Stellungnehmende schlugen vor, Subgruppenanalysen nach der Lebensqualität zu Studienbeginn durchzuführen.

Eine Auswertung unter Berücksichtigung der Lebensqualität zu Studienbeginn war im Berichtsplan nicht explizit vorgesehen. Der Vorschlag der Stellungnehmenden erscheint angesichts des denkbaren Deckeneffekts bei Patienten mit initial (fast) normaler Lebens-

qualität grundsätzlich sinnvoll, jedoch erlauben retrospektive Subgruppenauswertungen keine hohe Aussagesicherheit. Ferner enthielten die Publikationen bzw. Studienberichte keine Daten dazu. Als weiteres Problem würden solche Subgruppenauswertungen keine für die Gesamtheit der Patienten gültigen Nutzensaussagen ermöglichen.

Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

Berücksichtigung von Studien mit Kombinationsgeräten aus rtCGM und Insulinpumpe mit automatisierten Funktionen (z. B. LGS-Funktion)

In mehreren Stellungnahmen wurde gefragt, weshalb nur eine einzige der aktuellen Studien mit Kombinationsgeräten aus rtCGM und Insulinpumpe mit automatisierten Funktionen wie zum Beispiel der LGS-Funktion berücksichtigt wurde.

Die Studie Ly 2013 [86] ist die einzige, welche alle Einschlusskriterien erfüllt. Alle anderen Studien, wie zum Beispiel Bergenstal 2013 [134] und Garg 2012 [141], wurden ausgeschlossen, da sie das Kriterium der Mindeststudiendauer (≥ 24 Wochen) nicht erfüllen.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

Mehrere Stellungnehmende brachten zum Ausdruck, dass sie mit der Auswertung der Studie Ly 2013 im Vorbericht nicht einverstanden sind.

Dieser Punkt wurde in der Erörterung ausführlich diskutiert. Die Stellungnehmenden erklärten, dass sie mit der kritischen Würdigung und der detaillierten Analyse übereinstimmen. Gleichzeitig brachten sie zum Ausdruck, dass sie die adjustierte Inzidenzratenauswertung trotz der extremen Umkehr von der nicht adjustierten zur adjustierten Inzidenzratenauswertung (in Anzahl schwerer Hypoglykämien pro 100 Patientenmonate [rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM]: 28,4 versus 11,9 nicht adjustiert gegenüber 9,5 versus 34,2 adjustiert; siehe Anhang F.3) berücksichtigt hätten.

Jedoch brachten die Stellungnehmenden keine validen Argumente dafür vor. Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass verschiedene Studien gezeigt hätten, dass die LGS-Funktion schwere und schwerwiegende Hypoglykämien deutlich reduzieren könne.

Die von den Stellungnehmenden dazu genannten 7 Publikationen erfüllen bis auf Ly 2013 nicht alle Einschlusskriterien für relevante Studien. Daher erscheinen diese Publikationen nicht geeignet, die Behauptung der Stellungnehmenden zu stützen. Bei Kaufman 2002 [142] und Ly 2012 [143] handelt es sich nicht um RCTs, während Bergenstal 2013 [134], Garg 2012 [141] und Garg 2014 [144] das Kriterium der Behandlungsdauer nicht erfüllen. Bei der 6. Publikation handelt es sich um ein Dokument der FDA bezüglich der Zulassung des Minimed 530G Systems [145].

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

Zusätzlich zu betrachtende Endpunkte

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass neben den RCTs mit Schwerpunkt „Einfluss auf HbA1c oder schwere Hypoglykämien“ einige andere Aspekte im Bericht benannt und betrachtet werden sollten, selbst wenn eine ausreichende Studienlage dazu fehle, der Nutzen aber klinisch gut fassbar sei. Keines der vorgebrachten Argumente wird jedoch aus Sicht des Instituts als valide betrachtet, sodass sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Bericht ergibt.

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass evident sei, dass die rtCGM über die Reduktion der Blutzuckermessfrequenz einen „positiven Nutzen“ hinsichtlich der Sicherheit und der Lebensqualität von betroffenen Kindern und ihren Eltern sowie Betreuungspersonen (z. B. Großeltern, Lehrpersonal in Kindergärten und Schulen) habe. Die Kinder würden weniger häufig durch die schmerzhafteste BGSM belastet und die Eltern weniger häufig ein Schlafdefizit bzw. Schlafunterbrechungen erleiden.

Ergebnisse zur BGSM-Häufigkeit wurden nur in 1 Studie mit Kindern, Kordonouri 2010, berichtet (siehe Tabelle 79). Hier war die mittlere BGSM-Häufigkeit in der rtCGM-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe mit 5,2 gegenüber 6,5 BGSM pro Tag bzw. um 1,3 BGSM pro Tag reduziert. Jedoch ist unklar, ob diese Reduktion mit einer geringeren Belastung durch den Schmerz infolge der BGSM bzw. einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Kinder einherging und auch, zu welcher Tageszeit die BGSM reduziert wurden. Weiterhin ist festzuhalten, dass die Lebensqualität der Eltern kein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Die Stellungnehmenden führten zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen aus, dass sie den Nutzen der rtCGM bei Kindern und Jugendlichen deutlich positiver sähen. Sie begründeten dies damit, dass bei Kindern mit Typ-1-Diabetes aufgrund neuerer Studien nachgewiesen sei, dass eine stabile normoglykämische Stoffwechsellage für eine normale Gehirnentwicklung erforderlich sei. Bei „starken Glykämieschwankungen sowohl mit Phasen von Hyper- und Hypoglykämien“ könne es zu neuroanatomischen Veränderungen kommen, die sich auch auf kognitive Funktionen niederschlagen. Daher sei die rtCGM in dieser Patientengruppe für eine normale kognitive Funktion sinnvoll.

Die Argumentation der Stellungnehmenden zielt darauf ab, hypo- und hyperglykämische Ereignisse oder Messwerte als Surrogatendpunkte für kognitive Funktions- oder Entwicklungsstörungen von Kindern zu akzeptieren.

Die Stellungnehmenden nannten dazu in ihren Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan sowie zum Vorbericht 7 Publikationen [146-152]. In 4 Publikationen wurden Ergebnisse von Fall-Kontroll-Studien berichtet, in denen Kinder im Alter von 3 bis 10 Jahren mit und ohne Diabetes mellitus Typ 1 verglichen wurden [146,148,149,152]. In den 3 weiteren Publikationen wurden Ergebnisse von Kohorten-Studien berichtet, in denen neu diagnostizierte

Kinder (6 bis 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1 mit und ohne diabetische Ketoazidosen (1 Studie) und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit und ohne schwere Hypoglykämien in frühem Kindesalter (2 Studien) verglichen wurden [147,150,151].

Auch wenn die Studien eine mögliche Assoziation zwischen hypo- und hyperglykämischen Ereignissen und der kognitiven Entwicklung von Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 aufzeigen, so sind diese Daten nicht geeignet, einen Kausalzusammenhang und eine Surrogatvalidität nachzuweisen. So ist aufgrund der nur beobachtenden Studiendesigns nicht auszuschließen, dass die Kinder mit hypo- oder hyperglykämischen Ereignissen sich in ihrer kognitiven Funktion schlechter entwickeln, allein weil beide Faktoren eine gemeinsame Ursache aufwiesen, ohne selbst kausal miteinander verknüpft zu sein. So könnten beispielsweise Einflüsse aus der Lebensweise der Kinder oder ihre Ernährung sowohl die Stoffwechsellage als auch die Gehirnentwicklung beeinflussen. In diesem Fall würde eine rtCGM-vermittelte Normoglykämie keinen Einfluss auf die kognitive Funktion haben, obwohl ohne rtCGM beide Faktoren statistisch assoziiert sind. Hieran lässt sich erkennen, dass für eine Surrogatvalidierung geeignete Interventionsstudien erforderlich sind, die zeigen, dass über eine Normoglykämie tatsächlich kognitive Funktions- oder Entwicklungsstörungen vermieden werden können.

Zudem geht aus dem vorliegenden Bericht hervor, dass fraglich ist, ob die rtCGM dazu beitragen kann, diabetische Ketoazidosen besser zu vermeiden als Behandlungsstrategien ohne rtCGM. Auch hinsichtlich schwerer Hypoglykämien ist dies trotz des abgeleiteten Anhaltspunkts in gewisser Weise weiterhin unsicher.

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass die rtCGM die Inklusion und die Teilhabe an alterstypischen Aktivitäten von Kindern mit Typ-1-Diabetes erleichtere, da mithilfe der rtCGM schon bei sinkenden Glukosewerten gehandelt werden könne, bevor überhaupt eine Hypoglykämie entstehe.

Die Erklärung der Stellungnehmenden, dass die rtCGM die Inklusion und die Teilhabe an alterstypischen Aktivitäten von Kindern mit Typ-1-Diabetes dadurch erleichtere, dass mit ihr schwere Hypoglykämien verhindert werden können, erscheint nicht nachvollziehbar. Schließlich ergab die Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien lediglich einen Anhaltspunkt darauf, dass mit der rtCGM schwere Hypoglykämien verhindert werden können.

6.5.4 Diskussion

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass es wichtig wäre, in der Diskussion zu berücksichtigen, dass die rtCGM den HbA1c-Wert nur bei hoher Nutzungsintensität verbessere.

In der von den Stellungnehmenden zitierten Meta-Analyse Pickup 2011 wurde gezeigt, dass sich der positive Effekt zugunsten der rtCGM plus BGSM im Vergleich zur BGSM hinsichtlich des HbA1c-Werts mit steigender Nutzungsintensität der rtCGM erhöht. Im

Unterschied zur Meta-Analyse Pickup 2011 wurden im vorliegenden Bericht jedoch nicht die absoluten HbA1c-Werte betrachtet, sondern untersucht, wie viele Patienten eine von Fachgesellschaften empfohlene Blutzuckereinstellung erreichten, sprich: einen HbA1c-Wert unter 7 % (siehe Abschnitt 5.3.1.3.1). Es ist unklar, ob der in Pickup 2011 gezeigte Zusammenhang zwischen dem absoluten HbA1c-Wert und der Nutzungsintensität der rtCGM relevant ist für das Ergebnis der Responderanalyse des vorliegenden Berichts.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

Ein Stellungnehmender vertrat die Ansicht, dass der Beleg für einen Nutzen bei erwachsenen Typ-1-Diabetikern insbesondere auch für schwangere Typ-1-Diabetikerinnen zu würdigen sei und dass hier nicht allein die bei schwangeren Typ-1-Diabetikerinnen zusätzlich relevanten Endpunkte berücksichtigt werden sollten.

Die Kritik des Stellungnehmenden bezieht sich auf den Abschnitt zur Übertragbarkeit in der Diskussion des Vorberichts. Dort war festgehalten: „Wie bereits dargelegt, schlossen die relevanten Studien nahezu ausschließlich nicht schwangere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ein. [...] Es ist daher fraglich, ob die Ergebnisse des vorliegenden Berichts übertragbar sind beispielsweise auf [...] schwangere Diabetikerinnen.“

Der Stellungnehmende brachte keine Argumente für seine Kritik vor. Im Vorbericht wie auch im vorliegenden Bericht lag zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM nur 1 Studie zu schwangeren Diabetikerinnen vor (Secher 2013) und in dieser war der Unterschied zwischen den Gruppen für keinen der untersuchten Endpunkte statistisch signifikant.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

6.5.5 Allgemeine Aspekte

Mehrere Stellungnehmende vertraten die Auffassung, dass die Weiterentwicklung der rtCGM-Messgeräte berücksichtigt werden müsste, und schlugen vor, eine zusätzliche Auswertung durchzuführen, in der nur die Studien der letzten Jahre berücksichtigt werden.

Der Vorschlag der Stellungnehmenden wurde in der Erörterung ausführlich besprochen. Die Stellungnehmenden erläuterten, dass sich der Tragekomfort sowie die Genauigkeit der Sensoren deutlich verbessert habe und daher zu erwarten sei, dass Patienten die rtCGM mit den neueren Sensoren intensiver nutzen würden und somit einen größeren Vorteil davon hätten. Auch würden die Diabetologen die rtCGM nun besser verstehen und daher auch die Patienten zum Umgang mit der rtCGM besser schulen können.

Den Studienpublikationen und -berichten war nicht zu entnehmen, welche Sensorgeneration jeweils verwendet wurde, und auch die Angaben zu den Schulungsinhalten waren unzureichend. Subgruppenanalysen nach dem Tragekomfort oder der Genauigkeit der Sensoren bzw. den Schulungsinhalten waren daher nicht möglich. Der Vorschlag der Stellungnehmenden, stattdessen eine Subgruppenanalyse durchzuführen nach dem Publikationszeitpunkt,

erscheint zwar grundsätzlich als eine sinnvolle Annäherung, die Auswirkungen der genannten Änderungen zu untersuchen.

So wurde in der Erörterung vorgeschlagen, die Studien der letzten 3, 4 bzw. 5 Jahre den älteren Studien gegenüberzustellen, es wurde jedoch kein Konsens für einen Trennwert erzielt. Zudem ist festzuhalten, dass bei Betrachtung der Forest Plots aus dem Vorbericht wie auch dem vorliegenden Bericht kein Trend erkennbar ist, dass die Studien mit den neueren rtCGM-Geräten bessere Ergebnisse erzielt hätten als die Studien mit den älteren rtCGM-Geräten.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

In einer Stellungnahme wurde darum gebeten zu prüfen, ob die Charakterisierung der Prüfintervention als rtCGM plus BGSM korrekt sei sowie ob die Bewertung bei einer Charakterisierung der Prüfintervention als rtCGM ohne BGSM zum gleichen Ergebnis gekommen wäre. Nicht bei allen rtCGM-Geräten sei vor jeder Therapieänderung eine bestätigende BGSM regelhaft erforderlich.

Das Institut kann die Prüfintervention nicht anders charakterisieren als in den Studien beschrieben. In fast allen Studien war angegeben, dass die Prüfintervention nicht nur in der rtCGM, sondern zusätzlich auch BGSM bestand. Zudem zeigen gerade die vom Stellungnehmenden angeführten Bedienungsanleitungen, dass auch bei Nutzung der dort beschriebenen rtCGM-Geräte BGSM als notwendig erachtet werden, wenn auch nicht regelhaft vor jeder Therapieänderung, sondern nur in Ausnahmefällen.

Zwar war in den Studien Battelino 2011 und Battelino 2012 nicht explizit angegeben, dass die Prüfintervention neben der rtCGM auch die BGSM beinhaltete, jedoch zeigt Tabelle 79, dass die Patienten des Prüfinterventionsarms auch in diesen beiden Studien BGSM durchführten und dass diese nicht allein der Kalibrierung dienten.

Daher wird die Charakterisierung der Prüfintervention als rtCGM plus BGSM beibehalten.

Ein Stellungnehmender wies darauf hin, dass sich in der Studie Riveline 2012 die HbA1c-Einstellung in der Gruppe ohne rtCGM im Studienverlauf nicht verbessert habe, und erklärte, dass unter den gegebenen Umständen dies nur 2 Gründe haben könne. Entweder sei in dieser Studie eine unplausible Vergleichsintervention gewählt worden oder es seien ausschließlich therapieresistente Diabetiker eingeschlossen worden, ohne dieses Einschlusskriterium aufzuführen. Der Stellungnehmende schlug vor, dies mithilfe einer Autorenanfrage zu klären.

Es ist tatsächlich auffällig, dass der HbA1c-Ausgangswert von 8,8 % bei den Patienten der Gruppe ohne rtCGM mit der Standardbehandlung (BGSM) innerhalb eines Jahres nicht verbessert werden konnte. Jedoch reicht dieses Ergebnis allein nicht aus, um nachzuweisen, dass die rtCGM mit einer nicht adäquaten Vergleichsbehandlung verglichen wurde. Abgesehen vom betrachteten Vergleich wurden die Patienten in allen Gruppen dieser

3-armigen Studie gleich behandelt. Dies gilt sowohl für die Blutzuckerzielwerte, die Art der Insulinbehandlung, die BGSM-Häufigkeit als auch die Intensität der Betreuung. Zudem zeigen die Angaben zur Anzahl der Patienten, die eine relative HbA1c-Reduktion von mehr als 10 % erreichten, dass sich auch einige Patienten der Kontrollgruppe deutlich verbesserten.

Von einer Autorenanfrage wurde abgesehen, da die Studienautoren auf die letzten Anfragen nicht mehr reagiert hatten.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

Mehrere Stellungnehmende baten darum, in allen Ergebnistabellen der Studie Secher 2013 die Information einzufügen, dass in dieser Studie die Patienten des rtCGM-Arms die rtCGM nur intermittierend nutzten.

Es ist richtig, dass in Secher 2013 die Patienten des rtCGM-Arms die rtCGM nur intermittierend nutzten. Diese Information wurde in allen Ergebnistabellen eingefügt.

Ein Stellungnehmender schlug vor, die Referenz des Absatzes in der Diskussion, in dem die Falschalarmrate des rtCGM-Sensors angesprochen wurde, durch eine zum neuen rtCGM-Sensor zu ersetzen.

Der Vorschlag des Stellungnehmenden erscheint nicht sinnvoll, da in dem genannten Absatz die Eigenschaften des Sensors diskutiert wurden, der in den eingeschlossenen Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM verwendet wurde. Der neue Sensor wurde lediglich in der einen Studie zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM verwendet. Die Eigenschaften dieses Sensors wurden daher in einem separaten Absatz diskutiert und dort wurde eine Publikation zu diesem neuen Sensor zitiert.

Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf am Bericht.

7 Fazit

Die folgenden Aussagen gelten für einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten ausschließlich für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 – mit Ausnahme der mit einem Sternchen (*) gekennzeichneten Endpunkte beim Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM, welche zusätzlich für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gelten.

rtCGM plus BGSM versus BGSM

Für die rtCGM plus BGSM im Vergleich zur BGSM ergab sich

- ein Beleg für einen Nutzen bei Erwachsenen (> 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert auf einem Anhaltspunkt für Überlegenheit bezüglich der schweren Hypoglykämien und einem Beleg für Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),
- ein Hinweis auf einen Nutzen bei Kindern (< 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert auf einem Anhaltspunkt für Überlegenheit bezüglich der schweren Hypoglykämien und einem Hinweis auf Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),
- ein Hinweis auf einen Nutzen bei Erwachsenen (> 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert darauf, dass bezüglich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein Anhaltspunkt für Überlegenheit bei gleichzeitig unsicherer Datenlage vorliegt, sowie einem Beleg für Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),
- ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei Kindern (< 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schwerwiegenden Hypoglykämien und des HbA1c-Werts (die gemeinsame Betrachtung basiert darauf, dass bezüglich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein Anhaltspunkt für Überlegenheit bei gleichzeitig unsicherer Datenlage vorliegt, sowie einem Hinweis auf Überlegenheit bezüglich des HbA1c-Werts),
- ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei Erwachsenen und Kindern hinsichtlich Hautreaktionen,
- kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte entweder aufgrund statistisch nicht signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (ketoazidotische und hyperosmolare Komata, diabetische Ketoazidosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie [bei Schwangeren] Art der Geburt*, unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau während der Schwangerschaft*, Anteil der Fehlgeburten* sowie perinatale und neonatale Mortalität des Kindes*) oder aufgrund fehlender Daten.

Es ist kritisch anzumerken, dass unerwünschte Ereignisse von keiner der 13 Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM vollständig berichtet wurden. Insbesondere

fehlten verwertbare Ergebnisse von 8 der 13 Studien zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie von allen Studien zu unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbrüchen führten.

Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

Beim Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden durch eine der beiden Behandlungsoptionen für alle Endpunkte entweder aufgrund statistisch nicht signifikanter Unterschiede (ketoazidotische und hyperosmolare Komata, diabetische Ketoazidosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien und des HbA1c-Werts sowie [bei Schwangeren] Art der Geburt) oder aufgrund fehlender Daten.

Problematisch ist, dass beide Studien zu diesem Vergleich keine verwertbaren Ergebnisse dazu lieferten, bei wie vielen Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat oder ein unerwünschtes Ereignis zum Therapieabbruch führte.

rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

Für die rtCGM plus LGS plus BGSM im Vergleich zur BGSM ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für alle Endpunkte entweder aufgrund statistisch nicht signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (ketoazidotische und hyperosmolare Komata, diabetische Ketoazidosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien und des HbA1c-Werts sowie gemeinsame Betrachtung schwerwiegender Hypoglykämien und des HbA1c-Werts) oder aufgrund fehlender Daten.

Es ist kritisch anzumerken, dass in der Studie zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus zur BGSM das Ergebnis zu unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbrüchen führten, nicht berichtet wurde.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Battelino 2011

Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 795-800.

University Medical Centre Ljubljana. International navigator hypoglycaemia study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.02.2010 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00843609>.

Welsh Z. Final report for investigator initiated study protocol INHS1 (International Navigator Hypoglycaemia Study 1): (evaluation of the incidence and duration of hypoglycaemia using the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System) [unveröffentlicht]. 2010.

Battelino 2012

Battelino T, Conget I, Olsen B, Schutz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55(12): 3155-3162.

Conget I, Battelino T, Gimenez M, Gough H, Castaneda J, Bolinder J. The SWITCH study (Sensing With Insulin pump Therapy to Control HbA_{1c}): design and methods of a randomized controlled crossover trial on sensor-augmented insulin pump efficacy in type 1 diabetes suboptimally controlled with pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(1): 49-54.

Hommel E, Olsen B, Battelino T, Conget I, Schütz-Fuhrmann I, Hoogma R et al. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol* 2014; 51(5): 845-851.

Medtronic. SWITCH: sensing with insulin pump therapy to control HbA_{1c}: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.09.2010 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00598663>.

Medtronic International Trading Sàrl. Sensing with insulin pump therapy to control HbA_{1c}: the SWITCH Study; protocol EUR03; clinical study report version 2.0 [unveröffentlicht]. 2011.

Hirsch 2008

Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(5): 377-383.

Medtronic Diabetes. Use of the Paradigm 722 system to improve glycemic control in adult and adolescent subjects with type 1 diabetes (STAR1): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 28.04.2011 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00211510>.

Medtronic Diabetes. Use of the Paradigm 722 system to improve glycemic control in adult and adolescent subjects with type 1 diabetes: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.04.2011 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00211510>.

Medtronic MiniMed. "The Seven Center Study": use of the Paradigm 722 System to improve glycemic control in adult and adolescent subjects with type 1 diabetes; a multicenter, randomized controlled trial; protocol 722-01 [unveröffentlicht]. 2005.

Medtronic MiniMed. Use of the Paradigm 722 system to improve glycemic control in adult and adolescent subjects with type 1 diabetes: a multicenter, randomized controlled trial; study 178/Z25/A; clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2007.

JDRF1 (Tamborlane 2008) und JDRF2 (Beck 2009)

A randomized clinical trial to assess the efficacy of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes: study protocol; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2008.

Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, Buckingham B et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1378-1383.

Beck RW, Lawrence JM, Laffel L, Wysocki T, Xing D, Huang ES et al. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2175-2177.

JDRF Artificial Pancreas Project. Randomized study of real-time continuous glucose monitors (RT-CGM) in the management of type 1 diabetes: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.09.2010 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00406133>.

JDRF Artificial Pancreas Project. Randomized study of real-time continuous glucose monitors (RT-CGM) in the management of type 1 diabetes: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.09.2010 [Zugriff: 13.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00406133>.

JDRF CGM Study Group. JDRF randomized clinical trial to assess the efficacy of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes: research design and methods. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(4): 310-321.

Markowitz JT, Pratt K, Aggarwal J, Volkening LK, Laffel LM. Psychosocial correlates of continuous glucose monitoring use in youth and adults with type 1 diabetes and parents of youth. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(6): 523-526.

Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(14): 1464-1476.

Kordonouri 2010

Danne T. Paediatric ONSET study: final study protocol [unveröffentlicht]. 2006.

Hannover Childrens Hospital. Paediatric onset study to assess the efficacy of insulin pump therapy using the MiniMed Paradigm REAL-Time system during the first year of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 02.05.2013 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN05450731>.

Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53(12): 2487-2495.

Krug N. Lebensqualität von Kindern mit Typ 1 Diabetes und psychische Belastungen ihrer Mütter bei einer sensorunterstützten Insulinpumpentherapie: Ergebnisse der pädiatrischen ONSET-Studie [Dissertation]. Hannover: Medizinische Hochschule; 2010.

Little 2014

Little S, Chadwick T, Choudhary P, Brennand C, Stickland J, Barendse S et al. Comparison of optimised MDI versus pumps with or without sensors in severe hypoglycaemia (the Hypo COMPaSS trial). *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 33.

Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2114-2122.

Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust. Prevention of recurrent hypoglycaemia: a definitive RCT comparing optimised MDI and CSII with or without adjunctive real-time continuous glucose monitoring: hypo COMPASS; clinical study protocol; version 3.1 [online]. 26.04.2012 [Zugriff: 21.10.2014]. URL: <http://www.ncl.ac.uk/nctu/assets/documents/hypoCOMPASS%20Protocol%20version%203.1%20-%2026%20Apr%202012.pdf>.

Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust. Prevention of recurrent severe hypoglycaemia: optimised multiple daily insulin injection (MDI) versus continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) with or without adjunctive real-time continuous glucose monitoring [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 22.11.2013 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN52164803>.

Ly 2013

Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(12): 1240-1247.

Princess Margaret Hospital for Children. The low glucose suspend trial: comparing insulin pump therapy with low glucose suspend feature versus standard insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes with hypoglycaemia unawareness [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000024044.aspx>.

Princess Margaret Hospital for Children. The use of continuous subcutaneous insulin infusion with real-time continuous glucose monitoring system and low glucose suspend feature (CSII + RT-CGMS + LGS) versus continuous subcutaneous insulin infusion only (CSII) in patients with type 1 diabetes (type 1 diabetes) with impaired awareness of hypoglycaemia: a randomised controlled trial; the Low Glucose Suspend (LGS) study; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Mauras 2012

Diabetes Research In Children Network. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children (4 to <10 year olds): study protocol; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2009.

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Randomized trial to assess efficacy and safety of continuous glucose monitoring in children 4-<10 years with T1DM: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2014 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00760526>.

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Randomized trial to assess efficacy and safety of continuous glucose monitoring in children 4-<10 years with T1DM: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2014 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00760526>.

Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care* 2012; 35(2): 204-210.

Petrovski 2011

Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoev M, Milenkovic T, Ahmeti I, Bitovska I. Is there a difference in pregnancy and glycemic outcome in patients with type 1 diabetes on insulin pump with constant or intermittent glucose monitoring? A pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(11): 1109-1113.

Raccach 2009

Medtronic. Obtain a good blood glucose control with the Paradigm Real Time System (RTD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.03.2007 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00441129>.

Medtronic MiniMed. Real Trend Study: randomized, controlled, multiple-center, clinical study to assess whether type 1 diabetes patients with poor metabolic control treated with multiple daily injections can improve using the Paradigm Real Time System compared to conventional self-monitoring blood glucose and continuous subcutaneous insulin infusion; protocol no. FR 186; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanair H et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2245-2250.

Riveline 2012

Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète. Are the continuous glucose monitoring systems able to improve long term glycaemic control in type 1 diabetic patients? Full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.02.2012 [Zugriff: 06.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00726440>.

Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care* 2012; 35(5): 965-971.

Secher 2013

Mathiesen ER. Effekten af kontinuerlig glukosemonitorering, som tillæg til standardbehandling, vs. uændret standardbehandling, på alvorlige komplikationer til graviditet ved diabetes: et randomiseret klinisk forsøg (SENSOR- studiet) [unveröffentlicht]. 2008.

Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(7): 1877-1883.

University of Copenhagen. The effect of real-time continuous glucose monitoring on severe complications to pregnancy in women with diabetes: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.05.2012 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00994357>.

Tildesley 2013

Endocrine Research Society. Blood monitoring and data acquisition and utilization in patients with type 2 diabetes treated with insulin: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2014 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01175408>.

Tildesley HD, Wright AM, Chan JH, Mazanderani AB, Ross SA, Tildesley HG et al. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2013; 37(5): 305-308.

Tumminia 2014

Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, Buscema M, Frittitta L, Squatrito S et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomised controlled cross-over trial. *Diabetes Metab Res Rev* 10.05.2014 [Epub ahead of print].

9 Literatur

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S67-S74.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf>.
3. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [online]. 10.2008 [Zugriff: 19.03.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-012_S3_Medikamentoese_antihyperglykaemische_Therapie_des_Diabetes_mellitus_Typ_2_10-2008_10-2013.pdf.
4. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes; a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44(11): 1249-1258.
5. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Gözl S, Martin S. Therapie des Typ-1-Diabetes: Version 1.0 [online]. 09.2011 [Zugriff: 08.03.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-016_S3_Diagnostik_Therapie_und_Verlaufskontrolle_des_Diabetes_mellitus_im_Kindes-und_Jugendalter_Lang_03-2009_04-2013.pdf.
6. Riddle MC, Yuen KC. Reevaluating goals of insulin therapy: perspectives from large clinical trials. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(1): 41-56.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S11-S66.
8. Bolinder J, Hagström-Toft E, Ungerstedt U, Arner P. Self-monitoring of blood glucose in type I diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions. *Diabetes Care* 1997; 20(1): 64-70.
9. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(12): 2553-2561.
10. Newman SP, Cooke D, Casbard A, Walker S, Meredith S, Nunn A et al. A randomised controlled trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE). *Health Technol Assess* 2009; 13(28): 1-216.
11. Cengiz E, Sherr JL, Weinzimer SA, Tamborlane WV. New-generation diabetes management: glucose sensor-augmented insulin pump therapy. *Expert Rev Med Devices* 2011; 8(4): 449-458.

12. Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A. Evidenz und Konsens für den klinischen Einsatz von CGM. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2012; 21(1): 32-47.
13. Danne T, Kordonouri O, Holder M, Haberland H, Golembowski S, Remus K et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(11): 1129-1134.
14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
15. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(5): 304-309.
16. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21(7): 657-665.
17. Buse JB. Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? No! *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1615-1618.
18. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11): 1306-1316.
19. Tanaka M. Relationship between fasting and 2-hour postprandial plasma glucose levels and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2012; 40(4): 1295-1303.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Rapid Report; Auftrag A05-07 [online]. 06.06.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 87). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf.
21. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 08.03.2013]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
22. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.

24. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
25. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
27. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
28. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
29. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JPT, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002; 31(1): 140-149.
30. Higgins JPT, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA12-02] Objektivierter Ansatz zur Erstellung von Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken [online]. [Zugriff: 05.06.2014]. URL: https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga12_02_objektivierter_ansatz_zur_erstellung_von_suchstrategien_in_bibliografischen_datenbanken.2699.html#overview.
32. University Medical Centre Ljubljana. International navigator hypoglycaemia study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.02.2010 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00843609>.
33. Medtronic. SWITCH: sensing with insulin pump therapy to control HbA1c: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.09.2010 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00598663>.
34. JDRF Artificial Pancreas Project. Randomized study of real-time continuous glucose monitors (RT-CGM) in the management of type 1 diabetes: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.09.2010 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00406133>.
35. JDRF Artificial Pancreas Project. Randomized study of real-time continuous glucose monitors (RT-CGM) in the management of type 1 diabetes: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.09.2010 [Zugriff: 13.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00406133>.

36. Medtronic Diabetes. Use of the Paradigm 722 system to improve glycemic control in adult and adolescent subjects with type 1 diabetes (STAR1): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.04.2011 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00211510>.
37. Medtronic Diabetes. Use of the Paradigm 722 system to improve glycemic control in adult and adolescent subjects with type 1 diabetes: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.04.2011 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00211510>.
38. Hannover Childrens Hospital. Paediatric onset study to assess the efficacy of insulin pump therapy using the MiniMed Paradigm REAL-Time system during the first year of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 02.05.2013 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN05450731>.
39. Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust. Prevention of recurrent severe hypoglycaemia: optimised multiple daily insulin injection (MDI) versus continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) with or without adjunctive real-time continuous glucose monitoring [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 22.11.2013 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN52164803>.
40. Princess Margaret Hospital for Children. The low glucose suspend trial: comparing insulin pump therapy with low glucose suspend feature versus standard insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes with hypoglycaemia unawareness [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000024044.aspx>.
41. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Randomized trial to assess efficacy and safety of continuous glucose monitoring in children 4-<10 years with T1DM: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2014 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00760526>.
42. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Randomized trial to assess efficacy and safety of continuous glucose monitoring in children 4-<10 years with T1DM: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2014 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00760526>.
43. Medtronic. Obtain a good blood glucose control with the Paradigm Real Time System (RTD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.03.2007 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00441129>.
44. Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète. Are the continuous glucose monitoring systems able to improve long term glycaemic control in type 1 diabetic patients? Full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.02.2012 [Zugriff: 06.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00726440>.

45. University of Copenhagen. The effect of real-time continuous glucose monitoring on severe complications to pregnancy in women with diabetes: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.05.2012 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00994357>.
46. Endocrine Research Society. Blood monitoring and data acquisition and utilization in patients with type 2 diabetes treated with insulin: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2014 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01175408>.
47. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(14): 1464-1476.
48. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, Buckingham B et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009; 32(8): 1378-1383.
49. Beck RW, Lawrence JM, Laffel L, Wysocki T, Xing D, Huang ES et al. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring randomized trial. Diabetes Care 2010; 33(10): 2175-2177.
50. Markowitz JT, Pratt K, Aggarwal J, Volkening LK, Laffel LM. Psychosocial correlates of continuous glucose monitoring use in youth and adults with type 1 diabetes and parents of youth. Diabetes Technol Ther 2012; 14(6): 523-526.
51. Jones TW. Predictive Low Glucose Management (PLGM) trial: comparing insulin pump therapy with predictive low glucose suspend feature versus standard sensor augmented pump therapy in patients with type 1 diabetes [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000510640.aspx>.
52. Vastra Gotaland Region. CGM treatment in patients with type 1 diabetes treated with insulin injections: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.03.2014 [Zugriff: 22.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02092051>.
53. Mount Sinai Hospital. Continuous glucose monitoring in women with type 1 diabetes in pregnancy trial (CONCEPTT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.04.2013 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01788527>.
54. Sansum Diabetes Research Institute. Continuous glucose monitoring in women with type 1 diabetes in pregnancy (CONCEPTT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.05.2013 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01734031>.
55. Nemours Children's Clinic. Continuous glucose monitoring in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.04.2012 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01586065>.

56. Children's Hospital of Eastern Ontario. Timing of initiation of continuous glucose monitoring in established pediatric diabetes (the CGM TIME trial): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.06.2013 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01295788>.
57. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Study of insulin therapy augmented by real time sensor in type 1 children and adolescents (START-IN!): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.07.2012 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00949221>.
58. Nemours Children's Clinic. Use of continuous glucose sensors by adolescents with inadequate diabetic control (CGM-Teens): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.07.2011 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00945659>.
59. Seattle Children's Hospital. The effectiveness of continuous glucose monitoring in diabetes treatment for infants and young children (Gerber RTSA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.08.2011 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00875290>.
60. Stanford University. Reversal of hypoglycemia unawareness using continuous glucose monitoring: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.05.2011 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00796848>.
61. Lawson ML, Bradley B, McAssey K, Clarson C, Kirsch SE, Mahmud FH et al. The JDRF CCTN CGM TIME trial: timing of initiation of continuous glucose monitoring in established pediatric type 1 diabetes: Study protocol, recruitment and baseline characteristics. BMC Pediatr 2014; 14: 183.
62. Welsh Z. Final report for investigator initiated study protocol INHS1 (International Navigator Hypoglycaemia Study 1): (evaluation of the incidence and duration of hypoglycaemia using the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System) [unveröffentlicht]. 2010.
63. Medtronic International Trading Sàrl. Sensing with insulin pump therapy to control HbA1c: the SWITCH Study; protocol EUR03; clinical study report version 2.0 [unveröffentlicht]. 2011.
64. Medtronic MiniMed. Use of the Paradigm 722 system to improve glycemic control in adult and adolescent subjects with type 1 diabetes: a multicenter, randomized controlled trial; study 178/Z25/A; clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2007.
65. Medtronic MiniMed. "The Seven Center Study": use of the Paradigm 722 System to improve glycemic control in adult and adolescent subjects with type 1 diabetes; a multicenter, randomized controlled trial; protocol 722-01 [unveröffentlicht]. 2005.

66. Medtronic MiniMed. Real Trend Study: randomized, controlled, multiple-center, clinical study to assess whether type 1 diabetes patients with poor metabolic control treated with multiple daily injections can improve using the Paradigm Real Time System compared to conventional self-monitoring blood glucose and continuous subcutaneous insulin infusion; protocol no. FR 186; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.
67. Krug N. Lebensqualität von Kindern mit Typ 1 Diabetes und psychische Belastungen ihrer Mütter bei einer sensorunterstützten Insulinpumpentherapie: Ergebnisse der pädiatrischen ONSET-Studie [Dissertation]. Hannover: Medizinische Hochschule; 2010.
68. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53(12): 2487-2495.
69. A randomized clinical trial to assess the efficacy of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes: study protocol; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2008.
70. Danne T. Paediatric ONSET study: final study protocol [unveröffentlicht]. 2006.
71. Princess Margaret Hospital for Children. The use of continuous subcutaneous insulin infusion with real-time continuous glucose monitoring system and low glucose suspend feature (CSII + RT-CGMS + LGS) versus continuous subcutaneous insulin infusion only (CSII) in patients with type 1 diabetes (type 1 diabetes) with impaired awareness of hypoglycaemia: a randomised controlled trial; the Low Glucose Suspend (LGS) study; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
72. Diabetes Research In Children Network. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children (4 to <10 year olds): study protocol; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2009.
73. Mathiesen ER. Effekten af kontinuerlig glukosemonitorering, som tillæg til standardbehandling, vs. uændret standardbehandling, på alvorlige komplikationer til graviditet ved diabetes: et randomiseret klinisk forsøg (SENSOR- studiet) [unveröffentlicht]. 2008.
74. Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust. Prevention of recurrent hypoglycaemia: a definitive RCT comparing optimised MDI and CSII with or without adjunctive real-time continuous glucose monitoring: hypo COMPASS; clinical study protocol; version 3.1 [online]. 26.04.2012 [Zugriff: 21.10.2014]. URL: <http://www.ncl.ac.uk/nctu/assets/documents/hypoCOMPASS%20Protocol%20version%203.1%20-%2026%20Apr%202012.pdf>.
75. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schutz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55(12): 3155-3162.

76. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 795-800.
77. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(5): 377-383.
78. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2114-2122.
79. Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care* 2012; 35(2): 204-210.
80. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2245-2250.
81. Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care* 2012; 35(5): 965-971.
82. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(7): 1877-1883.
83. Tildesley HD, Wright AM, Chan JH, Mazanderani AB, Ross SA, Tildesley HG et al. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2013; 37(5): 305-308.
84. Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, Buscema M, Frittitta L, Squatrito S et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomised controlled cross-over trial. *Diabetes Metab Res Rev* 10.05.2014 [Epub ahead of print].
85. Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoev M, Milenkovic T, Ahmeti I, Bitovska I. Is there a difference in pregnancy and glycemic outcome in patients with type 1 diabetes on insulin pump with constant or intermittent glucose monitoring? A pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(11): 1109-1113.

86. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(12): 1240-1247.
87. JDRF CGM Study Group. JDRF randomized clinical trial to assess the efficacy of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes: research design and methods. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(4): 310-321.
88. Conget I, Battelino T, Gimenez M, Gough H, Castaneda J, Bolinder J. The SWITCH study (Sensing With Insulin pump Therapy to Control HbA_{1c}): design and methods of a randomized controlled crossover trial on sensor-augmented insulin pump efficacy in type 1 diabetes suboptimally controlled with pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(1): 49-54.
89. Hommel E, Olsen B, Battelino T, Conget I, Schütz-Fuhrmann I, Hoogma R et al. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol* 2014; 51(5): 845-851.
90. Little S, Chadwick T, Choudhary P, Brennand C, Stickland J, Barendse S et al. Comparison of optimised MDI versus pumps with or without sensors in severe hypoglycaemia (the Hypo COMPaSS trial). *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 33.
91. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17(7): 697-703.
92. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1384-1395.
93. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM: a prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995; 18(4): 517-522.
94. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung; Version 3 [online]. 04.2014 [Zugriff: 03.06.2014]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf.
95. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 1991; 90(4): 450-459.
96. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245-1249.

97. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice E6(R1); current step 4 version [online]. 10.06.1996 [Zugriff: 21.11.2014].

URL:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.

98. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

99. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Auftrag D12-01 [online]. 20.09.2013 [Zugriff: 15.10.2013]. URL:

https://www.iqwig.de/download/D12-01_DWA-Berichtsplan_CGM-mit-Real-Time-Messgeraeten.pdf.

100. Given JE, O'Kane MJ, Bunting BP, Coates VE. Comparing patient-generated blood glucose diary records with meter memory in diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2013; 30(8): 901-913.

101. Langendam M, Luijf YM, Hooft L, DeVries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (1): CD008101.

102. Anderbro T, Amsberg S, Wredling R, Lins PE, Adamson U, Lisspers J et al. Psychometric evaluation of the Swedish version of the Hypoglycaemia Fear Survey. *Patient Educ Couns* 2008; 73(1): 127-131.

103. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. SF-12v2: how to score version 2 of the SF-12 health survey (with a supplement documenting version 1). Lincoln: QualityMetric; 2002.

104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL:

https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.

105. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985; 21(4): 995-998.

106. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; 1(3): 385-401.

107. Ramanaiah NV, Franzen M, Schill T. A psychometric study of the State-Trait Anxiety Inventory. *J Pers Assess* 1983; 47(5): 531-535.

108. Oemar M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.0 [online]. 10.2013 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2013_v5.0_October_2013.pdf.
109. Hoeks LB, Greven WL, De Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2011; 28(4): 386-394.
110. Calhoun P, Lum J, Beck RW, Kollman C. Performance comparison of the medtronic sof-sensor and enlite glucose sensors in inpatient studies of individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(9): 758-761.
111. Medtronic MiniMed. MiniMed 530G: system user guide [online]. 2012 [Zugriff: 22.05.2014]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120010c.pdf.
112. Choudhary P. Insulin pump therapy with automated insulin suspension: toward freedom from nocturnal hypoglycemia. *JAMA* 2013; 310(12): 1235-1236.
113. Buckingham B, Block J, Burdick J, Kalajian A, Kollman C, Choy M et al. Response to nocturnal alarms using a real-time glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(3): 440-447.
114. Davey RJ, Jones TW, Fournier PA. Effect of short-term use of a continuous glucose monitoring system with a real-time glucose display and a low glucose alarm on incidence and duration of hypoglycemia in a home setting in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(6): 1457-1464.
115. Medtronic MiniMed. Guardian RT: continuous glucose monitoring system; REF MMT-7900; user guide [online]. 2005 [Zugriff: 23.04.2014]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P980022S011c.pdf.
116. Ioannidis JPA, Evans S, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; 141(10): 781-788.
117. Pablos-Mendez A, Barr RG, Shea S. Run-in periods in randomized trials: implications for the application of results in clinical practice. *JAMA* 1998; 279(3): 222-225.
118. Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(5): 1094-1102.
119. Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M et al. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(4): 952-965.

120. Golden SH, Brown T, Yeh HC, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z et al. Methods for insulin delivery and glucose monitoring: comparative effectiveness; AHRQ publication no. 12-EHC036-EF [online]. 07.2012 [Zugriff: 08.03.2013]. (Comparative Effectiveness Reviews; Band 57). URL: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/242/749/CER57_Insulin-Delivery_FinalReport_20120703.pdf.
121. Golden SH, Sapir T. Methods for insulin delivery and glucose monitoring in diabetes: summary of a comparative effectiveness review. *J Manag Care Pharm* 2012; 18(6 Suppl): S1-S17.
122. Medical Advisory Secretariat. Continuous glucose monitoring for patients with diabetes: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2011; 11(4): 1-29.
123. Moy FM, Ray A, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4): Cd009613.
124. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343: d3805.
125. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 39.
126. Szypowska A, Ramotowska A, Dzygało K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(4): 567-574.
127. Voormolen DN, Devries JH, Evers IM, Mol BW, Franx A. The efficacy and effectiveness of continuous glucose monitoring during pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68(11): 753-763.
128. Wojciechowski P, Ryś P, Lipowska A, Gawęska M, Małecki MT. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121(10): 333-343.
129. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(5): 336-347.
130. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 2968-2979.

131. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Götz S, Martin S. Addendum zur S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes: Version 1.0 [online]. 17.12.2012 [Zugriff: 11.07.2013]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/057_D_Diabetes_Ges/057-013A_S3_Therapie_des_Typ_1_Diabetes_Addendum_2013.pdf.
132. Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, Block JM et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 1947-1953.
133. Benassi K, Drobny J, Aye T. Real-time continuous glucose monitoring systems in the classroom/school environment. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(5): 409-412.
134. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 224-232.
135. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4160-4162.
136. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N et al. Improved glycaemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2730-2732.
137. Jenkins AJ, Krishnamurthy B, Best JD, Cameron FJ, Colman PG, Hamblin PS et al. An algorithm guiding patient responses to real-time-continuous glucose monitoring improves quality of life. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 105-109.
138. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(7): 1250-1257.
139. Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter [online]. 01.03.2009 [Zugriff: 07.01.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-016_S3_Diagnostik_Therapie_und_Verlaufskontrolle_des_Diabetes_mellitus_im_Kindes-und_Jugendalter_Lang_03-2009_04-2013.pdf.
140. Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A. Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(2): 500-519.
141. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, Buckingham BA, Slover RH, Klonoff DC et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(3): 205-209.

142. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, Jeng L, Halvorson M, Devoe DJ et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002; 141(5): 625-630.
143. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1462-1465.
144. Garg SK, Brazg RL, Bailey TS, Buckingham BA, Slover RH, Klonoff DC et al. Hypoglycemia begets hypoglycemia: the order effect in the ASPIRE in-clinic study. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(3): 125-130.
145. Administration FaD. MiniMed 530G System: PMA number P120010; summary of safety and effectiveness data [online]. 26.09.2013 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120010b.pdf.
146. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(2): 332-340.
147. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(2): 87-95.
148. Marzelli MJ, Mazaika PK, Barnea-Goraly N, Hershey T, Tsalikian E, Tamborlane W et al. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 63(1): 343-353.
149. Cato MA, Mauras N, Ambrosino J, Bondurant A, Conrad AL, Kollman C et al. Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *J Int Neuropsychol Soc* 2014; 20(2): 238-247.
150. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1554-1562.
151. Åsvold BO, Sand T, Hestad K, Bjørngaas MR. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care* 2010; 33(9): 1945-1947.
152. Aye T, Barnea-Goraly N, Ambler C, Hoang S, Schleifer K, Park Y et al. White matter structural differences in young children with type 1 diabetes: a diffusion tensor imaging study. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2167-2173.
153. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

154. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
155. Ware JE Jr, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME. *User's manual for the SF-36v2 Health Survey*. Lincoln: QualityMetric; 2007.
156. Schmitt JS, Di Fabio RP. Reliable change and minimum important difference (MID) proportions facilitated group responsiveness comparisons using individual threshold criteria. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(10): 1008-1018.
157. Varni JW, Burwinkle TM, Jacobs JR, Gottschalk M, Kaufman F, Jones KL. The PedsQL in type 1 and type 2 diabetes: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory generic core scales and type 1 diabetes module. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 631-637.
158. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001; 39(8): 800-812.
159. Hilliard ME, Lawrence JM, Modi AC, Anderson A, Crume T, Dolan LM et al. Identification of minimal clinically important difference scores of the PedsQL in children, adolescents, and young adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(7): 1891-1897.
160. DISABKIDS Group. Webauftritt [online]. [Zugriff: 28.01.2014]. URL: <http://www.disabkids.org/>.
161. Ravens-Sieberer U, Schmidt S, Gosch A, Erhart M, Petersen C, Bullinger M. Measuring subjective health in children and adolescents: results of the European KIDSCREEN/DISABKIDS Project. *Psychosoc Med* 2007; 4: Doc08.
162. Rajmil L, Alonso J, Berra S, Ravens-Sieberer U, Gosch A, Simeoni MC et al. Use of a children questionnaire of health-related quality of life (KIDSCREEN) as a measure of needs for health care services. *J Adolesc Health* 2006; 38(5): 511-518.
163. Ravens-Sieberer U, Auquier P, Erhart M, Gosch A, Rajmil L, Bruil J et al. The KIDSCREEN-27 quality of life measure for children and adolescents: psychometric results from a cross-cultural survey in 13 European countries. *Qual Life Res* 2007; 16(8): 1347-1356.
164. Spielberger CD. *State-Trait Anxiety Inventory for Children; sampler set; manual, test booklet and scoring key; "How I Feel Questionnaire" professional manual*. Menlo Park: Mind Garden; 1973.
165. Jacobson AM, De Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17(4): 267-274.
166. Bott U, Mühlhauser I, Overmann H, Berger M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 757-769.

167. Irvine A, Cox D, Gonder-Frederick L. The fear of Hypoglycaemia Scale. In: Bradley C (Ed). Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and management. New York: Harwood Academic Publishers; 1994. S. 133-155.
168. Green LB, Wysocki T, Reineck BM. Fear of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1990; 15(5): 633-641.
169. Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, Greear ML, Singh H, Shepard JA et al. Psychometric properties of the Hypoglycemia Fear Survey-II for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 801-806.
170. Gonder-Frederick L, Nyer M, Shepard JA, Vajda K, Clarke W. Assessing fear of hypoglycemia in children with type 1 diabetes and their parents. *Diabetes Manag (Lond)* 2011; 1(6): 627-639.
171. Stargardt T, Gonder-Frederick L, Krobot KJ, Alexander CM. Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 91.
172. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Welch G, Jacobson AM, Aponte JE et al. Assessment of diabetes-related distress. *Diabetes Care* 1995; 18(6): 754-760.
173. Welch GW, Jacobson AM, Polonsky WH. The problem areas in diabetes scale: an evaluation of its clinical utility. *Diabetes Care* 1997; 20(5): 760-766.
174. Hood KK, Butler DA, Volkening LK, Anderson BJ, Laffel LM. The Blood Glucose Monitoring Communication questionnaire: an instrument to measure affect specific to blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2610-2615.
175. Hood KK, Butler DA, Anderson BJ, Laffel LM. Updated and revised Diabetes Family Conflict Scale. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1764-1769.
176. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with type 1 diabetes: observations from a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2013; 30(11): 1374-1381.

Anhang A – Suchstrategien**1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- Embase 1974 to 2014 August 12

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [153] – High specificity strategy

RCT: Wong [153] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | *Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ |
| 2 | *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ |
| 3 | *Diabetes Mellitus/ |
| 4 | ((type 1 or type 2) adj5 diabetes).ti,ab. |
| 5 | diabetes.ti. |
| 6 | (insulin* adj5 (treated or therapy)).ti,ab. |
| 7 | or/1-6 |
| 8 | *Blood Glucose Monitoring/ |
| 9 | *Insulin Pump/ |
| 10 | *Self Monitoring/ |
| 11 | ((continuous or glucose) adj3 monitor*).ti,ab. |
| 12 | (MINIMED* or GLUCOWATCH* or GLUCODAY*).ti,ab. |
| 13 | (sensor adj3 (augmented or "use" or usage or guided)).ti,ab. |
| 14 | or/8-13 |
| 15 | (random* or double-blind*).tw. |
| 16 | placebo*.mp. |
| 17 | or/15-16 |
| 18 | (meta analysis or systematic review or medline).tw. |
| 19 | and/7,14,17 |
| 20 | and/7,14,18 |
| 21 | or/19-20 |
| 22 | 21 not MEDLINE*.cr. |

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 12, 2014
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 5 2014
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 12, 2014

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [153] – High specificity strategy

RCT: Lefebvre [154] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

RCT: Lefebvre [154] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | Diabetes Mellitus/ |
| 2 | Diabetes Mellitus, Type 1/ |
| 3 | Diabetes Mellitus, Type 2/ |
| 4 | diabetes.ti. |
| 5 | ((type 1 or type 2) adj5 diabetes).ti,ab. |
| 6 | (insulin* adj5 (treated or therapy)).ti,ab. |
| 7 | or/1-6 |
| 8 | Blood Glucose Self-Monitoring/ |
| 9 | Monitoring, Ambulatory/ |
| 10 | Insulin Infusion Systems/ |
| 11 | ((continuous or glucose) adj3 monitor*).ti,ab. |
| 12 | (MINIMED* or GLUCOWATCH* or GLUCODAY*).ti,ab. |
| 13 | (sensor adj3 (augmented or "use" or usage or guided)).ti,ab. |
| 14 | or/8-13 |
| 15 | randomized controlled trial.pt. |
| 16 | randomized.mp. |
| 17 | placebo.mp. |
| 18 | or/15-17 |
| 19 | and/7,14,18 |
| 20 | cochrane database of systematic reviews.jn. |
| 21 | (search or MEDLINE or systematic review).tw. |

| # | Searches |
|----|--|
| 22 | meta analysis.pt. |
| 23 | or/20-22 |
| 24 | and/7,14,23 |
| 25 | randomized controlled trial.pt. |
| 26 | controlled clinical trial.pt. |
| 27 | randomized.ab. |
| 28 | placebo.ab. |
| 29 | drug therapy.fs. |
| 30 | randomly.ab. |
| 31 | trial.ab. |
| 32 | groups.ab. |
| 33 | or/25-32 |
| 34 | (animals not (humans and animals)).sh. |
| 35 | 33 not 34 |
| 36 | and/7,14,35 |
| 37 | limit 36 to yr="2011 -Current" |
| 38 | or/19,24,37 |

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed - OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

| Search | Most Recent Queries |
|--------|---|
| #1 | Search Diabetes[ti] |
| #2 | Search ((type 1[tiab] or type 2[tiab]) AND diabetes[tiab]) |
| #3 | Search (insulin*[tiab] AND (treated[tiab] or therapy[tiab])) |
| #4 | Search ((continuous[tiab] or glucose[tiab]) AND monitor*[tiab]) |
| #5 | Search (MINIMED*[tiab] or GLUCOWATCH*[tiab] or GLUCODAY*[tiab]) |
| #6 | Search (sensor[tiab] AND (augmented[tiab] or "use"[tiab] or usage[tiab] or guided[tiab])) |
| #7 | Search (#1 or #2 or #3) AND (#4 or #5 or #6) |

| Search | Most Recent Queries |
|--------|--|
| #8 | Search #7 NOT Medline[sb] |
| #9 | Search clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti] |
| #10 | Search search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab] |
| #11 | Search #8 AND (#9 or #10) |

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 8 of 12, August 2014
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 7 of 12, July 2014
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 3 of 4, Jul 2014
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 3 of 4 Jul 2014

| # | Searches |
|-----|---|
| #1 | MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] this term only |
| #2 | MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] this term only |
| #3 | MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] this term only |
| #4 | diabetes:ti |
| #5 | ((type 1 or type 2) near/5 diabetes):ti,ab |
| #6 | ((type 1 or type 2) near/5 diabetes) |
| #7 | (insulin* near/5 (treated or therapy)):ti,ab |
| #8 | (insulin* near/5 (treated or therapy)) |
| #9 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #7 |
| #10 | #1 or #2 or #3 or #4 or #6 or #8 |
| #11 | MeSH descriptor: [Blood Glucose Self-Monitoring] this term only |
| #12 | MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only |
| #13 | MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] this term only |
| #14 | ((continuous or glucose) near/3 monitor*):ti,ab |
| #15 | ((continuous or glucose) near/3 monitor*) |
| #16 | (MINIMED* or GLUCOWATCH* or GLUCODAY*):ti,ab |
| #17 | (MINIMED* or GLUCOWATCH* or GLUCODAY*) |
| #18 | (sensor near/3 (augmented or "use" or usage or guided)):ti,ab |
| #19 | (sensor near/3 (augmented or "use" or usage or guided)) |

| # | Searches |
|-----|--|
| #20 | #11 or #12 or #13 or #14 or #16 or #18 |
| #21 | #11 or #12 or #13 or #15 or #17 or #19 |
| #22 | #9 and #20 |
| #23 | #10 and #21 |

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen**E2**

1. Abe S, Inoue G, Yamada S, Irie J, Nojima H, Tsuyusaki K et al. Two-way crossover comparison of insulin glargine and insulin detemir in basal-bolus therapy using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 2011(4): 283-288.
2. Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R et al. Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116(3): e348-e355.
3. Amsberg S, Anderbro T, Wredling R, Lisspers J, Lins PE, Adamson U et al. A cognitive behavior therapy-based intervention among poorly controlled adult type 1 diabetes patients: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2009; 77(1): 72-80.
4. Andrianova E, Vorobyev S, Epstein O. The efficacy and safety of new medicinal product in the treatment of type 2 diabetes: the results of a randomized comparative clinical trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 115(Suppl 1): 247-248.
5. Barton AL, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Is bedtime supper necessary for older children with diabetes using glargine insulin in multiple daily injection regimens? *Diabet Med* 2010; 27(2): 238-241.
6. Bastyr EJ, Bergenstal RM, Rosenstock J, Prince MJ, Qu Y, Jacober SJ. Lower glucose variability and hypoglycaemia measured by continuous glucose monitoring with novel long-acting insulin LY2605541 versus insulin glargine. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S378.
7. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Frystyk J, Chen JW, Thompson M, Ahluwalia JS et al. Early elective insulin therapy can reduce hyperglycemia and increase insulin-like growth factor-I levels in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2007; 151(6): 611-617.
8. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart A, Vanhole C, Palmer CR, Van Weissenbruch M et al. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2008; 359(18): 1873-1884.
9. Berthe E, Lireux B, Coffin C, Goulet-Salmon B, Houlbert D, Boutreux S et al. Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous infusion: a comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm Metab Res* 2007; 39(3): 224-229.
10. Bode BW, Steed RD, Schleusener DS, Strange P. Switch to multiple daily injections with insulin glargine and insulin lispro from continuous subcutaneous insulin infusion with insulin lispro: a randomized, open-label study using a continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2005; 11(3): 157-164.

11. Buse JB, Gough SCL, Rodbard HW, Woo VC, Linjawi S, Poulsen P et al. Postprandial glycaemic control following a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide compared to each component individually in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): S417.
12. Cao Y, Zhang YY, Xue YM, Zeng HY, Zhu B, Xie CH et al. Efficacy and safety evaluation of two insulin treatment protocols using a continuous glucose monitoring system [Chinesisch]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011; 31(1): 151-154.
13. Chen SF, Li H. Comparison on the efficacy of biphasic insulin aspart 30 and premixed human insulin 30/70 through continuous glucose monitoring system [Chinesisch]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2011; 32(8): 827-829.
14. Danne T, Philotheou A, Goldman D, Guo X, Ping L, Cali A et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia (assessed using continuous glucose monitoring) in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes* 2013; 14(8): 593-601.
15. Danne T, Philotheou A, Goldman D, Guo X, Ping L, Cali A et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia-assessed using continuous glucose monitoring-in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): S40.
16. De Mattia G, Laurenti O, Moretti A. Comparison of glycaemic control in patients with type 2 diabetes on basal insulin and fixed combination oral antidiabetic treatment: results of a pilot study. *Acta Diabetol* 2009; 46(1): 67-73.
17. Di Bartolo P, Pellicano F, Scaramuzza A, Fabbri T, Melandri P, Miselli V et al. Aspart and lispro insulin, is there any difference when used with an insulin pump treatment? *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74(Suppl 2): S119-S122.
18. Di Bartolo P, Pellicano F, Scaramuzza A, Sardu C, Casetti T, Bosi E et al. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(6): 495-498.
19. Dungan KM, Osei K, Sagrilla C, Binkley P. Effect of the approach to insulin therapy on glycaemic fluctuations and autonomic tone in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(6): 558-563.
20. Duran-Valdez E, Burge MR, Broderick P, Shey L, Valentine V, Schrader R et al. Insulin timing-a beneficial addition to intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *J Investig Med* 2012; 60(1): 138.
21. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Rodionova AS, Hazenfield RM, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabet Med* 2011; 28(10): 1176-1181.

22. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149(8): 531-539.
23. Figueira FR, Umpierre D, Casali KR, Tetelbom PS, Henn NT, Ribeiro JP et al. Aerobic and combined exercise sessions reduce glucose variability in type 2 diabetes: crossover randomized trial. *PLoS One* 2013; 8(3): e57733.
24. Fröhlich-Reiterer EE, Ong KK, Regan F, Salzano G, Acerini CL, Dunger DB. A randomized cross-over trial to identify the optimal use of insulin glargine in prepubertal children using a three-times daily insulin regimen. *Diabet Med* 2007; 24(12): 1406-1411.
25. Gredal C, Rosenfalck AM, Dejgaard A, Hilsted J. Targeting postprandial hyperglycaemia in patients with recently diagnosed type 2 diabetes with a fixed, weight-based dose of insulin Aspart. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68(8): 739-744.
26. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 533-538.
27. Hompesch M, Kollmeier A, Rave K, Heinemann L, Mitnick M, Davies S et al. Glycemic exposure is affected favorably by inhaled human insulin (Exubera) as compared with subcutaneous insulin glargine (Lantus) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(5): 307-313.
28. Howorka K, Pumprla J, Gabriel M, Thoma H, Schabmann A. Computerized generation of circadian sensor modal days with continuous glucose monitoring for comparison of various insulin regimens based on insulin glargine in type 1 diabetes. *Int J Artif Organs* 2003; 26(8): 728-734.
29. Johnson SL, McEwen LN, Newton CA, Martin CL, Raskin P, Halter JB et al. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin on glucose variability in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2011; 25(4): 211-215.
30. Kapitza C, Hövelmann U, Nosek L, Kurth HJ, Essenpreis M, Heinemann L. Continuous glucose monitoring during exercise in patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(1): 123-131.
31. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, Pedersen BK, Nielsen JS, Solomon TP. The effects and physiological mechanisms of free-living interval-walking training on glycaemic control in type 2 diabetes patients: a randomised, controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S248.
32. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four weeks of treatment with liraglutide reduces insulin dose without loss of glycemic control in type 1 diabetic patients with and without residual β -cell function. *Diabetes Care* 2011; 34(7): 1463-1468.

33. King AB. No higher dose requirements with insulin detemir than glargine in type 2 diabetes: a crossover, double-blind, and randomized study using continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(1): 151-154.
34. King AB. Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(1): 69-71.
35. King AB, Wolfe GS, Armstrong DU. Evaluation of a patient education booklet (SimpleStart) effect on postprandial glucose control in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(3): 241-245.
36. Kishiyama CM, Burdick PL, Cobry EC, Gage VL, Messer LH, McFann K et al. A pilot trial of pramlintide home usage in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2009; 124(5): 1344-1347.
37. Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Blasig S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(7): 540-544.
38. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Quandt LL, Gebel JA et al. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 10-14.
39. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Vogelsang DA, Rizza RA et al. Glycemic variation and hypoglycemia in patients with well-controlled type 1 diabetes on a multiple daily insulin injection program with use of glargine and ultralente as basal insulin. *Endocr Pract* 2007; 13(3): 244-250.
40. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(9): 827-832.
41. LeBlanc H, Chauvet D, Lombrail P, Robert JJ. Glycemic control with closed-loop intraperitoneal insulin in type I diabetes. *Diabetes Care* 1986; 9(2): 124-128.
42. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, Groenier KH, Gans RO, Van Ballegooie E et al. Improved glycemic control with intraperitoneal versus subcutaneous insulin in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1372-1377.
43. Ma YR, Xu YC, Ge JP. Improvement in blood glucose fluctuations of insulin-treated type 1 diabetic patients with additional use of acarbose and assessed by continuous blood glucose monitoring program [Chinesisch]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2012; 33(8): 854-856.
44. MacLeod SF, Terada T, Chahal BS, Boule NG. Exercise lowers postprandial glucose but not fasting glucose in type 2 diabetes: a meta-analysis of studies using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29(8): 593-603.

45. Mader JK, Neubauer KM, Schaupp L, Augustin T, Beck P, Spat S et al. Efficacy, usability and sequence of operations of a workflow-integrated algorithm for basal-bolus insulin therapy in hospitalized type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 137-146.
46. Manders RJF, Praet SFE, Vikström MH, Saris WHM, Van Loon LJC. Protein hydrolysate co-ingestion does not modulate 24 h glycemic control in long-standing type 2 diabetes patients. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(1): 121-126.
47. Manders RJF, Van Dijk JWM, Van Loon LJC. Low-intensity exercise reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(2): 219-225.
48. McNally PG, Dean JD, Morris AD, Wilkinson PD, Compion G, Heller SR. Using continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(5): 1044-1048.
49. Mozdzan M, Ruxer J, Loba J, Siejka A, Markuszewski L. Safety of various methods of intensive insulin therapy in hospital condition assessed by hypoglycaemic episodes detected with the use of continuous glucose monitoring system. *Adv Med Sci* 2006; 51: 133-136.
50. Nguyen TM, Renukuntla VS, Heptulla RA. Mixing insulin aspart with detemir does not affect glucose excursion in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(8): 1750-1752.
51. Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Morimoto A, Tajima N. Continuous glucose monitoring with Humalog Mix 25 versus Humalog Mix 50, twice daily: a comparative pilot study; results from the Jikei-Evaluation of insulin Lispro mixture on pharmacodynamics and glycemic Variance (J-EVOLVE) study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 16.
52. Nyback-Nakell A, Lins PE, Adamson U, Landstedt-Hallin L. Adding glimepiride to insulin+metformin in patients with type 2 diabetes of more than ten years duration-a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S327-S328.
53. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1491-1495.
54. Ohta A, Arai K, Nishine A, Sada Y, Kato H, Fukuda H et al. Comparison of daily glucose excursion by continuous glucose monitoring between type 2 diabetic patients receiving preprandial insulin aspart or postprandial insulin glulisine. *Endocr J* 2013; 60(2): 173-177.
55. Ohta A, Suwa T, Sada Y, Kato H, Koganei R, Asai S et al. Comparison of daily glucose excursion by continuous glucose monitoring between type 2 diabetic patients receiving biphasic insulin aspart 30 or biphasic human insulin 30. *J Diabetes Investig* 2011; 2(5): 406-411.

56. Ozcan B, Neggers SJCMM, Miller AR, Yang HC, Delhanty P, Allas S et al. Rapid and strong suppression of human acylated ghrelin serum concentrations during infusion of des-acyl ghrelin in obese diabetic subjects. *Endocr Rev* 2012; 33(3): MON-87.
57. Pearce KL, Noakes M, Keogh J, Clifton PM. Effect of carbohydrate distribution on postprandial glucose peaks with the use of continuous glucose monitoring in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(3): 638-644.
58. Perez-Maraver M, Caballero-Corchuelo J, Boltana A, Insa R, Soler J, Montanya E. Comparison of human insulin and insulin analogues on hypoglycaemia and metabolic variability in type 1 diabetes using standardized measurements (HYPO score and Lability Index). *Acta Diabetol* 2013; 50(4): 529-535.
59. Pistrosch F, Köhler C, Schaper F, Landgraf W, Forst T, Hanefeld M. Effects of insulin glargine versus metformin on glycemic variability, microvascular and beta-cell function in early type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 21.02.2013 [Epub ahead of print].
60. Pistrosch F, Schaper F, Köhler C, Landgraf W, Forst T, Behnke T et al. Comparative investigation of basal insulin glargine versus metformin treatment in drug naive type 2 diabetes patients: results of the GLORY study. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2012; 47(Suppl 1): P95.
61. Pitocco D, Zaccardi F, Tarzia P, Milo M, Scavone G, Rizzo P et al. Metformin improves endothelial function in type 1 diabetic subjects: a pilot, placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(5): 427-431.
62. Radman M, Jurisić D, Ljutić D, Jerković R, Kovacić N, Hozo IS. Assessing glycemia in type 1 diabetic patients using a microdialysis system for continuous glucose monitoring. *Ann Saudi Med* 2007; 27(3): 166-170.
63. Richardson T, Thomas P, Ryder J, Kerr D. Influence of caffeine on frequency of hypoglycemia detected by continuous interstitial glucose monitoring system in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1316-1320.
64. Rosenberg N, MacDougall D, Hanselman J, Margulies J, Gutierrez M, Strange P et al. Etc-1002 reduces ldl-cholesterol and beneficially modulates additional cardio-metabolic risk factors in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Lipidol* 2013; 7(3): 282-283.
65. Rossetti P, Ampudia-Blasco FJ, Laguna A, Revert A, Vehì J, Ascaso JF et al. Evaluation of a novel continuous glucose monitoring-based method for mealtime insulin dosing - the iBolus - in subjects with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(11): 1043-1052.
66. Rovner AJ, Nansel TR, Gellar L. The effect of a low-glycemic diet vs a standard diet on blood glucose levels and macronutrient intake in children with type 1 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2009; 109(2): 303-307.

67. Siegelaar SE, Kulik W, Van Lenthe H, Mukherjee R, Hoekstra JBL, Devries JH. A randomized clinical trial comparing the effect of basal insulin and inhaled mealtime insulin on glucose variability and oxidative stress. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(7): 709-714.
68. Şimşek DG, Yildiz B, Asar G, Darcan S. A randomized clinical trial comparing breakfast and bedtime administration of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2008; 1(1): 15-20.
69. Smart CE, King BR, McElduff P, Collins C. What is the association between errors in carbohydrate counting and postprandial glycaemic control in children using intensive therapy? *Pediatr Diabetes* 2012; 13(Suppl s17): 147.
70. Smart CE, Ross K, Edge JA, Collins CE, Colyvas K, King BR. Children and adolescents on intensive insulin therapy maintain postprandial glycaemic control without precise carbohydrate counting. *Diabet Med* 2009; 26(3): 279-285.
71. Terawaki Y, Nomiyama T, Akehi Y, Takenoshita H, Nagaishi R, Tsutsumi Y et al. The efficacy of incretin therapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 10.
72. Testa MA, Gill J, Su M, Turner RR, Blonde L, Simonson DC. Comparative effectiveness of basal-bolus versus premix analog insulin on glycemic variability and patient-centered outcomes during insulin intensification in type 1 and type 2 diabetes: a randomized, controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10): 3504-3514.
73. Thomas RM, Aldibbiat A, Griffin W, Cox MAA, Leech NJ, Shaw JAM. A randomized pilot study in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia, comparing rigorous hypoglycaemia avoidance with insulin analogue therapy, CSII or education alone. *Diabet Med* 2007; 24(7): 778-783.
74. Thrailkill KM, Moreau CS, Swearingen C, Rettiganti M, Edwards K, Morales AE et al. Insulin pump therapy started at the time of diagnosis: effects on glycemic control and pancreatic β -cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(10): 1023-1030.
75. Tsujino D, Nishimura R, Morimoto A, Tajima N, Utsunomiya K. A crossover comparison of glycemic variations in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin glargine versus insulin detemir twice daily using continuous glucose monitoring (CGM): J COLLECTION (Jikei COmparison of Lantus and LEvemir with Cgm for Thinking Insulin OptimizatioN). *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(7): 596-601.
76. Van Dijk JW, Manders RJ, Canfora EE, Mechelen WV, Hartgens F, Stehouwer CD et al. Exercise and 24-h glycemic control: equal effects for all type 2 diabetes patients? *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45(4): 628-635.
77. Van Dijk JW, Manders RJF, Tummers K, Bonomi AG, Stehouwer CDA, Hartgens F et al. Both resistance- and endurance-type exercise reduce the prevalence of hyperglycaemia in individuals with impaired glucose tolerance and in insulin-treated and non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2012; 55(5): 1273-1282.

78. Van Dijk JW, Tummers K, Stehouwer CDA, Hartgens F, Van Loon LJC. Exercise therapy in type 2 diabetes: is daily exercise required to optimize glyceemic control? *Diabetes Care* 2012; 35(5): 948-954.
79. Van Dijk PR, Logtenberg SJ, Groenier KH, Gans RO, Kleefstra N, Bilo HJ. Continuous intraperitoneal insulin infusion in type 1 diabetes: a 6-year post-trial follow-up. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 30.
80. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, Minuchin O, Cohen Y, Yaffe A et al. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22(8): 1037-1046.
81. Wang XL, Lu JM, Pan CY, Mu YM, Dou JT, Ba JM et al. Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(1): 30-36.
82. Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A et al. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(7): 677-684.
83. White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 387-393.
84. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 15-19.
85. Yang G, Li C, Gong Y, Li J, Cheng X, Tian H. A prospective, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of preprandial and prandial insulin in combination with acarbose in elderly, insulin-requiring patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(6): 513-519.
86. Ziegler R, Cavan DA, Cranston I, Barnard K, Parkin CG, Koehler W et al. Use of an automated bolus advisor reduces glycemic variability in poorly controlled diabetes patients treated with multiple daily insulin injection (MDI) therapy: results from the automated bolus advisor control and usability study (ABACUS). *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A221.

E3

1. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(4): 311-320.
2. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. Sensor-augmented pump therapy for A1c reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 2011; 34(11): 2403-2405.

3. Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ, Cheng P, Kollman C, Weinzimer SA et al. Effectiveness of early intensive therapy on beta-cell preservation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4030-4035.
4. Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(7): 644-647.
5. Davis SN, Horton ES, Battelino T, Rubin RR, Schulman KA, Tamborlane WV. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 1 diabetes: research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(4): 249-255.
6. Elleri D, Allen JM, Biagioni M, Kumareswaran K, Leelarathna L, Caldwell K et al. Evaluation of a portable ambulatory prototype for automated overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(6): 449-453.
7. Elleri D, Allen JM, Nodale M, Wilinska ME, Mangat JS, Larsen AMF et al. Automated overnight closed-loop glucose control in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(4): 419-424.
8. Haidar A, Legault L, Dallaire M, Alkhateeb A, Coriati A, Messier V et al. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ* 2013; 185(4): 297-305.
9. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA1c in suboptimally controlled type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011; 28(10): 1158-1167.
10. Kamble S, Weinfurt KP, Schulman KA, Reed SD. Patient time costs associated with sensor-augmented insulin pump therapy for type 1 diabetes: results from the STAR 3 randomized trial. *Med Decis Making* 2013; 33(2): 215-224.
11. Lee SW, Sweeney T, Clausen D, Kolbach C, Hassen A, Firek A et al. Combined insulin pump therapy with real-time continuous glucose monitoring significantly improves glycemic control compared to multiple daily injection therapy in pump naïve patients with type 1 diabetes: single center pilot study experience. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1(3): 400-404.
12. Moreno-Fernandez J, Gomez FJ, Gazquez M, Pedroche M, García-Manzanares A, Tenias JM et al. Real-time continuous glucose monitoring or continuous subcutaneous insulin infusion, what goes first? Results of a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(7): 596-600.
13. Petrovski G, Milenkovic T, Jovanovska B, Petrovska I. Can we improve glucose control in type 1 diabetics on insulin pump using social media and diabetes? One year experience. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): A111-A112.
14. Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(1): 57-62.

15. Peyrot M, Rubin RR. Treatment satisfaction in the Sensor-Augmented Pump Therapy for A1c Reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med* 2013; 30(4): 464-467.
16. Rubin RR, Borgman SK, Sulik BT. Crossing the technology divide: practical strategies for transitioning patients from multiple daily insulin injections to sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Educ* 2011; 37(Suppl 1): 5S-18S.
17. Rubin RR, Peyrot M. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the Sensor-Augmented Pump Therapy for A1c Reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(2): 143-151.
18. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(1): 6-11.
19. Tanenberg RJ, Welsh JB. Patient behaviors associated with optimum glycemic outcomes with sensor-augmented pump therapy: insights from the Star 3 study. *Endocr Pract* 06.08.2014 [Epub ahead of print].

E4

1. Lawson ML, Bradley B, McAssey K, Clarson C, Kirsch SE, Mahmud FH et al. The JDRF CCTN CGM TIME Trial: timing of Initiation of continuous glucose monitoring in established pediatric type 1 diabetes; study protocol, recruitment and baseline characteristics. *BMC Pediatr* 2014; 14(1): 183.
2. Leelarathna L, Little SA, Walkinshaw E, Tan HK, Lubina-Solomon A, Kumareswaran K et al. Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOMPASS trial. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4063-4070.
3. Sequeira PA, Montoya L, Ruelas V, Xing D, Chen V, Beck R et al. Continuous glucose monitoring pilot in low-income type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(10): 855-858.

E5

1. MiniMed 530G: an insulin pump with low-glucose suspend automation. *Med Lett Drugs Ther* 2013; 55(1431): 97-98.
2. Acerini C. Cambridge automated closed loop system (UK). *Pediatr Diabetes* 2013; 14(Suppl 18): 18.
3. Adolfsson P, Nilsson S, Lindblad B. Continuous glucose monitoring system during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2011; 100(12): 1603-1609.
4. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, Askari S, Yang Q, Kaufman FR. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(5): 1137-1141.

5. Alemzadeh R, Hoffmann RG, Dasgupta M, Parton E. Development of optimal kids insulin dosing system formulas for young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(5): 418-422.
6. Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Parton EA, Holzum MK. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose of insulin regimen display similar patterns of blood glucose excursions in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(4): 587-596.
7. Alghothani N, Dungan KM. The effect of glycemic variability on counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(11): 1085-1089.
8. Alish CJ, Garvey WT, Maki KC, Sacks GS, Hustead DS, Hegazi RA et al. A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(6): 419-425.
9. Andersen HU, Kjelmann M, Wittrup M, Almdal TP. No effect of periodic continuous glucose monitoring on hemoglobin A1c in poorly regulated type 1 patients. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(3): 802-803.
10. Anderson J, Attvall S, Sternemalm L, Pivodic A, Fahlén M, Hanås R et al. Effect on glycemic control by short- and long-term use of continuous glucose monitoring in clinical practice. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(6): 1472-1479.
11. Aslan I, Kucuksayan E, Aslan M. Effect of insulin analog initiation therapy on LDL/HDL subfraction profile and HDL associated enzymes in type 2 diabetic patients. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 54.
12. Azar M, Lyons TJ. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Minerva Endocrinol* 2013; 38(4): 339-349.
13. Bacchi E, Negri C, Trombetta M, Zanolini ME, Lanza M, Bonora E et al. Differences in the acute effects of aerobic and resistance exercise in subjects with type 2 diabetes: results from the RAED2 randomized trial. *PLoS One* 2012; 7(12): e49937.
14. Bailey T, Brazg R, Zisser H, Kaufman FR, Lee SW, Uhrinak AN et al. Accuracy and acceptability of the Enlite 6-day glucose sensor in adults. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(2): A5.
15. Bailey TS, Zisser HC, Garg SK. Reduction in hemoglobin A_{1c} with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(3): 203-210.
16. Bakhtiani PA, Zhao LM, El Youssef J, Castle JR, Ward WK. A review of artificial pancreas technologies with an emphasis on bi-hormonal therapy. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(12): 1065-1070.

17. Bao J, Gilbertson HR, Gray R, Munns D, Howard G, Petocz P et al. Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes: the Normal Insulin Demand for Dose Adjustment (NIDDA) study. *Diabetes Care* 2011; 34(10): 2146-2151.
18. Battelino T, Phillip M. Real-time continuous glucose monitoring in randomized control trials. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 7(Suppl 3): 401-404.
19. Beardsall K, Pesterfield CL, Acerini CL. Neonatal diabetes and insulin pump therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96(3): F223-F224.
20. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr* 2010; 157(5): 715-719.
21. Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, Block JM et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 1947-1953.
22. Beck RW, Calhoun P, Kollman C. Use of continuous glucose monitoring as an outcome measure in clinical trials. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(10): 877-882.
23. Benassi K, Drobny J, Aye T. Real-time continuous glucose monitoring systems in the classroom/school environment. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(5): 409-412.
24. Berndt-Zipfel C, Köthe L, Nawrodt B, Mraz B, Patzelt-Bath A, Nauck MA. Glycaemic rises after waking up in response to an alarm clock in type 1-diabetic patients analysed with continuous glucose monitoring (GlucoDay S). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(1): 56-58.
25. Blauw H, DeVries JH. The future of closed loop. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(8): 619-621.
26. BlueCross BlueShield Association. Artificial pancreas device systems [online]. 04.2014 [Zugriff: 11.11.2014]. (TEC Assessments; Band 28/14). URL: http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/28/28_14.pdf.
27. Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, Kollman C et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A_{1c}, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2047-2049.
28. Borgognoni L, Picciarella A, Di Stefano A, Fontana V, Russo A, Pascucci M et al. Correlation between glycemic trends assessed by 24 h continuous monitoring and autonomic activity in patients with recent onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100(1): e14-e16.
29. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 2003; 52(11): 2790-2794.

30. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoe JM et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99(1): 19-23.
31. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Anderson S, Magni L, Patek S et al. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes* 2012; 61(9): 2230-2237.
32. Brunner R, Adelsmayr G, Herkner H, Madl C, Holzinger U. Glycemic variability and glucose complexity in critically ill patients: a retrospective analysis of continuous glucose monitoring data. *Crit Care* 2012; 16(5): R175.
33. Brunner R, Kitzberger R, Miehsler W, Herkner H, Madl C, Holzinger U. Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39(4): 659-664.
34. Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, Xing D, Kollman C, Fiallo-Scharer R et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151(4): 388-393.
35. Buckingham BA, Beck RW, Ruedy KJ, Cheng P, Kollman C, Weinzimer SA et al. The effects of inpatient hybrid closed-loop therapy initiated within 1 week of type 1 diabetes diagnosis. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(5): 401-408.
36. Budiman E. Comparison of cross-calibrated sensors and standard fingerstick-calibrated sensors: feasibility of universal calibration. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A63-A64.
37. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Stranks SN. Brief report: comparison of continuous glucose monitoring and finger-prick blood glucose levels in hospitalized patients administered basal-bolus insulin. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(3): 241-245.
38. Buse JB, Dailey G, Ahmann AA, Bergenstal RM, Green JB, Peoples T et al. Baseline predictors of A_{1c} reduction in adults using sensor-augmented pump therapy or multiple daily injection therapy: the STAR 3 experience. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(6): 601-606.
39. Caduff A, Lutz HU, Heinemann L, Di Benedetto G, Talarzy MS, Theander S. Dynamics of blood electrolytes in repeated hyper- and/or hypoglycaemic events in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(10): 2678-2689.
40. Calles-Escandon J, Hasler WL, Koch KL, Van Natta ML, Vaughn IA, Parkman HP et al. Continuous blood glucose patterns in diabetic patients with gastroparesis: baseline findings from the GPCRC glumit-DG study. *Gastroenterology* 2014; 146(5 Suppl 1): S616.
41. Cameron F, Wilson DM, Buckingham BA, Arzumanyan H, Clinton P, Chase HP et al. Inpatient studies of a Kalman-filter-based predictive pump shutoff algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(5): 1142-1147.

42. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Jakovljevic DG, Stevenson EJ, Bracken RM et al. Large pre- and postexercise rapid-acting insulin reductions preserve glycemia and prevent early- but not late-onset hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(8): 2217-2224.
43. Castle JR, Engle JM, El Youssef J, Massoud RG, Ward WK. Factors influencing the effectiveness of glucagon for preventing hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(6): 1305-1310.
44. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Kostner K, Dunky A, Haber P. Strength and endurance training lead to different post exercise glucose profiles in diabetic participants using a continuous subcutaneous glucose monitoring system. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(12): 745-751.
45. Cengiz E. Analysis of a remote system to closely monitor glycemia and insulin pump delivery: is this the beginning of a wireless transformation in diabetes management? *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(2): 362-364.
46. Chase HP, Beck RW, Xing D, Tamborlane WV, Coffey J, Fox LA et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Randomized Trial. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(7): 507-515.
47. Choudhary P. Insulin pump therapy with automated insulin suspension: toward freedom from nocturnal hypoglycemia. *JAMA* 2013; 310(12): 1235-1236.
48. Choudhary P, Davies C, Emery CJ, Heller SR. Do high fasting glucose levels suggest nocturnal hypoglycaemia? The Somogyi effect—more fiction than fact? *Diabet Med* 2013; 30(8): 914-917.
49. Choudhary P, Lonnen K, Emery CJ, Freeman JV, McLeod KM, Heller SR. Relationship between interstitial and blood glucose during hypoglycemia in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(11): 1121-1127.
50. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2023-2025.
51. Christiansen M, Bailey T, Watkins E, Liljenquist D, Price D, Nakamura K et al. A new-generation continuous glucose monitoring system: improved accuracy and reliability compared with a previous-generation system. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(10): 881-888.
52. Colatrella A, Framarino M, Toscano V, Bongiovanni M, Festa C, Mattei L et al. Continuous glucose monitoring during breastfeeding in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(7): 576-582.
53. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring during delivery in women with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): A73.

54. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with type 1 diabetes: observations from a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2013; 30(11): 1374-1381.
55. Cornish A, Chase HP. Navigating airport security with an insulin pump and/or sensor. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(11): 984-985.
56. Crenier L. Poincare plot quantification for assessing glucose variability from continuous glucose monitoring systems and a new risk marker for hypoglycemia: application to type 1 diabetes patients switching to continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(4): 247-254.
57. Cyganek K, Klupa T, Szopa M, Kutra B, Malecki MT. Medical care of pregnant women with type 1 diabetes: current guidelines and clinical practice. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123(1-2): 59-65.
58. Dalfrà MG, Sartore G, Di Cianni G, Mello G, Lencioni C, Ottanelli S et al. Glucose variability in diabetic pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(8): 853-859.
59. Danne T, Kordonouri O, Holder M, Haberland H, Golembowski S, Remus K et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(11): 1129-1134.
60. Danne T, Lange K, Kordonouri O. Real-time glucose sensors in children and adolescents with type-1 diabetes. *Horm Res* 2008; 70(4): 193-202.
61. Dassau E, Zisser H, Harvey RA, Percival MW, Grosman B, Bevier W et al. Clinical evaluation of a personalized artificial pancreas. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 801-809.
62. Davey RJ, Jones TW, Fournier PA. Effect of short-term use of a continuous glucose monitoring system with a real-time glucose display and a low glucose alarm on incidence and duration of hypoglycemia in a home setting in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(6): 1457-1464.
63. Davey RJ, Stevens K, Jones TW, Fournier PA. The effect of short-term use of the Guardian RT continuous glucose monitoring system on fear of hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes* 2012; 6(1): 35-39.
64. De Block C, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L. A review of current evidence with continuous glucose monitoring in patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(4): 718-727.
65. Del Favero S, Bruttomesso D, Di Palma F, Lanzola G, Visentin R, Filippi A et al. First use of model predictive control in outpatient wearable artificial pancreas. *Diabetes Care* 2014; 37(5): 1212-1215.
66. DeVries JH. Threshold insulin-pump interruption to reduce hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369(15): 1473-1474.

67. Diabetes Research in Children Network Study Group. Youth and parent satisfaction with clinical use of the GlucoWatch G2 Biographer in the management of pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 1929-1935.
68. Eastman RC, Leptien AD, Chase HP. Cost-effectiveness of use of the GlucoWatch biographer in children and adolescents with type 1 diabetes: a preliminary analysis based on a randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2003; 4(2): 82-86.
69. El Youssef J, Castle JR, Branigan DL, Massoud RG, Breen ME, Jacobs PG et al. A controlled study of the effectiveness of an adaptive closed-loop algorithm to minimize corticosteroid-induced stress hyperglycemia in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(6): 1312-1326.
70. Fabricatore AN, Ebbeling CB, Wadden TA, Ludwig DS. Continuous glucose monitoring to assess the ecologic validity of dietary glycemic index and glycemic load. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6): 1519-1524.
71. Facchinetti A, Del Favero S, Sparacino G, Cobelli C. Detecting failures of the glucose sensor-insulin pump system: improved overnight safety monitoring for type-1 diabetes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 4947-4950.
72. Facchinetti A, Del Favero S, Sparacino G, Cobelli C. An online failure detection method of the glucose sensor-insulin pump system: improved overnight safety of type-1 diabetic subjects. *IEEE Trans Biomed Eng* 2013; 60(2): 406-416.
73. Fang FS, Li ZB, Cheng XL, Li J, Tian H, Li CL. Influencing factors of glycemic variability in elderly patients with type 2 diabetes [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93(40): 3202-3206.
74. Faulenbach M, Uthoff H, Schwegler K, Spinass GA, Schmid C, Wiesli P. Effect of psychological stress on glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29(1): 128-131.
75. Fayolle C, Brun JF, Bringer J, Mercier J, Renard E. Accuracy of continuous subcutaneous glucose monitoring with the GlucoDay in type 1 diabetic patients treated by subcutaneous insulin infusion during exercise of low versus high intensity. *Diabetes Metab* 2006; 32(4): 313-320.
76. Fiallo-Scharer R, Cheng J, Beck RW, Buckingham BA, Chase HP, Kollman C et al. Factors predictive of severe hypoglycemia in type 1 diabetes: analysis from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Randomized Trial dataset. *Diabetes Care* 2011; 34(3): 586-590.
77. Figueira FR, Umpierre D, Ribeiro JP, Tetelbom PS, Henn NT, Esteves JF et al. Accuracy of continuous glucose monitoring system during exercise in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98(3): e36-39.

78. Fonda SJ, Lewis DG, Vigersky RA. Minding the gaps in continuous glucose monitoring: a method to repair gaps to achieve more accurate glucometrics. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(1): 88-92.
79. Fonda SJ, Salkind SJ, Walker MS, Chellappa M, Ehrhardt N, Vigersky RA. Heterogeneity of responses to real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) in patients with type 2 diabetes and its implications for application. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 786-792.
80. Forlani G, Galuppi V, Santacroce G, Braione AF, Giangiulio S, Ciavarella A et al. Hyperglycemic effect of sucrose ingestion in IDDM patients controlled by artificial pancreas. *Diabetes Care* 1989; 12(4): 296-298.
81. Formosa N, Matyka K. Continuous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a literature review. *Arch Dis Child* 2012; 97(Suppl 1): A104.
82. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, Cavallaro V, Ansaldi E, Trifoglio O et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(4): 328-334.
83. Frontino G, Bonfanti R, Scaramuzza A, Rabbone I, Meschi F, Rigamonti A et al. Sensor-augmented pump therapy in very young children with type 1 diabetes: an efficacy and feasibility observational study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(9): 762-764.
84. Gandrud LM, Paguntalan HU, Van Wyhe MM, Kunselman BL, Leptien AD, Wilson DM et al. Use of the Cygnus GlucoWatch biographer at a diabetes camp. *Pediatrics* 2004; 113(1 Pt 1): 108-111.
85. Garg SK, Potts RO, Ackerman NR, Fermi SJ, Tamada JA, Chase HP. Correlation of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(10): 1708-1714.
86. Garg SK, Voelmle MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ et al. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a prospective 6-month study. *Diabetes Care* 2011; 34(3): 574-579.
87. Gin H, Slama G, Weissbrodt P, Poynard T, Vexiau P, Klein JC et al. Metformin reduces post-prandial insulin needs in type I (insulin-dependent) diabetic patients: assessment by the artificial pancreas. *Diabetologia* 1982; 23(1): 34-36.
88. Głowińska-Olszewska B, Jabłońska J, Otocka A, Florys B, Jamiołkowska M, Tobiaszewska M et al. Usefulness of short-term usage of real time continuous glucose monitoring system in achieving metabolic control improvement in adolescents with type 1 diabetes [Polnisch]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2011; 17(4): 179-187.
89. Glowinska-Olszewska B, Tobiaszewska M, Luczynski W, Bossowski A. Monthly use of a real-time continuous glucose monitoring system as an educational and motivational tool for poorly controlled type 1 diabetes adolescents. *Adv Med Sci* 2013; 58(2): 344-352.

90. Goedendorp MM, Tack CJ, Steggink E, Bloot L, Bazelmans E, Knoop H. Chronic fatigue in type 1 diabetes: highly prevalent but not explained by hyperglycemia or glucose variability. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 73-80.
91. Gondhalekar R, Dassau E, Zisser HC, Doyle FJ 3rd. Periodic-zone model predictive control for diurnal closed-loop operation of an artificial pancreas. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(6): 1446-1460.
92. González-Molero I, Domínguez-López M, Guerrero M, Carreira M, Caballero F, Rubio-Martín E et al. Use of telemedicine in subjects with type 1 diabetes equipped with an insulin pump and real-time continuous glucose monitoring. *J Telemed Telecare* 2012; 18(6): 328-332.
93. Gouni R, Errikson M, Gribble L, Kerr D, Coppini D. Changes in interstitial glucose are not associated with exacerbation of pain in subjects with diabetes with painful neuropathy. *Diabet Med* 2014; 31(Suppl 1): 142.
94. Guelho D, Paiva I, Batista C, Barros L, Carrilho F. A1c, glucose variability and hypoglycemia risk in patients with type 1 diabetes. *Minerva Endocrinol* 2014; 39(2): 127-133.
95. Hadjidakis DI, Raptis SA, Raptis AE, Karaiskos C, Souvatzoglou A, Diamantopoulos EJ. The antidiabetic action of somatostatin-28 as assessed by the artificial endocrine pancreas: greater potency than somatostatin-14. *Horm Metab Res* 1987; 19(11): 574-578.
96. Hagander B. Fibre and the diabetic diet: an evaluation of the metabolic response to standardized meals. *Acta Med Scand Suppl* 1987; 716: 1-55.
97. Halfon P, Belkhadir J, Slama G. Correlation between amount of carbohydrate in mixed meals and insulin delivery by artificial pancreas in seven IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989; 12(6): 427-429.
98. Hameed S, Jaffé A, Verge CF. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD): the end stage of progressive insulin deficiency. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(8): 747-760.
99. Hanair H, Bertrand M, Guerci B, Anduze Y, Guillaume E, Ritz P. High glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring after surgical treatment of obesity by gastric bypass. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(6): 625-630.
100. Harvey RA, Dassau E, Zisser HC, Bevier W, Seborg DE, Jovanovic L et al. Clinically relevant hypoglycemia prediction metrics for event mitigation. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(8): 719-727.
101. Heinemann L, Franc S, Phillip M, Battelino T, Ampudia-Blasco FJ, Bolinder J et al. Reimbursement for continuous glucose monitoring: a European view. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(6): 1498-1502.

102. Hempe JM, McCarter RJ, Chalew SA. Comment on: "Persistence of individual variations in glycated hemoglobin: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Randomized Trial" (Diabetes Care 2011; 34(6):1315-1317). Diabetes Care 2011; 34(11): e170.
103. Hermanides J, DeVries JH. Sensor-augmented insulin pump more effective than multiple daily insulin injections for reducing HbA1C in people with poorly controlled type 1 diabetes. Evid Based Med 2011; 16(2): 46-48.
104. Hernando ME, García-Sáez G, Martínez-Sarriegui I, Rodríguez-Herrero A, Pérez-Gandía C, Rigla M et al. Automatic data processing to achieve a safe telemedical artificial pancreas. J Diabetes Sci Technol 2009; 3(5): 1039-1046.
105. Hirsch IB. Low glucose suspend: ready for prime time? Diabetes Technol Ther 2012; 14(3): 201-202.
106. Hirsch IB, O'Brien KD. How to best manage glycemia and non-glycemia during the time of acute myocardial infarction. Diabetes Technol Ther 2012; 14(Suppl 1): S22-S32.
107. Hirsch L. Contributions to insulin injection in obese patients, and new developments to enable the artificial pancreas. Diabetes Technol Ther 2013; 15(Suppl 1): A138.
108. Hitman GA. Access to insulin pump therapy and continuous glucose monitoring: is it an even playing field? Diabet Med 2012; 29(8): 971.
109. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Herkner H, Metnitz PGH, Madl C. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. Intensive Care Med 2009; 35(8): 1383-1389.
110. Hovorka R, Nodale M, Haidar A, Wilinska ME. Assessing performance of closed-loop insulin delivery systems by continuous glucose monitoring: drawbacks and way forward. Diabetes Technol Ther 2013; 15(1): 4-12.
111. Hughes-Karvetski C, Patek SD, Breton MD, Kovatchev BP. Historical data enhances safety supervision system performance in T1DM insulin therapy risk management. Comput Methods Programs Biomed 2013; 109(2): 220-225.
112. Imai S, Fukui M, Kajiyama S. Effect of eating vegetables before carbohydrates on glucose excursions in patients with type 2 diabetes. J Clin Biochem Nutr 2014; 54(1): 7-11.
113. Inchiostro S, Candido R, Cavalot F. How can we monitor glycaemic variability in the clinical setting? Diabetes Obes Metab 2013; 15(Suppl 2): 13-16.
114. Iscoe KE, Corcoran M, Riddell MC. High rates of nocturnal hypoglycemia in a unique sports camp for athletes with type 1 diabetes: lessons learned from continuous glucose monitoring systems. Can J Diabetes 2008; 32(3): 182-189.

115. Ito H, Abe M, Shinozaki M, Oshikiri K, Yamashita H, Nakashima M et al. Hypoglycemia observed during continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus treated by subcutaneous insulin injection. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(7): 586-590.
116. Jacobs PG, El Youssef J, Castle JR, Engle JM, Branigan DL, Johnson P et al. Development of a fully automated closed loop artificial pancreas control system with dual pump delivery of insulin and glucagon. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 397-400.
117. Jensen MH, Christensen TF, Tarnow L, Seto E, Dencker Johansen M, Hejlesen OK. Real-time hypoglycemia detection from continuous glucose monitoring data of subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(7): 538-543.
118. Johansen MD, Gjerløv I, Christiansen JS, Hejlesen OK. Interindividual and intraindividual variations in postprandial glycemia peak time complicate precise recommendations for self-monitoring of glucose in persons with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(2): 356-361.
119. Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(2): 233-240.
120. Kaiserman K, Buckingham BA, Prakasam G, Gunville F, Slover RH, Wang Y et al. Acceptability and utility of the mySentry remote glucose monitoring system. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(2): 356-361.
121. Kalmovich B, Bar-Dayyan Y, Boaz M, Wainstein J. Continuous glucose monitoring in patients undergoing cardiac surgery. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(3): 232-238.
122. Kanderian SS, Weinzimer SA, Steil GM. The identifiable virtual patient model: comparison of simulation and clinical closed-loop study results. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(2): 371-379.
123. Karabouta K, Cheney S, Balapatabendi MA, Greening J. The mandatory requirement for sensor augmented insulin pump therapy in infants with illustration of the pitfalls within this age group. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A54.
124. Keenan DB, Cartaya R, Mastrototaro JJ. Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(1): 111-118.
125. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW et al. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with guardian and Veo calibration algorithms. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(3): 225-231.
126. Khalil AB, Beshyah SA, Abu Awad SM, Benbarka MM, Haddad M, Al-Hassan D et al. Ramadan fasting in diabetes patients on insulin pump therapy augmented by continuous glucose monitoring: an observational real-life study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(9): 813-818.

127. Khovanova NA, Khovanov IA, Sbrano L, Griffiths F, Holt TA. Characterisation of linear predictability and non-stationarity of subcutaneous glucose profiles. *Comput Methods Programs Biomed* 2012; 110(3): 260-267.
128. Kim HS, Shin JA, Chang JS, Cho JH, Son HY, Yoon KH. Continuous glucose monitoring: current clinical use. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 2): 73-78.
129. Kim J, Kim SM, Nguyen HCT, Redondo MJ. Therapeutics in pediatric diabetes: insulin and non-insulin approaches: part of a series on pediatric pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. *Pharmacol Res* 2012; 65(1): 1-4.
130. King AB, Clark D, Wolfe GS. Contribution of the dawn phenomenon to the fasting and postbreakfast hyperglycemia in type 1 diabetes treated with once-nightly insulin glargine. *Endocr Pract* 2012; 18(4): 558-562.
131. King AB, Clark D, Wolfe GS. How much do I give? Dose estimation formulas for once-nightly insulin glargine and premeal insulin lispro in type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012; 18(3): 382-386.
132. King AB, Clark D, Wolfe GS. The number of basal rates required to achieve near-normal basal glucose control in pump-treated type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(10): 900-903.
133. Kollman C, Wilson DM, Wysocki T, Tamborlane WV, Beck RW. Limitations of statistical measures of error in assessing the accuracy of continuous glucose sensors. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(5): 665-672.
134. Konya J, Ng JM, Cox H, Cooke M, Lewis N, Bhandari S et al. Use of complementary markers in assessing glycaemic control in people with diabetic kidney disease undergoing iron or erythropoietin treatment. *Diabet Med* 2013; 30(10): 1250-1254.
135. Kordonouri O, Hartmann R, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R et al. Sensor augmented pump therapy from onset of type 1 diabetes: late follow-up results of the Pediatric Onset Study. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(7): 515-518.
136. Kourtoglou GI. Insulin therapy and exercise. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93(Suppl 1): S73-S77.
137. Kovatchev B. Closed loop control for type 1 diabetes. *BMJ* 2011; 342: d1911.
138. Kovatchev BP, Clarke WL, Breton M, Brayman K, McCall A. Quantifying temporal glucose variability in diabetes via continuous glucose monitoring: mathematical methods and clinical application. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(6): 849-862.
139. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM et al. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas. *Diabetes Care* 2013; 36(7): 1851-1858.

140. Kugelberg E. Device therapy: automatic insulin-pump suspension reduces hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(9): 502.
141. Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Nodale M, Wilinska ME et al. Accuracy of continuous glucose monitoring during exercise in type 1 diabetes pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(3): 223-229.
142. Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Harris J, Xing D, Kollman C et al. Meta-analysis of overnight closed-loop randomized studies in children and adults with type 1 diabetes: the Cambridge cohort. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(6): 1352-1362.
143. Kumareswaran K, Evans ML, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: towards improved diabetes care. *Discov Med* 2012; 13(69): 159-170.
144. Kusunoki Y, Katsuno T, Miyakoshi K, Ikawa T, Nakae R, Ochi F et al. Effects of switching from insulin glargine or detemir to insulin degludec in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2013; 4(2): 461-472.
145. Leal Y, Gonzalez-Abril L, Lorencio C, Bondia J, Vehi J. Detection of correct and incorrect measurements in real-time continuous glucose monitoring systems by applying a postprocessing support vector machine. *IEEE Trans Biomed Eng* 2013; 60(7): 1891-1899.
146. Lee SW, Cao M, Sajid S, Hayes M, Choi L, Rother C et al. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged post-prandial hyperglycaemia better than standard bolus in type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17(4): 211-216.
147. Leelarathna L, Guzder R, Muralidhara K, Evans ML. Diabetes: glycaemic control in type 1. *Clin Evid (Online)* 2011: pii 0607.
148. Leelarathna L, Nodale M, Allen JM, Elleri D, Kumareswaran K, Haidar A et al. Evaluating the accuracy and large inaccuracy of two continuous glucose monitoring systems. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(2): 143-149.
149. Lessan N, Hasan H, Barakat MT. Ramadan fasting: a study of changes in glucose profiles among patients with diabetes using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2012; 35(5): e37.
150. Levetan C, Want LL, Weyer C, Strobel SA, Crean J, Wang Y et al. Impact of pramlintide on glucose fluctuations and postprandial glucose, glucagon, and triglyceride excursions among patients with type 1 diabetes intensively treated with insulin pumps. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 1-8.
151. Liberatore del Roio R Jr, Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82(4): 249-254.
152. Liberty IF, Gelber A, Novack L, Novack V, Boteach E, Harman-Boehm I. Timing of insulin bolus in patients with type 1 diabetes: effect on glucose control and variability using CGMS. *Practical Diabetes* 2012; 29(3): 98c-102c.

153. Lin CH, Huang CH, Tsai JS, Hsieh SH, Sun JH, Huang BY et al. Effects of a novel short-term continuous subcutaneous insulin infusion program evaluated by continuous glucose monitoring on young adult type 1 diabetic patients in Taiwan. *Endocr J* 2011; 58(10): 835-840.
154. Little SA, Leelarathna L, Barendse SM, Walkinshaw E, Tan HK, Lubina Solomon A et al. Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: underlying drivers and potential strategies for successful prevention. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30(3): 175-190.
155. Lo C, Lui M, Ranasinha S, Teede HJ, Kerr PG, Polkinghorne K et al. Defining the relationship between HbA_{1c} and average plasma glucose in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S453.
156. Lo C, Lui M, Ranasinha S, Teede HJ, Kerr PG, Polkinghorne KR et al. Defining the relationship between average glucose and HbA_{1c} in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104(1): 84-91.
157. Lü LF, Wang C, Liu GJ, Chen DW, Chen LH, Li YH et al. Estimating intraday blood glucose variability through self-monitoring of blood glucose in people with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes [Chinesisch]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011; 42(1): 95-100.
158. Lucchesi MBB, Komatsu WR, Gabbay MAL, Dib SA. A 12-wk follow-up study to evaluate the effects of mixing insulin lispro and insulin glargine in young individuals with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(7): 519-524.
159. Luijck YM, De Vries JH, Mader JK, Doll W, Place J, Renard E et al. Accuracy and reliability of current continuous glucose monitoring systems: a direct comparison. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(1): A83.
160. Luijck YM, Mader JK, Doll W, Pieber T, Farret A, Place J et al. Accuracy and reliability of continuous glucose monitoring systems: a head-to-head comparison. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(8): 722-727.
161. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1462-1465.
162. Maahs DM, Chase HP, Westfall E, Slover R, Huang S, Shin JJ et al. The effects of lowering nighttime and breakfast glucose levels with sensor-augmented pump therapy on hemoglobin A_{1c} levels in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(5): 284-291.
163. Maahs DM, Mayer-Davis E, Bishop FK, Wang L, Mangan M, McMurray RG. Outpatient assessment of determinants of glucose excursions in adolescents with type 1 diabetes: proof of concept. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(8): 658-664.
164. Mackowiak L, Finan DA, McCann TW, Venugopalan R, Zisser H, Anhalt H. Feasibility study assessing hypoglycaemia-hyperglycaemia minimiser (HHM) system in patients with type 1 diabetes in a clinical research centre (CRC). *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S434.

165. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Drugs* 2014; 16(2): 141-150.
166. Mandl KD, McNabb M, Marks N, Weitzman ER, Kelemen S, Eggleston EM et al. Participatory surveillance of diabetes device safety: a social media-based complement to traditional FDA reporting. *J Am Med Inform Assoc* 2014; 21(4): 687-691.
167. Manohar C, Levine JA, Nandy DK, Saad A, Man CD, McCrady-Spitzer SK et al. The effect of walking on postprandial glycemic excursion in patients with type 1 diabetes and healthy people. *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2493-2499.
168. Maran A, Pavan P, Bonsembiante B, Brugin E, Ermolao A, Avogaro A et al. Continuous glucose monitoring reveals delayed nocturnal hypoglycemia after intermittent high-intensity exercise in nontrained patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(10): 763-768.
169. Markowitz JT, Volkening LK, Butler DA, Antisdell-Lomaglio J, Anderson BJ, Laffel LMB. Re-examining a measure of diabetes-related burden in parents of young people with type 1 diabetes: the Problem Areas in Diabetes Survey - Parent Revised version (PAID-PR). *Diabet Med* 2012; 29(4): 526-530.
170. Marzelli MJ, Mazaika PK, Barnea-Goraly N, Hershey T, Tsalikian E, Tamborlane W et al. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 63(1): 343-353.
171. Matejko B, Grzanka M, Kiec-Wilk B, Malecki MT, Klupa T. Clinical factors affecting the perception of hypoglycemia in type 1 diabetes patients treated with personal insulin pumps. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20(1): 152-154.
172. Matsuura K, Mori Y, Nakamura A, Yokoyama J, Utsunomiya K. Effect of miglitol as an add-on to bolus insulin on postprandial glycemic excursions in type 2 diabetes patients assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(5): 423-429.
173. Mauras N, Xing D, Beck RW, Tamborlane WV, Fiallo-Scharer R, Hirsch I et al. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1004-1008.
174. McCall AL, Cox DJ, Crean J, Gloster M, Kovatchev BP. A novel analytical method for assessing glucose variability: using CGMS in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8(6): 644-653.
175. McCall AL, Farhy LS. Treating type 1 diabetes: from strategies for insulin delivery to dual hormonal control. *Minerva Endocrinol* 2013; 38(2): 145-163.
176. McCoy R, Smith S. Insulin pumps with a sensor and threshold-suspend reduced nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 2013; 159(6): JC7.

177. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(2): 253-263.
178. Meade LT. The use of continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(2): 190-195.
179. Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(8): 813-818.
180. Mori Y, Ohta T, Shiozaki M, Yokoyama J, Utsunomiya K. The effect of a low-carbohydrate/high-monounsaturated fatty acid liquid diet and an isoleucine-containing liquid diet on 24-H glycemic variability in diabetes patients on tube feeding: a comparison by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(7): 619-623.
181. Mori Y, Ohta T, Yokoyama J, Utsunomiya K. Effects of low-carbohydrate/high-monounsaturated fatty acid liquid diets on diurnal glucose variability and insulin dose in type 2 diabetes patients on tube feeding who require insulin therapy. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(9): 762-767.
182. Mori Y, Shiozaki M, Matsuura K, Tanaka T, Yokoyama J, Utsunomiya K. Evaluation of efficacy of acarbose on glucose fluctuation and postprandial glucose using continuous glucose monitoring in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(4): 467-470.
183. Mori Y, Taniguchi Y, Miyazaki S, Yokoyama J, Utsunomiya K. Effects of add-on treatment with sitagliptin on narrowing the range of glucose fluctuations in Japanese type 2 diabetes patients receiving insulin therapy. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(3): 237-240.
184. Morimoto A, Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Tajima N, Utsunomiya K. Relationship among A_{1c} , hypoglycemia, and hyperglycemia in Japanese with type 2 diabetes: results from continuous glucose monitoring data. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(6): 667-670.
185. Mortellaro M, DeHennis A. Performance characterization of an abiotic and fluorescent-based continuous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes. *Biosens Bioelectron* 2014; 61: 227-231.
186. Murphy HR. 21st century diabetes care: a marriage between humans and technology. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24(5): 219-221.
187. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, Harris J, Simmons D, Rayman G et al. Closed-loop insulin delivery during pregnancy complicated by type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(2): 406-411.
188. Murphy HR, Rayman G, Duffield K, Lewis KS, Kelly S, Johal B et al. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2785-2791.
189. Neithercott T. Continuous glucose monitors. *Diabetes Forecast* 2012; 65(1): 44-46.

190. Nimri R, Atlas E, Ajzensztejn M, Miller S, Oron T, Phillip M. Feasibility study of automated overnight closed-loop glucose control under MD-logic artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: the DREAM Project. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(8): 728-735.
191. Nishimura R. Efficacy of DPP-4 inhibitor evaluated by CGM (continuous glucose monitoring) [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2012; 70(11): 2023-2029.
192. Norgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, Lalic NM, Jarosz-Chobot P, Kocsis G et al. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: the INTERPRET study. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(4): 273-280.
193. Ogata H, Tokuyama K, Nagasaka S, Ando A, Kusaka I, Sato N et al. Long-range negative correlation of glucose dynamics in humans and its breakdown in diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291(6): R1638-R1643.
194. Ogata H, Tokuyama K, Nagasaka S, Tsuchita T, Kusaka I, Ishibashi S et al. The lack of long-range negative correlations in glucose dynamics is associated with worse glucose control in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 2012; 61(7): 1041-1050.
195. O'Neal DN, Adhya S, Jenkins A, Ward G, Welsh JB, Voskanyan G. Feasibility of adjacent insulin infusion and continuous glucose monitoring via the Medtronic Combo-Set. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(2): 381-388.
196. Overland J, Molyneaux L, Tewari S, Fatouros R, Melville P, Foote D et al. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(5): 460-463.
197. Pagano G, Tagliaferro V, Carta Q, Caselle MT, Bozzo C, Vitelli F et al. Metformin reduces insulin requirement in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983; 24(5): 351-354.
198. Palerm CC, Desborough L. Simulation models for population glucose distributions and individual glucose trends. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S431.
199. Pappada SM, Cameron BD, Rosman PM, Bourey RE, Papadimos TJ, Olorunto W et al. Neural network-based real-time prediction of glucose in patients with insulin-dependent diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 135-141.
200. Patte C, Pleus S, Galley P, Weinert S, Haug C, Freckmann G. Feasibility of overnight closed-loop control based on hourly blood glucose measurements. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(4): 902-909.
201. Patton SR, Dolan LM, Chen M, Powers SW. Dietary adherence and mealtime behaviors in young children with type 1 diabetes on intensive insulin therapy. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113(2): 258-262.

202. Patton SR, Dolan LM, Smith LB, Brown MB, Powers SW. Examining mealtime behaviors in families of young children with type 1 diabetes on intensive insulin therapy. *Eat Behav* 2013; 14(4): 464-467.
203. Patton SR, Midyett LK, Dolan LM, Powers SW. A comparison of average daily risk range scores for young children with type 1 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring and self-monitoring data. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(3): 239-243.
204. Pelzer R, Mathews EH, Liebenberg L. Preliminary application of a new bolus insulin model for type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(5): 527-535.
205. Peoples T, Bailey T, Ronald B, Zisser HC, Janowski B, Huang S et al. Accuracy performance of the Medtronic NexSensor™ for 6 days in an inpatient setting using abdomen and buttocks insertion sites. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(2): 358-364.
206. Peyser T, Dassau E, Breton M, Skyler JS. The artificial pancreas: current status and future prospects in the management of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1311: 102-123.
207. Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(3): 215-228.
208. Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Glujovsky D, Alcaraz A, Lopez A et al. Sensor-augmented insulin pump for diabetic patients [Spanisch]. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy; 2012.
209. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(6): 1567-1574.
210. Pickup JC. Semi-closed-loop insulin delivery systems: early experience with low-glucose insulin suspend pumps. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(7): 695-698.
211. Place J, Robert A, Ben Brahim N, Keith-Hynes P, Farret A, Pelletier MJ et al. DiAs web monitoring: a real-time remote monitoring system designed for artificial pancreas outpatient trials. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(6): 1427-1435.
212. Pleus S, Schmid C, Link M, Zschornack E, Klotzer H-M, Haug C et al. Performance evaluation of a continuous glucose monitoring system under conditions similar to daily life. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(4): 833-841.
213. Prieto-Tenreiro A, Villar-Taibo R, Pazos-Couselo M, González-Rodríguez M, Casanueva F, García-López JM. Benefits of subcutaneous continuous insulin infusion in type 1 diabetic patients with high glycemic variability [Spanisch]. *Endocrinol Nutr* 2012; 59(4): 246-253.
214. Radermecker RP, Fayolle C, Brun JF, Bringer J, Renard E. Accuracy assessment of online glucose monitoring by a subcutaneous enzymatic glucose sensor during exercise in patients with type 1 diabetes treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 2013; 39(3): 258-262.

215. Radermecker RP, Saint Remy A, Scheen AJ, Bringer J, Renard E. Continuous glucose monitoring reduces both hypoglycaemia and HbA_{1c} in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated with a portable pump. *Diabetes Metab* 2010; 36(5): 409-413.
216. Radziuk J. The artificial pancreas. *Diabetes* 2012; 61(9): 2221-2224.
217. Rashotte J, Tousignant K, Richardson C, Fothergill-Bourbonnais F, Nakhla MM, Olivier P et al. Living with sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: adolescents' and parents' search for harmony. *Can J Diabetes* 2014; 38(4): 256-262.
218. Refuerzo JS, Garg A, Rech B, Ramin SM, Vidaeff A, Blackwell SC. Continuous glucose monitoring in diabetic women following antenatal corticosteroid therapy: a pilot study. *Am J Perinatol* 2012; 29(5): 335-338.
219. Renard E. Implantable glucose sensors for diabetes monitoring. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2004; 13(2): 78-86.
220. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29(5): 558-566.
221. Rios MS, Navascues I, Saban J, Ordoñez A, Sevilla F, Del Pozo E. Somatostatin analog SMS 201-995 and insulin needs in insulin-dependent diabetic patients studied by means of an artificial pancreas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(5): 1071-1074.
222. Ritholz MD, Beste M, Edwards SS, Beverly EA, Atakov-Castillo A, Wolpert HA. Impact of continuous glucose monitoring on diabetes management and marital relationships of adults with type 1 diabetes and their spouses: a qualitative study. *Diabet Med* 2014; 31(1): 47-54.
223. Riveline JP. Is continuous glucose monitoring (CGM) for everyone? To whom should CGM be prescribed and how? *Diabetes Metab* 2011; 37(Suppl 4): S80-S84.
224. Roze S, Lynch P, Brandt AS, Barsoe C, Jendle J. Health economic benefits of continuous glucose monitoring (CGM) versus self monitoring of blood glucose (SMBG) in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: A65.
225. Rubin RR, Peyrot M. Patient-reported outcomes and diabetes technology: a systematic review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 7(Suppl 3): 405-412.
226. Ruiz JL, Sherr JL, Cengiz E, Carria L, Roy A, Voskanyan G et al. Effect of insulin feedback on closed-loop glucose control: a crossover study. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(5): 1123-1130.
227. Ruiz-de-Adana MS, Domínguez-Lopez ME, Machado A, Colomo N, Anarte MT, C-Soriguer F. Real-time continuous glucose monitoring and National Health Services: do we have enough information to pay for it? [Spanisch]. *Avances en Diabetología* 2011; 27(6): 204-214.

228. Russell SJ, El-Khatib FH, Nathan DM, Magyar KL, Jiang J, Damiano ER. Blood glucose control in type 1 diabetes with a bihormonal bionic endocrine pancreas. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2148-2155.
229. Ruxer J, Mozdzan M, Loba J, Barański M, Ruxer M, Markuszewski L. Usefulness of continuous glucose monitoring system in detection of hypoglycaemic episodes in patients with diabetes in course of chronic pancreatitis [Polnisch]. *Pol Arch Med Wewn* 2005; 114(4): 953-957.
230. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Di Stefano P, Piarulli F, Fedele D et al. The importance of HbA_{1c} and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM). *Acta Diabetol* 2012; 49(1 Suppl): 153-160.
231. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A_{1c}. *JAMA* 2006; 295(14): 1688-1697.
232. Scaramuzza AE, Iafusco D, Rabbone I, Bonfanti R, Lombardo F, Schiaffini R et al. Use of integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system in children and adolescents with type 1 diabetes: a 3-year follow-up study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 99-103.
233. Schaupp L, Plank J, Köhler G, Schaller R, Wrighton C, Ellmerer M et al. Prediction of glucose concentration in post-cardiothoracic surgery patients using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 127-134.
234. Schechter A, Eyal O, Zuckerman-Levin N, Amihai-Ben-Yaacov V, Weintrob N, Shehadeh N. A prototype of a new noninvasive device to detect nocturnal hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(8): 683-689.
235. Schiel R, Thomas A, Kaps A, Bieber G. An innovative telemedical support system to measure physical activity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(9): 565-568.
236. Schmidt S, Finan DA, Duun-Henriksen AK, Jørgensen JB, Madsen H, Bengtsson H et al. Effects of everyday life events on glucose, insulin, and glucagon dynamics in continuous subcutaneous insulin infusion-treated type 1 diabetes: collection of clinical data for glucose modeling. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(3): 210-217.
237. Schmidt S, Nørgaard K. Sensor-augmented pump therapy at 36 months. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(12): 1174-1177.
238. Schreiver C, Jacoby U, Watzer B, Thomas A, Haffner D, Fischer DC. Glycaemic variability in paediatric patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI): a cross-sectional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79(5): 641-647.

239. Scuffi C, Lucarelli F, Valgimigli F. Minimizing the impact of time lag variability on accuracy evaluation of continuous glucose monitoring systems. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(6): 1383-1391.
240. Shepard JA, Gonder-Frederick L, Vajda K, Kovatchev B. Patient perspectives on personalized glucose advisory systems for type 1 diabetes management. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(10): 858-861.
241. Sherr J, Paula Collazo M, Caria L, Steffen A, Weyman K, Zgorski M et al. Safety of nighttime 2-hour suspension of basal insulin in pump-treated type 1 diabetes (T1D) even in absence of low glucose. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): A22.
242. Sherr J, Tamborlane WV, Xing D, Tsalikian E, Mauras N, Buckingham B et al. Achievement of target A_{1c} levels with negligible hypoglycemia and low glucose variability in youth with short-term type 1 diabetes and residual β -cell function. *Diabetes Care* 2012; 35(4): 817-820.
243. Sherr JL, Palau Collazo M, Cengiz E, Michaud C, Carria L, Steffen AT et al. Safety of nighttime 2-hour suspension of Basal insulin in pump-treated type 1 diabetes even in the absence of low glucose. *Diabetes Care* 2014; 37(3): 773-779.
244. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Clinical update on insulin pump therapy in combination with continuous glucose monitoring. *Minerva Endocrinol* 2013; 38(2): 133-143.
245. Smart CE, King BR, McElduff P, Collins CE. In children using intensive insulin therapy, a 20-g variation in carbohydrate amount significantly impacts on postprandial glycaemia. *Diabet Med* 2012; 29(7): e21-e24.
246. Smart CEM, Evans M, O'Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 3897-3902.
247. Soupal J, Skrha J Jr, Fajmon M, Horova E, Mraz M, Skrha J et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(4): 198-203.
248. Steed L, Cooke D, Hurel SJ, Newman SP. Development and piloting of an acceptability questionnaire for continuous glucose monitoring devices. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(2): 95-101.
249. Su JB, Wang XQ, Chen JF, Wu G, Jin Y. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A_{1c} and its response to further treatment with acarbose. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(1): 144-147.
250. Su JB, Wang XQ, Chen JF, Wu G, Jin Y, Xu F et al. Glycemic variability in gestational diabetes mellitus and its association with β cell function. *Endocrine* 2013; 43(2): 370-375.

251. Sun J, Dou JT, Wang XL, Yang GQ, Lü ZH, Zheng H et al. Correlation between 1,5-anhydroglucitol and glycemic excursions in type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(22): 3641-3645.
252. Switzer SM, Moser EG, Rockler BE, Garg SK. Intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(1): 89-104.
253. Tamborlane WV, Swan K, Weinzimer SA. Hypoglycemia in childhood type 1 diabetes mellitus: understanding and managing the dark side of intensive insulin therapy. *Insulin* 2007; 2(4): 157-165.
254. Tan HK, Hogg J, Dyer R, Lissett CA. Life changed for two patients with recurrent severe hypoglycaemia since starting on a real-time continuous glucose monitoring system. *Diabet Med* 2013; 30(Suppl s1): 1.
255. Tansey M, Laffel L, Cheng J, Beck R, Coffey J, Huang E et al. Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youths with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28(9): 1118-1122.
256. Tansey M, Weinzimer S, Beck R, Ruedy K, Cheng P, Tamborlane W et al. Extended 6-month follow-up of a randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care* 2013; 36(5): e63.
257. Tansey MJ, Beck RW, Buckingham BA, Mauras N, Fiallo-Scharer R, Xing D et al. Accuracy of the modified Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) sensor in an outpatient setting: results from a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) study. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(1): 109-114.
258. Tauschmann M, Hovorka R. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: toward closed-loop systems. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11(6): 943-955.
259. Terada T, Loehr S, Guigard E, McCargar LJ, Bell GJ, Senior P et al. Test-retest reliability of a continuous glucose monitoring system in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(8): 491-498.
260. Thomas A, Heinemann L. Prediction of the risk to develop diabetes-related late complications by means of the glucose pentagon model: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring study. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(3): 572-580.
261. Thrailkill KM, Jo CH, Cockrell GE, Moreau CS, Fowlkes JL. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 142-149.
262. Torlone E, Vitacolonna E. Insulin therapy in pregnancy today: is there a "gold standard"? *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 2013; 33(4): 189-198.

263. Traina AN, Lull ME, Hui AC, Zahorian TM, Lyons-Patterson J. Once-weekly exenatide as adjunct treatment of type 1 diabetes mellitus in patients receiving continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Can J Diabetes* 2014; 38(4): 269-272.
264. Tsalikian E, Fox L, Weinzimer S, Buckingham B, White NH, Beck R et al. Feasibility of prolonged continuous glucose monitoring in toddlers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(4): 301-307.
265. Tsujino D, Utsunomiya K. Continuous glucose monitoring (CGM) [Chinesisch]. *Rinsho Byori* 2014; 62(1): 53-59.
266. Turksoy K, Quinn LT, Littlejohn E, Cinar A. An integrated multivariable artificial pancreas control system. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8(3): 498-507.
267. Van Bon AC, Brouwer TB, Von Basum G, Hoekstra JBL, DeVries JH. Future acceptance of an artificial pancreas in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(7): 731-736.
268. Van Bon AC, Jonker LD, Koebrugge R, Koops R, Hoekstra JBL, DeVries JH. Feasibility of a bihormonal closed-loop system to control postexercise and postprandial glucose excursions. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(5): 1114-1122.
269. Van Bon AC, Verbitskiy E, Von Basum G, Hoekstra JBL, DeVries JH. Exercise in closed-loop control: a major hurdle. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(6): 1337-1341.
270. Van Heusden K, Dassau E, Zisser HC, Seborg DE, Doyle FJ 3rd. Control-relevant models for glucose control using a priori patient characteristics. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012; 59(7): 1839-1849.
271. Vantghem MC, Defrance F, Quintin D, Leroy C, Raverdi V, Prevost G et al. Treating diabetes with islet transplantation: lessons from the past decade in Lille. *Diabetes Metab* 2014; 40(2): 108-119.
272. Varanasi A, Bellini N, Rawal D, Vora M, Makdissi A, Dhindsa S et al. Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(1): 77-84.
273. Veeze HJ, Hommel E, Simm D, Rytter K, Gharib M, Racault AS et al. Performance, user satisfaction and safety evaluation of connected care device in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A26.
274. Venugopalan R, Finan DA, Levy BL. Insulin pumps in AP systems. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A11-A12.
275. Vigerel C, Sola-Gazagnes A, Nejjar S, M'Bemba J, Boitard C, Slama G et al. Ambulatory 24-hour fast using flexible insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2011; 37(6): 553-559.
276. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Manning PJ, Duffull SB, Walker RJ. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology* 2012; 17(2): 182-188.

277. Wakhloo AK, Beyer J, Diederich C, Schulz G. Einfluß von Nahrungsfett auf Blutzuckerspiegel und Insulinverbrauch nach Einnahme verschiedener Kohlenhydratträger bei Typ-I-Diabetikern am künstlichen Pankreas. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109(42): 1589-1594.
278. Wang Z, Li L, Zheng F, Jia C, Ruan Y, Li H. Correlation between the amplitude of glucose excursion and the oxidative/antioxidative system in subjects with different types of glucose regulation. *Biomed Environ Sci* 2011; 24(1): 68-73.
279. Ward WK, Castle JR, El Youssef J. Safe glycemic management during closed-loop treatment of type 1 diabetes: the role of glucagon, use of multiple sensors, and compensation for stress hyperglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(6): 1373-1380.
280. Waugh N, Royle P, Craigie I, Ho V, Pandit L, Ewings P et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess* 2012; 16(24): iii-iv, 1-179.
281. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014; 37(4): 1048-1051.
282. Weinzimer S, Miller K, Beck R, Xing D, Fiallo-Scharer R, Gilliam LK et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 17-22.
283. Wilhelm B, Forst S, Weber M, Larbig M, Pfützner A, Forst T. Evaluation of CGMS during rapid blood glucose changes in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8(2): 146-155.
284. Wilson DM, Xing D, Beck RW, Block J, Bode B, Fox LA et al. Hemoglobin A_{1c} and mean glucose in patients with type 1 diabetes: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Randomized Trial. *Diabetes Care* 2011; 34(3): 540-544.
285. Wilson DM, Xing D, Cheng J, Beck RW, Hirsch I, Kollman C et al. Persistence of individual variations in glycated hemoglobin: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Randomized Trial. *Diabetes Care* 2011; 34(6): 1315-1317.
286. Winikoff J, Drexler A. Who needs an artificial pancreas? *J Diabetes* 2013; 5(3): 254-257.
287. Wolfsdorf JL. How effective is continuous glucose monitoring in intensively treated type 1 diabetes mellitus? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(3): 134-135.
288. Wood JR, Silverstein J. Incretins and amylin in pediatric diabetes: new tools for management of diabetes in youth. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(4): 502-508.

289. Wu D, Gong CX, Meng X, Yang QL. Correlation between blood glucose fluctuations and activation of oxidative stress in type 1 diabetic children during the acute metabolic disturbance period. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126(21): 4019-4022.
290. Xing D, Kollman C, Beck RW, Tamborlane WV, Laffel L, Buckingham BA et al. Optimal sampling intervals to assess long-term glycemic control using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(3): 351-358.
291. Yang XJ, He H, Lü XF, Wen XR, Wang C, Chen DW et al. Association of glycaemic variability and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus [Chinesisch]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2012; 43(5): 734-738.
292. Yano Y, Hayakawa M, Kuroki K, Ueno H, Yamagishi S, Takeuchi M et al. Nighttime blood pressure, nighttime glucose values, and target-organ damages in treated type 2 diabetes patients. *Atherosclerosis* 2013; 227(1): 135-139.
293. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malcolm J et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(3): 537-542.
294. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Malcolm J, Boulay P et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(4): 669-675.
295. Yatabe T, Yamazaki R, Kitagawa H, Okabayashi T, Yamashita K, Hanazaki K et al. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2011; 39(3): 575-578.
296. Yeh HC, Lau BD, Golden SH, Donner T, Brown TT, Bass EB. Insulin delivery and glucose monitoring methods: future research needs; AHRQ publication no. 13-EHC037-EF [online]. 06.2013 [Zugriff: 20.11.2014]. (AHRQ Future Research Needs Paper; Band 32). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153129/pdf/TOC.pdf>.
297. Yeh HC, Lau BD, Golden SH, Donner T, Brown TT, Bass EB. Insulin delivery and glucose monitoring methods: future research needs; AHRQ publication no. 13-EHC037-EF [online]. 03.2013 [Zugriff: 20.11.2014]. (AHRQ Future Research Needs Paper; Band 32). URL: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/514/1416/FRN-32-Insulin-Pump-130228.pdf>.
298. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A, Phillip M, Jovanovic L, Hod M. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2003; 101(4): 633-638.
299. Zarkogianni K, Vazeou A, Mougiakakou SG, Prountzou A, Nikita KS. An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58(9): 2467-2477.

300. Zdarska DJ, Kvapil M, Rusavy Z, Krcma M, Broz J, Krivska B et al. Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: the COBIN2 study. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126(7-8): 228-237.
301. Zheng FP, Wang Z, Li H, Jia CF, Zhang N, Yuan HD. Correlation between the amplitude of glucose excursion and plasma 8-iso prostaglandin F₂alpha level in subjects with different types of glucose regulation [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009; 89(10): 651-654.
302. Zheng H, Nathan DM, Schoenfeld DA. Using a multi-level B-spline model to analyze and compare patient glucose profiles based on continuous monitoring data. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(6): 675-682.
303. Zhou J, Lv X, Mu Y, Wang X, Li J, Zhang X et al. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in Chinese diabetes patients: a multicenter study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(8): 710-718.
304. Zhu JH, Liu YS, Wang YJ, Wang HW, Zhao HF, Huang W et al. Comparison of the influence of intravenously infused xylitol and glucose on blood glucose variability in type 2 diabetic patients [Chinesisch]. *Chinese Journal of Clinical Nutrition* 2009; 17(4): 201-204.
305. Zijlstra E, Heise T, Nosek L, Heinemann L, Heckermann S. Continuous glucose monitoring: quality of hypoglycaemia detection. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2): 130-135.
306. Zucchini S, Scipione M, Balsamo C, Maltoni G, Rollo A, Molinari E et al. Comparison between sensor-augmented insulin therapy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections in everyday life: 3-day analysis of glucose patterns and sensor accuracy in children. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(12): 1187-1193.
307. Zueger T, Diem P, Mougiakakou S, Stettler C. Influence of time point of calibration on accuracy of continuous glucose monitoring in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(7): 583-588.

E6

1. Adams E. Appropriate use of insulin pump: real-time continuous glucose monitoring systems in the veteran population; brief overview [online]. 07.2006 [Zugriff: 10.09.2013]. URL: <http://www4.va.gov/VATAP/docs/InsulinPump2008tagm.pdf>.
2. Adolfsson P, Rnhagen H, Cooper K, Gautham R, Jendle J. Good glucose sensor accuracy and less pain with insertion on the lower back. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(Suppl s15): 128.
3. Ahmann A, Buse JB, Berganstal RM, Tanenberg R. HbA_{1c} and sensor use in adults during a 1-year randomised controlled trial comparing sensor-augmented pump therapy and multiple daily injection therapy. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S401.
4. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Continuous glucose monitoring system. Edmonton: AHFMR; 1999.

5. Allen J, Elleri D, Nodale M, Wilinska ME, Mangat JS, Larsen AMF et al. Automated overnight closed-loop glucose control in young children with type 1 diabetes (T1D). *Pediatr Diabetes* 2010; 11(Suppl s14): 101-102.
6. Allen JM, Elleri D, Kumareswaran K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K et al. Closed-loop glycaemic control over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S395.
7. Ambrosino JM, Weinzimer SA, Steffen AT, Ruedy K. Short-term psychosocial impact of sensor-augmented pump therapy within three months of diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A586.
8. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. Closed-loop insulin delivery system ('artificial pancreas') for management of hypoglycaemia in type 1 diabetics: horizon scanning technology prioritising summary [online]. 06.2010 [Zugriff: 21.08.2013]. URL: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/C8A5BA60BD01A93ECA257757000A2015/\\$File/PS_closed_loop%20insulin%20delivery%20system%20june%202010.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/C8A5BA60BD01A93ECA257757000A2015/$File/PS_closed_loop%20insulin%20delivery%20system%20june%202010.pdf).
9. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. Continuous glucose monitoring devices: horizon scanning report. Christchurch: Commonwealth of Australia; 2006. URL: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/5C628CB247FB4B07CA2575AD0080F336/\\$File/Continuous%20glucose%20monitoring%20devices%20June2006.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/5C628CB247FB4B07CA2575AD0080F336/$File/Continuous%20glucose%20monitoring%20devices%20June2006.pdf).
10. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. Continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: horizon scanning technology prioritising summary [online]. 02.2009 [Zugriff: 21.08.2013]. URL: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/\\$File/PS_Continuous%20Glucose%20Monitoring%20in%20Pregnant%20Women%20with%20Diabetes.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/$File/PS_Continuous%20Glucose%20Monitoring%20in%20Pregnant%20Women%20with%20Diabetes.pdf).
11. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. GlucoWatch G2 Biographer for the non-invasive monitoring of glucose levels: horizon scanning report. Christchurch: Commonwealth of Australia; 2004. URL: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/58685F8B48CC9EE7CA2575AD0080F340/\\$File/GlucoWatch%20HS%20Report.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/58685F8B48CC9EE7CA2575AD0080F340/$File/GlucoWatch%20HS%20Report.pdf).
12. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. GlucoWatch G2: a watch designed primarily for children with type I diabetes to continuously monitor glucose levels [online]. 01.2004 [Zugriff: 21.08.2013]. (Horizon Scanning Prioritising Summaries; Band 3(6)). URL: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/0F241E92D0D21759CA2575AD0080F322/\\$File/GlucoWatch%202004%20v3_6.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/0F241E92D0D21759CA2575AD0080F322/$File/GlucoWatch%202004%20v3_6.pdf).

13. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. Guardian continuous glucose monitoring system: blood glucose monitoring in diabetic patients [online]. 05.2004 [Zugriff: 21.08.2013]. (Horizon Scanning Prioritising Summaries; Band 5(6)). URL: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/466F187FF5E6A6ACA2575AD0080F2FA/\\$File/v5_6.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/466F187FF5E6A6ACA2575AD0080F2FA/$File/v5_6.pdf).
14. Bailey TS, Zisser H, Nakamura K, Chang A, Liljenquist D. Prototype 4th generation of dexcom continuous glucose monitoring system with improved home alert rates. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A238-A239.
15. Bastyr EJ, Bergenstal RM, Rosenstock J, Prince MJ, Qu Y, Jacober SJ. The novel long-acting insulin LY2605541 is superior to insulin glargine in lowering intra-day glucose variability and hypoglycemia event rate from continuous glucose monitoring (CGM) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A90.
16. Battelino T. Exercise and continuous glucose monitoring. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(Suppl s14): 8.
17. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schutz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R et al. The SWITCH study: continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(Suppl s15): 30.
18. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schutz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): S101-S102.
19. Bay C, Lommer Kristensen P, Pedersen-Bjergaard U, Tarnow L, Thorsteinsson B. Accuracy of nocturnal continuous glucose monitoring (CGM) in type 1 diabetes patients at high risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S255.
20. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Van Hole C, Van Weissenbruch M, Midgley PM et al. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96(Suppl 1): Fa37.
21. Beck RW, Calhoun P, Kollman C. Challenges for outpatient closed loop studies: how to assess efficacy. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(1): 1-3.
22. Bergenstal RM, Buse JB, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AYM et al. Exenatide added to insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes provided excellent fasting and postprandial control with weight loss and no increased risk of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S37.
23. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. Sensor-augmented pump therapy for A_{1c} reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A112-A113.
24. BlueCross BlueShield Association. Use of intermittent or continuous interstitial fluid glucose monitoring in patients with diabetes mellitus. Chicago: BCBS; 2003. (TEC Assessments; Band 18(16)).

25. BlueCross BlueShield Association. Use of intermittent or continuous interstitial fluid glucose monitoring in patients with diabetes mellitus. Chicago: BCBS; 2002. (TEC Assessments; Band 17(2)).
26. Bode B, Hirsch IB. Sustained reduction of biochemical, clinical and severe hypoglycaemia with extended CGM use: results of JDRF CGM six month extension study. *Diabetologia* 2009; 52(1 Suppl): S235.
27. Bode B, Lee SW, Kaufman FR. Predictors of hypoglycemia during the run-in period of the ASPIRE-2 study. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): A35.
28. Bode B, Xing D. Sustained benefits of continuous glucose monitoring through 12 months of sensor use in the JDRF CGM randomized clinical trial. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): A53-A54.
29. Bragd J, Adamson U, Lins PE, Dobeln AV, Oskarsson P. Basal insulin substitution with glargine or CSII in adult type 1 diabetes patients: a randomized controlled trial. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): Abstract no 229-OR.
30. Brand-Miller JC, Bao J, Gilbertson HR, Gray R, Munns D, Howard G et al. Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes: Normal Insulin Demand for Dose Adjustment (NIDDA study). *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S400.
31. Bratina N. The SWITCH study: the impact of continuous glucose monitoring on health care resource utilization. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): A3.
32. Brazeau AS, Desjardins K, Suppère C, Briand P, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Physical activity promotion in adults with type 1 diabetes: the PAP-1 pilot program. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A576.
33. Breton MD, Patek SD, Demartini S, Farret A, Brown S, Hughes CS et al. Modular Advisory/Automated Control (AAC) reduces glucose excursions out of a safe range and hypoglycemia in adults & adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A41.
34. Breton MD, Patek SD, Farret A, Place J, Demartini S, Brown S et al. Safety supervision system: first clinical trials. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 176.
35. Brunner R, Kitzberger R, Miehsler W, Fuhrmann V, Madl C, Holzinger U. Impact of real-time continuous glucose monitoring on glucose variability in critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14(Suppl 1): P577.
36. Brunner R, Kitzberger R, Miehsler W, Madl C, Holzinger U. The impact of real time continuous glucose monitoring on glucose variability in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010; 36(2 Suppl): S331.
37. Buckingham B, Slover R, Weinzimer S, Dimeglio LA, Bremer A, Cantwell M et al. Effect of a Hybrid Closed-Loop (HCL) on restoring metabolic control at the onset of diabetes. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A226.

38. Buckingham B, Wilson D, Chase P, Weinzimer S, Sherr J, Block J et al. Effect of a Hybrid Closed-Loop (HCL) on restoring metabolic control at the onset of diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 176-177.
39. Buckingham B, Wilson D, Slover R, Chase P, Weinzimer S, Sherr J et al. Effect of a Hybrid Closed-Loop (HCL) on restoring metabolic control at the onset of diabetes. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A237.
40. Buckingham BA, Tanner JP. Factors predictive of continuous glucose monitoring (CGM) use and benefit in the JDRF CGM RCT. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): Abstract no 1866-P.
41. Buse JB, Garg SK, Skyler JS, Vaughn DE, Muchmore DB. Comparison of human hyaluronidase + recombinant human insulin (RHI) vs. insulin lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes (T1DM). *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A18-A19.
42. Caballero-Corchuelo J, Boltana A, Insa R, Soler J, Montanya E, Perez-Maraver M. Comparison between human insulin and insulin analogues treatment with regard to hypoglycaemia (HYPO score) and metabolic lability (lability index) in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009; 52(1 Suppl): S388.
43. Carlone A, Cipolloni L, Gillanti G, Gnessi C, Leto G, Buzzetti R. Effectiveness of therapeutic-educational re-training in patients affected by type 1 diabetes treated with CSII (continuous subcutaneous insulin infusion). *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S33.
44. Choudhary P, Hopkins D, Amiel SA. Reversal of hypoglycaemia unawareness following 10 weeks of real time glucose monitoring. *Diabet Med* 2009; 26(Suppl s1): 106-107.
45. Choudhary P, Thomakos P, Pernet A, Wilson B, Hopkins D, Amiel SA. Reduced hypoglycaemia burden after three months of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med* 2011; 28(Suppl s1): 144.
46. Choudhary P, Thomakos P, Wilson B, Pernet A, Hopkins D, Amiel SA. Reduction of hypoglycemia burden following three months of continuous glucose monitoring in patients with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A138.
47. Clark D, King AB, Wolfe GS. The number of basal rates to achieve near normal glycemia in intensively titrated pump-treated type 2 diabetes. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A232-A233.
48. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Continuous glucose monitoring system (project record) [online]. In: Health Technology Assessment Database. 2013 [Zugriff: 22.08.2013]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32003000385/frame.html>.
49. Conget I, Battelino T, Gimenez M, Gough H, Castaneda J, Bolinder J. The SWITCH study (sensing with insulin pump therapy to control HbA_{1c}): design and methods of a randomized controlled cross-over trial on sensor-augmented insulin pump efficacy in type 1 diabetes sub-optimally controlled with pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(Suppl s14): 105.

50. Danne T, Philotheou A, Goldman D, Guo T, Ping L, Johnston P. The Preschool study: hypoglycemia assessed by continuous glucose monitoring in 125 children under age 6 with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(Suppl s15): 122.
51. De Block C, Gios J, Verheyen N, Manuel-Ykeenoy B, Rogiers P, Jorens P et al. Randomized evaluation of glycemic control in the medical intensive care unit using continuous glucose monitoring (REGIMEN Trial): preliminary results. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A247.
52. De Portu S, Castaneda J, Hommel E, Olsen BS, Battelino T, Conget I et al. The Switch study: the impact of continuous glucose monitoring on health care resource utilization. *Value Health* 2012; 15(7): A357.
53. Devries JH, Avogaro A, Benesch C, Bruttomesso D, Caldwell K, Cobelli C et al. Comparison of two closed loop algorithms with open loop control in type 1 diabetes. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A60.
54. Dzygalo K, Szybowska A. The impact of insulin glulisine in comparison with aspart on postprandial glycaemia after the highglycaemic index meal in children with type 1 diabetes-cross-over study. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(Suppl s17): 123.
55. Elleri D, Acerini CL, Allen JM, Chassin LJ, Ekelund U, Larsen AMF et al. Afternoon exercise and overnight closed-loop (CL) insulin delivery in adolescents with type 1 diabetes (T1D). *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl s11): 20-21.
56. Elleri D, Alle J, Kumareswaran K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K et al. Day-and-night closed-loop (CL) glucose control in adolescents with type 1 diabetes (T1D). *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A41-A42.
57. Elleri D, Allen J, Biagioni M, Kumareswaran K, Leelarathna L, Caldwell K et al. Evaluation of a portable ambulatory prototype for automated overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): S105.
58. Elleri D, Allen J, Kumareswaran K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K et al. Day-and-night closed-loop glucose control in adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 2011; 76(Suppl 2): 36.
59. Elleri D, Allen JM, Biagioni M, Kumareswaran K, Leelarathna L, Caldwell K et al. Closed-loop (CL) insulin delivery with reduced meal insulin bolus to minimize risk of postmeal hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes (T1D). *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A227.
60. Elleri D, Allen JM, Biagioni M, Kumareswaran K, Leelarathna L, Caldwell K et al. Efficacy and safety of reduced prandial boluses during closed-loop insulin delivery in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S86-S87.

61. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, Leelarathna L, Grainger S, Caldwell K et al. Day-and-night closed-loop (CL) glucose control in adolescents with type 1 diabetes (T1D). *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 222.
62. Elleri D, Allen JM, Nodale M, Wilinska ME, Mangat JS, Larsen AMF et al. Automated overnight closed-loop glucose control in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 201.
63. Farrell A, Mergler S, Mason D, Sanchez J, Feig DS, Asztalos E. The use of logs and forms for the tracking of RT-CGM devices in the conceptt trial. *Clin Trials* 2013; 10(2 Suppl): S80.
64. Floyd BD, Hall SP, Chandra P, Alema-Mensah E, Phillips CO, Strayhorn G et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of continuous glucose monitoring versus self monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *Clin Transl Sci* 2010; 3(2): S30.
65. Floyd BD, Hall SP, Umpierrez G, Phillips CO, Alema-Mensah E, Strayhorn G et al. Benefits of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes mellitus treatment: a meta-analysis. *J Investig Med* 2010; 58(2): 387-388.
66. Fonda SJ, Salkind SJ, Walker MS, Chellappa M, Ehrhardt N, Vigersky RA. Heterogeneity of responses to real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) in patients with type 2 diabetes and its implications for application. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): S13.
67. Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, Kotanidou E, Efstratiou E. Which type of dual-wave insulin bolus optimizes postprandial glycemia after different meals in type 1 diabetic adolescents on continuous subcutaneous insulin infusion? *Pediatr Diabetes* 2011; 12(Suppl s15): 128-129.
68. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, Buckingham BA, Klonoff DC, Shin J et al. The order effect of the in-clinic ASPIRE study: hypoglycemia begets hypoglycemia. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A58-A59.
69. Garg SK, Brazg RL, Bailey TS, Buckingham BA, Klonoff DC, Shin J et al. Reduction of hypoglycaemia with insulin pump suspension and role of antecedent hypoglycaemia on future hypoglycaemic inductions: ASPIRE study. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S258-S259.
70. Garg SK, Kelly WC, Freson BJ, Petrucci RE, Ritchie PJ. Treat-to-target technosphere insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A257.
71. Gough H, Castaneda J, Hommel E, Olsen BS, Battelino T, Conget I et al. The Switch study: the impact of continuous glucose monitoring on quality of life and treatment satisfaction. *Value Health* 2012; 15(7): A359.
72. Graham C, Agardh DC, Gerhardsson P, Hankin CS. Comparison of total annual direct costs among Swedish residents with poorly controlled type 1 diabetes: standard care versus real-time continuous glucose monitoring. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S26.

73. Green JB, Ahmann A, Bergenstal RM, Dailey G, Tanenberg R, Buse JB. Glucose control in adults during a 1-year randomised controlled trial comparing sensor-augmented pump therapy and multiple daily injection therapy: STAR 3 study. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S24.
74. Greven WL, Hoeks LBEA, De Valk H. Continuous glucose monitoring systems for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD008526.
75. Han W, Zeidan T, Fuller T, Schuster D, Dungan K. Determinants of the accuracy of continuous glucose monitoring in non-critically ill patients with or without heart failure receiving an insulin infusion. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A583.
76. Hanas R, Lindholm Olinder A, Olsson PO, Johansson UB, Jacobson S, Heintz E et al. CSII and SAP valuable tools in the treatment of diabetes: a Swedish health technology assesment. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A56.
77. Hayes. Continuous glucose monitoring systems. Lansdale: Hayes; 2008.
78. Hayes. MiniMed Paradigm real-time closed-loop continuous insulin infusion and blood glucose monitoring system (Medtronic MiniMed Inc.). Lansdale: Hayes; 2010.
79. Hayes. MiniMed Paradigm real-time closed-loop continuous insulin infusion and blood glucose monitoring system (Medtronic MiniMed Inc.). Lansdale: Hayes; 2007.
80. Henkel E, Pistrosch F, Schaper F, Koehler C, Hanefeld M. Relationship between fasting glucose and minimal glucose levels in 24 hours in well-controlled patients with type 2 diabetes treated with metformin or insulin glargine. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A217-A218.
81. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM et al. Sensor augmented pump therapy substantially lowers HbA_{1c}: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(1 Suppl): S43.
82. Hermanns N, Schumann B, Kulzer B, Haak T. The impact of continuous glucose monitoring (CGM) on low interstitial glucose values and low blood glucose values assessed by point of care glucose meters (POC-GM). *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A218.
83. Hernandez TL, Vanpelt RE, Krause MA, Reece MS, Donahoo WT, Mande A et al. Higher carbohydrate vs. higher fat diet in gestational diabetes: a randomized study. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A50.
84. Imai S, Fukui M, Ozasa N, Rhee O, Kajiyama S. Eating vegetables before carbohydrates for test meals improves postprandial glucose excursions assessed by continuous glucose monitoring system both in patients with type 2 diabetes and in subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A70-A71.
85. Jeitler K, Siebenhofer A, Berghold A, Matyas E, Pignitter N, Puringer U et al. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in non-pregnant patients with type 1 diabetes mellitus: meta-analysis and systematic review. *Diabetologia* 2009; 52(1 Suppl): S362.

86. Jenkins A, Krishnamurthy B, Best J, Cameron F, Colman P, Farish S et al. Follow up of type 1 diabetic subjects on CSII in the ALG-OS study evaluating an algorithm informing patient responses to real time-continuous glucose monitoring. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): Abstract no 209-OR.
87. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Erratum: "Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Randomized Trial" (*Diabetes Care* 2010; 33(10): 2175-2177). *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2725.
88. Kamble S, Perry BM, Shafiroff J, Schulman KA, Reed SD. The cost-effectiveness of initiating sensor-augmented pump therapy versus multiple daily injections of insulin in adults with type 1 diabetes: evaluating a technology in evolution. *Value Health* 2011; 14(3): A82.
89. Kamble S, Perry BM, Shafiroff J, Schulman KA, Reed SD. Provider time associated with sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A238.
90. Kamble S, Weinfurt KP, Perry BM, Schulman KA, Reed SD. Patient time and indirect costs associated with sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Value Health* 2011; 14(3): A84.
91. Kapellen T, Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Coutant R, Hartmann R et al. Sensor-augmented pump therapy from the onset of type 1 diabetes in children and adolescents: results of the Pediatric ONSET Study after 12 months of treatment. *Horm Res Paediatr* 2010; 74(Suppl 3): 58.
92. Katra B, Klupa T, Skupien J, Gorczynska-Kosiorz S, Wanic K, Szopa M et al. DPP-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF-1alpha MODY patients. *Diabetologia* 2009; 52(1 Suppl): S143.
93. Kerr L, Heilmann CR, Jones C, Jackson JA, Jacober S. Measuring within-patient glycaemic variability: a best practice. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S420-S421.
94. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four weeks treatment with liraglutide reduces insulin dose without loss of glycaemic control in type 1 diabetic patients with and without residual beta cell function. *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S38.
95. King AB, Genta F, G SW. A modified combination wave versus a square wave insulin bolus compared using continuous glucose monitoring in pump and pramlintide treated type I diabetes. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): Abstract no 452-P.
96. Klein M, Shapiro S, Iazzetti L, Rapaport R. Continuous glucose monitoring in patients with glucokinase deficiency. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): Abstract no 1968-PO.
97. Klonoff DC, Bergenstal R, Bailey T, Vaughn DE, Muchmore DB. Human hyaluronidase + rapid analogue insulin (RAI) improves postprandial glycaemic control in type 2 diabetes compared to insulin lispro alone. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S372.

98. Kordonouri O. Estimating the prandial glucose rise: do children need to count carbs, fat and protein? *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl s11): 2.
99. Kordonouri O. Pumps and sensors from the onset of diabetes. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(Suppl s14): 6.
100. Kordonouri O, Hartmann R, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R et al. Follow-up of patients with sensor-augmented pump therapy during the first year of diabetes-pediatric onset study. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(Suppl s15): 29.
101. Kordonouri O, Hartmann R, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R et al. Sensor augmented pump therapy from onset of type 1 diabetes: late follow-up results of the Pediatric ONSET study. *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S41.
102. Kudva YC, Daniels M, Green J, Welsh JB, Kaufman FR, Yang Q et al. Severe hypoglycemic episodes in STAR 3: baseline and behavioral predictors. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A139.
103. Kumareswaran K, Harris J, Allen J, Elleri D, Nodale M, Wilinska M et al. Closing the loop overnight in adults with type 1 diabetes following standard meal and large meal with alcohol. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 187-188.
104. Kumareswaran K, Harris J, Allen JM, Elleri D, Nodale M, Hayes JH et al. Overnight closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27(Suppl s1): 32.
105. Kumareswaran K, Harris J, Elleri D, Allen JM, Nodale M, Wilinska ME et al. Overnight closed-loop glucose control following consumption of alcohol in adults with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S25-S26.
106. Lange K, Coutant R, Danne T, Kapellen T, Pankowska E, Rami B et al. High quality of life in children and psychological wellbeing in mothers 12 month after diabetes onset: results of the paediatric onset-trial of sensor-enhanced CSII. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(Suppl s14): 101.
107. Lange K, Coutant R, Danne T, Kapellen T, Pankowska E, Rami B et al. Paediatric ONSET-study: impaired QoL in children and depressed mood in mothers at onset of DMT1 in children. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl s11): 65.
108. Langeland LL, Salvesen O, Selle H, Carlsen SM, Fougner KJ. Continuous glucose monitoring: effect on glucose control and treatment satisfaction in diabetes mellitus type 1. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S423.
109. Lawson ML, Bradley B, McAssey K, Clarson C, Kirsch S, Curtis JR et al. Timing of initiation of continuous glucose monitoring in established pediatric diabetes: recruitment and baseline characteristics in the CGM time trial. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A73-A74.

110. Lawson ML, Olivier P, Huot C, Richardson C, Nakhla M, Romain J. Simultaneous vs delayed initiation of real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) in children and adolescents with established type 1 diabetes starting insulin pump therapy: a pilot study. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(Suppl s15): 126-127.
111. Lawson ML, Richardson C, Muileboom J, Evans K, Landry A, Cormack L. Development of a standardized approach to initiating continuous glucose monitoring in amulticentre pediatric study. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A73.
112. Lee SW, Welsh JB, Green JB, Joyce C, Tamborlane WV, Kaufman FR. Successful transitions from MDI therapy to sensor-augmented pump therapy in the STAR 3 study: system settings and behaviours. *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S395-S396.
113. Lindholm Olinder A, Hanas R, Heintz E, Jacobson S, Johansson UB, Olsson PO et al. CGM and sap are valuable tools in the treatment of diabetes: a Swedish health technology assessment. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A74.
114. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Kai Tan H, Chapple O, Solomon AL et al. A definitive multicenter RCT to restore hypoglycemia awareness and prevent recurrent severe hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: results from the Hypocompass trial. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A98.
115. Luijf Y, Langendam M, Hooft L, Mudde A, Scholten R, DeVries JH. Continuous glucose monitoring in type 1 diabetes, a systematic review. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 189.
116. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Mun Lim E, Davis EA, Jones TW. Reduction of severe hypoglycemia with sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A58.
117. Mackowiak L, Finan DA, McCann TW, Venugopalan R, Zisser H, Anhalt H. Feasibility study assessing Hypoglycemia-Hyperglycemia Minimizer (HHM) system in patients with type 1 diabetes (T1DM) in a clinical research center (CRC). *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A233.
118. Manders RJF, Van Dijk JWM, Hartgens F, Van Loon LJC. A single bout of low-intensity exercise strongly reduces the prevalence of hyperglycaemia throughout the day in type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2009; 52(1 Suppl): S271-S272.
119. Manning JP, Halford JR, Liljenquist DR, Sulik MB, Sulik RT. Continuous glucose monitoring improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes on basal insulin. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A587.
120. Manohar C, Nandy D, Dona G, Saad A, Dalla CM, Basu R et al. Towards a closed loop system: effects of activities of daily living on glucose variability in T1D and healthy subjects. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A66.

121. Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M et al. A randomized controlled trial (RCT) to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring (CGM) in the management of type 1 diabetes (T1D) in young children. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(Suppl s15): 30.
122. Mauras N, Xing D, Fox L, Englert K, Benson M, Darmaun D. Effects of glutamine on glycemic control during and after exercise in adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM): a pilot study. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): Abstract no 1786-P.
123. Mazze R, Strock E, Murphy M, Bergenstal RM. Randomized, controlled 36 week study of clinical decision-making employing SMBG and CGM with analysis by ambulatory glucose profile (AGP). *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A225.
124. McBride M, Eggleston AS, Jones T, Ly T. Health-related quality of life in patients with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness: the role of sensor-augmented insulin pump therapy with automated insulin suspension. *Value Health* 2013; 16(7): A448.
125. McGahan L. Continuous glucose monitoring in the management of diabetes mellitus [online]. 05.2002 [Zugriff: 22.08.2013]. (Issues in Emerging Health Technologies; Band 32). URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/161_glucose_monitors_cetap_e.pdf.
126. McKenzie L, Tasker A, Greene S. Telemedicine delivered interpretation and improvement using a standardised protocol, for continuous glucose monitoring with multiple daily injections or pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(Suppl s15): 126.
127. Morton AM, Wolfe SP, Lake E, Barnes R. Current practices in the diagnosis and management of cystic fibrosis related diabetes (CFRD) and impaired glucose tolerance (IGT) in CF centres in the UK. *J Cyst Fibros* 2010; 9(Suppl 1): S81.
128. Munekage M, Hanazaki K. Continuous postoperative blood glucose monitoring and control by artificial pancreas in patients having hepatic or pancreatic resection. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 190-191.
129. Murphy HR, Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Biagioni M et al. Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in pregnant women with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): S31-S32.
130. Newton PG, White NH. Impact of acute moderate intensity exercise on blood glucose (BG) in youth with type 2 diabetes mellitus (T2D). *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A334-A335.
131. NHS Quality Improvement Scotland. Continuous glucose monitoring in the management of diabetes mellitus: the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) [online]. 01.2005 [Zugriff: 22.08.2013]. (Evidence Notes; Band 8). URL: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=2f67ec0f-8962-4877-9735-a37633827bb9&version=-1>.

132. Nicolino M, Sulmont V, Bendelac N, Reznik Y, Guerci B, Renard E et al. The RealTrend study: effect of continuous glucose monitoring on metabolic control in addition to pump therapy in poorly controlled type 1 diabetic patients. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl s11): 105.
133. Nodale M, Haidar A, Wilinska ME, Hovorka R. The use of continuous glucose monitoring (CGM) to evaluate performance of closed-loop insulin delivery systems. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A64.
134. Norgaard K, Scaramuzza AE, Bratina N, Lalic NM, Jarosz-Chobot P, Kocsis G et al. INTERPRET, an international report on routine practice of sensorenabled pump therapy: result from the 6 months interim analysis. *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S397.
135. Ogata H, Tokuyama K, Nagasaka S, Miyamoto M, Tsuchida T, Kurashina T et al. Relationships between long-range correlated glucose fluctuation and indices of glucose control in humans. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): A110.
136. Olivier P, Lawson M, Huot C, Richardson C, Nakhla M, Romain J. Use of the real-time continuous glucose monitor at initiation of insulin pump therapy in children and adolescents. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 258.
137. O'Neal DN, Furler J, Ginnivan L, Derraz H, Balackberry I, Jenkins AJ et al. Evaluation of a structured protocol for initiating basal/prandial insulin in type 2 diabetes (T2D) patients in primary care with adjunct continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A215.
138. Palermo A, Napoli N, Tuccinardi D, Manfrini S, Altomare M, Leotta S et al. No generation of insulin antibodies in subjects with impaired glucose tolerance treated with buccal spray insulin. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S386.
139. Paty B. Continuous glucose monitoring in children and adults with well-controlled type 1 diabetes reduces hypoglycaemia. *Evid Based Med* 2012; 17(1): 18-19.
140. Pérez-Gandía C, Rigla M, Pons B, Subías D, García-Sáez G, Martínez-Sarriegui I et al. Accuracy evaluation of an on-line neural network glucose prediction algorithm in a cross-correlation study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 261.
141. Petrovski G, Jovanovska B, Bitovska I, Ahmeti I. Constant or intermittent glucose monitoring: evaluation on pregnancy and glycaemic outcome in type 1 diabetics on insulin pump. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A684.
142. Petrovski G, Milenkovic T, Jovanovska B, Ahmeti I, Bitovska I. Intermittent glucose monitoring in type 1 diabetics on insulin pump: is there difference in glycaemic control between real-time and retrospective analysis? *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): S442.
143. Phillip M. DREAM project (Germany, Israel, Slovenia). *Pediatr Diabetes* 2013; 14(Suppl 18): 18.

144. Pickup J. The evidence base for CGM: making sense of glucose sensors. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 192.
145. Pitocco D, Rocca B, Santilli F, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E et al. Determinants of the variability in the recovery rate of platelet cyclooxygenase activity during chronic therapy with low-dose aspirin in type 2 diabetes. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A147-A148.
146. Pohar SL. Subcutaneous open-loop insulin delivery for type 1 diabetes: Paradigm real-time system [online]. 10.2007 [Zugriff: 22.08.2013]. (Issues in Emerging Health Technologies; Band 105). URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/E0045_Type-1-Diabetes-Paradigm-Real-Time-System_cetap_e.pdf.
147. Raccach D, Sulmont V, Reznick Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H et al. The TealTrend study: effect on metabolic control in poorly controlled type 1 diabetes using properly the paradigm REAL-time system vs. conventional blood glucose self-monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): Abstract no 205-OR.
148. Raccach D, Sulmont V, Reznick Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H et al. The RealTrend study: effect of continuous glucose monitoring on metabolic control in addition to pump therapy in poorly controlled type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2009; 52(1 Suppl): S43.
149. Rami B, Lange K, Coutant R, Danne T, Aschemeier B, Blasig S et al. Paediatric ONSET-study: impaired QoL in children and depressed mood in mothers at onset of diabetes mellitus type 1 in children. *Diabetologia* 2009; 52(1 Suppl): S28.
150. Ramotowska A, Golicki D, Dzygalo K, Szypowska A. Real time glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S395.
151. Rayner RJ, Williams V, Archer M, Salt G, Jones S. Early recognition of CF related diabetes in children by the use of continuous glucose monitoring systems. *J Cyst Fibros* 2012; 11(Suppl 1): S52.
152. Realsen J, Westfall E, Messer L, Goettle H, Chase HP. Initial education in youth using insulin pumps. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A178.
153. Renard E, Bruttomesso D, Magni L, Dalla Man C, Del Favero S, Toffanin C et al. The multi-modular model predictive control-to-range (MPC2R) allows simultaneous improvement in safety and efficacy of closed-loop insulin delivery in type 1 diabetes (T1D). *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A42.
154. Renard E, Farret A, Melki V, Schaepeynck P, Riveline JP, Chaillous L et al. Patient- or physician-driven continuous glucose monitoring improves control for one year in poorly-controlled type 1 diabetes under basal-bolus insulin regimen. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 192.

155. Renard EM, DeVries JH, Hovorka R, Doll W, Heinemann L, Cobelli C et al. Time in hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes is dramatically reduced when insulin infusion is driven by two closed-loop algorithms in a randomised clinical trial. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S86.

156. Renard EM, Farret A, Place J, Patek S, Cobelli C, Kovatchev BP et al. Closed-loop insulin delivery using subcutaneous infusion and glucose sensing, and equipped with a dedicated safety supervision algorithm, improves safety of glucose control in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S25.

157. Ritholz M, Atakov-Castillo A, Beste M, Beverley E, Leighton A, Weinger K et al. Predictors of benefit from continuous glucose monitoring. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): A239.

158. Riveline JP, Boucherie B, Peschard C, Hanaire H, Rocher L, Floch L et al. Comparison of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in poorly-controlled type 1 diabetic patients: a one-year multicenter study. *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S394.

159. Robinson-Vincent KA. Systematic review of the effects of continuous glucose monitoring on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37(Suppl 4): S21.

160. Rossetti P, Ampudia-Blasco FJ, Laguna A, Revert A, Vehi J, Calm R et al. A novel strategy for non-empirical calculation of prandial insulin bolus based on continuous glucose monitoring (CGM) in subjects with type 1 diabetes (T1DM) treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A589.

161. Rossetti P, Ampudia-Blasco FJ, Laguna A, Vehi J, Ascaso JF, Bondia J. Intra-subject variability makes prediction of post-prandial glucose response difficult in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A220-A221.

162. Roze S, Valentine WJ, Hanas R, Barsoe C. Projection of health economics benefits of continuous glucose monitoring versus self monitoring of blood glucose in type 1 diabetes, in Sweden. *Value Health* 2012; 15(4): A69.

163. Rys P, Mucha A, Koprowski M, Nowicki M, Malecki MT. Efficacy and safety of continuous glucose monitoring systems vs selfmonitoring blood glucose in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S116.

164. Rys PM, Mucha A, Koprowski M, Nowicki M, Malecki MT. Efficacy and safety of continuous glucose monitoring systems vs. self-monitoring blood glucose in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A244.

165. Scaramuzza A, Gazzarri A, Macedoni M, Mazzantini S, Bosetti A, Giani E et al. Effects of 2-H aerobic/anaerobic exercise on insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: a randomised controlled trial; evaluation of CGM data. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 193-194.

166. Scaramuzza A, Gazzarri A, Macedoni M, Mazzantini S, Giani E, Spiri D et al. Effects of physical activity on insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr* 2010; 99(Suppl s462): 57.
167. Schaepelynck P, Rocher L, Hanaire H, Chaillous L, Renard E, Sola A et al. Patient- or physician-driven continuous glucose monitoring (CGM) improves control and quality of life (QoL) in poorly-controlled type 1 diabetic patients on intensified insulin therapy: a one-year multicenter study. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A65.
168. Schmidt S, Finan DA, Duun-Christensen AK, Bagterp Jørgensen J, Madsen H, Madsbad S et al. Clinical study design: collection of information-rich type 1 diabetes data. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 270.
169. Schmidt S, Norgaard K. Long-term effects of sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: a 3-year follow-up study. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A3.
170. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in diabetic pregnancy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S40.
171. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in diabetic pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): A21-A22.
172. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): S75-S76.
173. Sechterberger MK, De Vries JH, Bosman RJ, Van der Voort PHJ. Continuous subcutaneous glucose monitoring at the intensive care unit: nursing workload reduction and cost-benefit analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39(2 Suppl): S360-S361.
174. Sechterberger MK, DeVries JH, Van der Voort PHJ. Continuous glucose monitoring at the intensive care unit: nursing workload reduction and cost-benefit analysis. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): S31.
175. Senior PA, Yau J, Dinyari P, Imes S, Malcolm AJ, Shapiro J et al. Sitagliptin plus pantoprazole enhances graft function and temporarily restores insulin independence in clinical islet transplantation. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A42.
176. Sherr JL, Collazo MMP, Carria LR, Steffen AT, Zgorski M, Weyman K et al. Safety of nighttime 2-hour suspensions of basal insulin in pump-treated type 1 diabetes (T1D) even in absence of low glucose. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A226-A227.
177. Simonson DC, Gill JK, Su M, Traylor L, Testa MA. Assessing the comparative effectiveness (CE) of basal-bolus vs. premix insulin using continuous glucose monitoring (CGM) summary measures. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A216.

178. Simonson DC, Testa MA, Gill J, Turner RR, Blonde L. Predictors of continuous glucose monitoring (CGM) variability and associations with patient satisfaction and health perceptions in insulintreated diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S422.
179. Skyler JS, Garg S, Hirsch IB, Blevins T, Vaughn DE, Muchmore DB. Human hyaluronidase + rapid analogue insulin (RAI) improves postprandial glycaemic control in type 1 diabetes compared to insulin lispro alone. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S22-S23.
180. Slover RH, Buckingham BA, Garg S, Brazg RL, Bailey TS, Klonoff DC et al. Efficacy of automatic insulin pump suspension in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(Suppl s17): 40-41.
181. Slover RH, Tamborlane WV, Battelino T, Criego A, Daniels M, Foster C et al. Glucose excursions in children and adolescents in the STAR 3 study: a 1-year randomized controlled trial comparing sensor-augmented pump therapy to multiple daily injections. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(Suppl s14): 33.
182. Solans M, Kotzeva A, Almazán C. Medtronic-Minimed Continuous Glucose Monitoring System for patients with type 1 diabetes mellitus and gestational diabetes: efficacy and safety [Spanisch] [online]. 2010 [Zugriff: 21.08.2013]. URL: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/medtronic_minimed_diabetis_aiaqs_2010_ca.pdf.
183. Solans M, Kotzeva A, Almazán C. Real time continuous glucose monitoring systems [Spanisch] [online]. 2011 [Zugriff: 21.08.2013]. (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band AIAQS 2010/06). URL: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/monitorizacion_glucosa_pcsns_aiaqs2011_es.pdf.
184. Swedish Council on Health Technology Assessment. Continuous subcutaneous glucose monitoring and insulin infusion for diabetes: project record [online]. In: Health Technology Assessment Database. 17.05.2013 [Zugriff: 11.11.2014]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32013000339>.
185. Tamborlane WV, Slover R, Criego A, Daniels M, Foster CM, McEvoy RC et al. Improved glucose control with sensor-augmented pump therapy in youth with type 1 diabetes and elevated HbA_{1c} levels on multiple daily injection therapy in the STAR 3 study. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S401.
186. Tanenberg RJ, Houlden RL, Tildesley HD, Kaufman FR, Welsh JB, Shin J. Insulin pump adjustments and glycemic outcomes in the adult cohort of the STAR 3 study. *Diabetes* 2011; 60(Suppl 1): A253-A254.
187. Tansey MJ, Tanner JP. Association between satisfaction with and utilization of continuous glucose monitoring (CGM): results from the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) CGM Randomized Clinical Trial. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): Abstract no 1835-P.

188. Testa MA, Blonde L, Gill J, Turner RR, Simonson DC. Patient-centered outcomes and glycaemic variability in type 1 and type 2 diabetes: a cross-over trial of insulin glargine + glulisine vs premix analogue insulin. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S395.
189. Tildesley HD, White AS, Wright AM, Chan JHS, Mazanderani AB, Tang T et al. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 DM. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A229.
190. Valletta JJ, Chipperfield AJ, Clough GF, Byrne CD. Habitual physical activity is associated with physical fitness but not with glycaemic control in people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S247.
191. Van Dijk JW, Manders RJ, Canfora E, Stehouwer CD, Van Loon LJ. Exercise improves postprandial blood glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A181.
192. Vignon-Savoie C, Tubiana-Rufi N, Sulmont V, Musial-Salmon AS, Guilmin-Crepon S, Kaguelidou F et al. Prolonged use of continuous glucose monitoring (CGM) improved HbA_{1c} in poorly-controlled adults and adolescents with type 1 diabetes (T1D): a 1-year randomized multicenter study. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(Suppl s15): 29.
193. Weinzimer SA, Xing D. Continuous glucose monitoring (CGM) using a standard care management approach. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): Abstract no 211-OR.
194. Xing D. Optimal periodic sampling intervals to assess long-term glycemic control using continuous glucose monitoring. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): A109.
195. Zaccardi F, Pitocco D, Rocca B, Santilli F, Mucci L, Petrucci G et al. Determinants of the variability in the recovery rate of platelet cyclooxygenase activity during chronic therapy with low-dose aspirin in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(1 Suppl): S36-S37.
196. Ziegler AG, Elias D, Dagan S, Raz I. DIA-AID 1: an international phase III clinical study to evaluate the biological effect of DiaPep277 in preservation of beta cell function in newly diagnosed T1D patients. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S190.

E7

1. The effects of inpatient hybrid closed-loop therapy initiated within 1 week of type 1 diabetes diagnosis. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(5): 401-408.
2. Allen N, Whittemore R, Melkus G. A continuous glucose monitoring and problem-solving intervention to change physical activity behavior in women with type 2 diabetes: a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(11): 1091-1099.
3. Augstein P, Vogt L, Kohnert KD, Freyse EJ, Heinke P, Salzsieder E. Outpatient assessment of Karlsburg Diabetes Management System-based decision support. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1704-1708.

4. Bastyr EJ, Bergenstal R, Rosenstock J, Prince MJ, Qu Y, Jacober SJ. The novel long-acting insulin LY2605541 is superior to insulin glargine in lowering intra-day glucose variability and hypoglycemia event rate from Continuous Glucose Monitoring (CGM) in patients with type 2 diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013; 8(Suppl 1): P167.
5. Beck RW, Raghinaru D, Wadwa RP, Chase HP, Maahs DM, Buckingham BA. Frequency of morning ketosis after overnight insulin suspension using an automated nocturnal predictive low glucose suspend system. *Diabetes Care* 2014; 37(5): 1224-1229.
6. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 224-232.
7. Bergenstal RM, Lee SW, Welsh JB, Shin J, Kaufman FR. Prevention of hypoglycemia in the aspire in-home study. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A107.
8. Bergenstal RM, Rosenstock J, Bastyr EJ 3rd, Prince MJ, Qu Y, Jacober SJ. Lower glucose variability and hypoglycemia measured by continuous glucose monitoring with novel long-acting insulin LY2605541 versus insulin glargine. *Diabetes Care* 2014; 37(3): 659-665.
9. Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the Guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6(2): 105-113.
10. Bode BW, Lee SW, Kaufman FR. Predictors of nocturnal hypoglycemia during the run-in period of the ASPIRE-2 study. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A252.
11. Boom DT, Rijkenberg S, Kreder S, Sechterberger MK, Van der Voort PHJ. The safety and efficacy of a subcutaneous continuous glucose monitoring system compared to point of care measurement in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): S31.
12. Brazg R, Garg S, Bailey T, Buckingham B, Slover R, Klonoff D et al. Interim analysis of an in-clinic, randomized, crossover study to assess efficacy of the low glucose suspend feature of the paradigm veo system with hypoglycemic induction from exercise. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(2): A19.
13. Brazg RL, Bailey TS, Garg S, Buckingham BA, Slover RH, Klonoff DC et al. The ASPIRE study: design and methods of an in-clinic crossover trial on the efficacy of automatic insulin pump suspension in exercise-induced hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(6): 1466-1471.
14. Buckingham B, Keith-Hynes P, Peyser T, DeSalvo D, Caswell K, Ferrari G et al. Randomized trial of remote nocturnal continuous glucose monitoring at diabetes camps using the Dexcom G4 platinum and dias. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): A56.

15. Buckingham BA, Cameron F, Calhoun P, Maahs DM, Wilson DM, Chase HP et al. Outpatient safety assessment of an in-home predictive low-glucose suspend system with type 1 diabetes subjects at elevated risk of nocturnal hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(8): 622-627.
16. Bukara-Radujković G, Zdravković D, Lakić S. Short-term use of continuous glucose monitoring system adds to glycemic control in young type 1 diabetes mellitus patients in the long run: a clinical trial. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(8): 650-654.
17. Capel I, Rigla M, Garcia Saez G, Rodriguez Herrero A, Pons B, Subias D et al. Artificial pancreas using a personalized rule-based controller achieves overnight normoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(3): 172-179.
18. Chase HP. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A2.
19. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107(2): 222-226.
20. Chase HP, Roberts MD, Wightman C, Klingensmith G, Garg SK, Van Wyhe M et al. Use of the GlucoWatch biographer in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 1): 790-794.
21. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A_{1c} (HBA_{1c}) levels in type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81(1): 79-87.
22. Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Dufaitre-Patouraux L, Attali JR, Pariès J, Schaepelynck-Bélicar P. Multicentre, randomised, controlled study of the impact of continuous sub-cutaneous glucose monitoring (GlucoDay) on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab* 2009; 35(4): 312-318.
23. Dauber A, Corcia L, Safer J, Agus MSD, Einis S, Steil GM. Closed-loop insulin therapy improves glycemic control in children aged <7 years: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 222-227.
24. De Lind van Wijngaarden-van den Berg JMW, Van der Meer R, Heijerman HGM. A placebo-controlled trial of insulin therapy with or without adjuvant metformin in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros* 2014; 13(Suppl 2): S12.
25. Demidova I, Zavyalov A, Ragozin A, Runikhin A. Real-time continuous glucose monitoring vs point of care tests in acute coronary syndrome patients with DM type 2. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A145-A146.
26. DeSalvo DJ, Keith-Hynes P, Peyser T, Place J, Caswell K, Wilson DM et al. Remote glucose monitoring in cAMP setting reduces the risk of prolonged nocturnal hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(1): 1-7.

27. Doll WK, Mader JK, Ellmerer M. Closing the loop in diabetes: safety considerations for moving from the clinical research center to the home environment. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): A78.
28. Dungan KM, Osei K, Gaillard T, Moore J, Binkley P. A comparison of continuous intravenous insulin and subcutaneous insulin among patients with type 2 diabetes and congestive heart failure exacerbation. *Diabetes Metab Res Rev* 12.06.2014 [Epub ahead of print].
29. Dzygalo K, Szypowska A. Impact of insulins glulisine and aspart on postprandial glycemia after a high-glycemic index meal in children with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4): 539-545.
30. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(3): 668-675.
31. El-Khatib FH, Russell SJ, Magyar KL, Sinha M, McKeon K, Nathan DM et al. Autonomous and continuous adaptation of a bihormonal bionic pancreas in adults and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5): 1701-1711.
32. Elleri D, Allen JM, Biagioni M, Kumareswaran K, Leelarathna L, Caldwell K et al. Reducing meal insulin bolus during closed-loop to minimise risk of post-meal hypoglycaemia in adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 2012; 78(Suppl 1): 63.
33. Elleri D, Allen JM, Biagioni M, Kumareswaran K, Leelarathna L, Caldwell K et al. Overnight automated closed-loop insulin delivery initiated in the early or late evening in young people with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(2): A40.
34. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 838-844.
35. Fiallo-Scharer R. Eight-point glucose testing versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3387-3391.
36. Garg S. Hypoglycemia reduction in aspire in home study. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A8-A10.
37. Garg S, Beatson C, Reed K, Flacke F. Use of mobile technology in type 1 diabetes: the REMOTE-T1D study. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A646.
38. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, Buckingham BA, Slover RH, Klonoff DC et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(3): 205-209.

39. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29(1): 44-50.
40. Garg SK, Weiss R, Shah A, Mao M, Kaufman FR. Change in A1c and reduction in hypoglycemia with threshold suspend in the aspire in-home study. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A107.
41. Gomez A, Gomez C, MunOz O, Aschner P, Vallejo S, Rubio C et al. Glycemic patterns related to exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A18.
42. Guilmin-Crepon S, Schroedt J, Scornet E, Sulmont V, Salmon AS, Le Tallec C et al. Glycaemic variability in type 1 diabetes: which indicators to use? *Horm Res Paediatr* 2013; 80(Suppl 1): 453.
43. Guilmin-Crepon S, Schroedt J, Scornet E, Sulmont V, Salmon AS, Le Tallec C et al. Glycemic variability in type 1 diabetes: which indicators to use? *Pediatr Diabetes* 2013; 14(Suppl 18): 47.
44. Haidar A, Farid D, St-Yves A, Messier V, Chen V, Xing D et al. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus. *Diabetes Metab* 2014; 40(3): 211-214.
45. Hasegawa A, Iwasaka H, Hagiwara S, Koga H, Hasegawa R, Kudo K et al. Anti-inflammatory effects of perioperative intensive insulin therapy during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Surg Today* 2011; 41(10): 1385-1390.
46. Henry RR, Rosenstock J, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, Bogle A, Griffen S. Exploring the potential of dapagliflozin in type 1 diabetes: phase 2a pilot study. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): S398.
47. Hermanides J, Engström AE, Wentholt IME, Sjaauw KD, Hoekstra JBL, Henriques JPS et al. Sensor-augmented insulin pump therapy to treat hyperglycemia at the coronary care unit: a randomized clinical pilot trial. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(7): 537-542.
48. Hermanns N, Kulzer B, Gulde C, Eberle H, Pradler E, Patzelt-Bath A et al. Short-term effects on patient satisfaction of continuous glucose monitoring with the GlucoDay with real-time and retrospective access to glucose values: a crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(5): 275-281.
49. Hermanns N, Schumann B, Kulzer B, Haak T. The impact of continuous glucose monitoring on low interstitial glucose values and low blood glucose values assessed by point-of-care blood glucose meters: results of a crossover trial. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8(3): 516-522.
50. Hernandez TL, Van Pelt RE, Anderson MA, Daniels LJ, West NA, Donahoo WT et al. A higher-complex carbohydrate diet in gestational diabetes mellitus achieves glucose targets and lowers postprandial lipids: a randomized crossover study. *Diabetes Care* 2014; 37(5): 1254-1262.

51. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 467-472.
52. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, Chassin LJ, Harris J, Xing D et al. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet* 2010; 375(9716): 743-751.
53. Hovorka R, Elleri D, Thabit H, Allen JM, Leelarathna L, El-Khairi R et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014; 37(5): 1204-1211.
54. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, Allen JM, Elleri D, Xing D et al. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *BMJ* 2011; 342: d1855.
55. Imai S, Fukui M, Ozasa N, Kajiyama S. Consuming snacks at mid-afternoon reduced the incremental area under the glucose curve after dinner in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): S346.
56. Jenkins AJ, Krishnamurthy B, Best JD, Cameron FJ, Colman PG, Farish S et al. Evaluation of an algorithm to guide patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion on how to respond to real-time continuous glucose levels: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1242-1248.
57. Jenkins AJ, Krishnamurthy B, Best JD, Cameron FJ, Colman PG, Hamblin PS et al. An algorithm guiding patient responses to real-time-continuous glucose monitoring improves quality of life. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 105-109.
58. Karstoft K, Christensen CS, Pedersen BK, Solomon TP. The acute effects of interval- vs. continuous-walking exercise on glycemic control in subjects with type 2 diabetes: a cross-over, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): 3334-3342.
59. Kasichayanula S, Griffen SC, Chalamandaris A, LaCreta F, Boulton DW. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95(Suppl 1): S19-S20.
60. Klonoff DC, Bergenstal RM, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH et al. ASPIRE In-Home: rationale, design, and methods of a study to evaluate the safety and efficacy of automatic insulin suspension for nocturnal hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(4): 1005-1010.
61. Kobayashi F, Ogata H, Omi N, Nagasaka S, Yamaguchi S, Hibi M et al. Effect of breakfast skipping on diurnal variation of energy metabolism and blood glucose. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8(3): e201-e298.

62. Kopecky P, Mraz M, Blaha J, Kremen J, Stritesky M, Haluzik M. Combination of continuous glycaemia monitoring with computerized model predictive algorithm with variable sampling interval (eMPC) for the intensive insulin therapy in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2009; 35(1 Suppl): S123.
63. Kovatchev BP, Cobelli C, Renard E, Zisser H. Efficacy of outpatient closed-loop control (CLC). *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A254.
64. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM et al. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care* 2014; 37(7): 1789-1796.
65. Kumareswaran K, Thabit H, Leelarathna L, Caldwell K, Elleri D, Allen JM et al. Randomised controlled study of 24h closed-loop insulin delivery in type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A246.
66. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Calikoglu AS. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(3): 159-164.
67. Langeland LBL, Salvesen O, Selle H, Carlsen SM, Fougner KJ. Short-term continuous glucose monitoring: effects on glucose and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012; 66(8): 741-747.
68. Leelarathna L, Dellweg S, Mader JK, Allen JM, Benesch C, Doll W et al. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care* 2014; 37(7): 1931-1937.
69. Leelarathna L, English S, Thabit H, Caldwell K, Allen J, Kumareswaran K et al. Continuous glucose monitoring in critically ill adults: comparison of two different calibration protocols. *Crit Care* 2013; 17(Suppl 2): P459.
70. Liebl A, Davidson J, Mersebach H, Dykiel P, Tack CJ, Heise T. A novel insulin combination of insulin degludec and insulin aspart achieves a more stable overnight glucose profile than insulin glargine: results from continuous glucose monitoring in a proof-of-concept trial. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(5): 1328-1336.
71. Logtenberg SJJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans ROB, Bilo HJG. Use of short-term real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes patients on continuous intraperitoneal insulin infusion: a feasibility study. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(5): 293-299.
72. Lopez P, King B, Smart C, Morbey C. Extended insulin boluses cannot control the postprandial glucose rise as well as standard bolus for persons using insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A21.
73. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1): 933-938.

74. Luijf YM, Hans deVries J, Zwinderman K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K et al. Day and night closed-loop control in adults with type 1 diabetes: a comparison of two closed-loop algorithms driving continuous subcutaneous insulin infusion versus patient self-management. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 3882-3887.
75. Luo P, Cheng Q, Chen B, Li Y, Wu J, Zhang X et al. Hypoglycemia and blood glucose fluctuations in the application of a sensor-augmented insulin pump. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(12): 984-989.
76. Ly T, Clinton P, Keenan DB, Roy A, Han J, Grosman B et al. Overnight closed-loop control with a proportional-integral-derivative based algorithm in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A25.
77. Ly T, De Salvo D, Clinton P, Breton MD, Chernavvsky D, Mize B et al. Overnight glucose control with modular control to range algorithm in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A42.
78. Ly TT, Breton MD, Keith-Hynes P, De Salvo D, Clinton P, Benassi K et al. Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes cAMP. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2310-2316.
79. Ly TT, Hewitt J, Davey RJ, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Improving epinephrine responses in hypoglycemia unawareness with real-time continuous glucose monitoring in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 50-52.
80. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, Chase HP, Hramiak I, Lum J et al. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(7): 1885-1891.
81. Maffioli P, D'Angelo A, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Derosa G. Glucose-lowering effect and glycemic variability of insulin glargine, insulin detemir, and insulin lispro protamine in type 1 diabetic patients. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): A155.
82. Martínez-Sarriegui I, García-Sáez G, Rigla M, Brugués E, De Leiva A, Gómez EJ et al. How continuous monitoring changes the interaction of patients with a mobile telemedicine system. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(1): 5-12.
83. Muller I, Nimri R, Atlas E, Miller S, Kordonouri O, Bratina N et al. Nocturnal glycaemic control with the MD-Logic artificial pancreas at type 1 diabetes mellitus patient's home. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): S439.
84. Murphy HR, Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Biagioni M et al. Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in well-controlled pregnant women with type 1 diabetes: a randomized crossover case series. *Diabetes Care* 2011; 34(12): 2527-2529.
85. New J, Ajjan R, Pfeiffer AFH, Freckmann G. Impact of alarm functions with real time continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): A8-A9.

86. Nimri R, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Muller I, Miller S et al. Overnight glucose control with Md-logic artificial pancreas system in T1DM patient's home. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A4.
87. Nimri R, Danne T, Kordonouri O, Atlas E, Bratina N, Biester T et al. The "Glucositter" overnight automated closed loop system for type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(3): 159-167.
88. Nimri R, Muller I, Atlas E, Miller S, Fogel A, Bratina N et al. MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care* 2014; 37(11): 3025-3032.
89. Nimri R, Muller I, Atlas E, Miller S, Kordonouri O, Bratina N et al. Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: a single blind, randomized crossover trial-interim analysis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(2): 91-99.
90. Nyback-Nakell A, Adamson U, Lins PE, Landstedt-Hallin L. Adding glimepiride to insulin+metformin in type 2 diabetes of more than 10 years' duration: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(2): 286-291.
91. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(7): 1250-1257.
92. Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, Sugimoto T, Maeda H, Yatabe T et al. Continuous postoperative blood glucose monitoring and control by artificial pancreas in patients having pancreatic resection: a prospective randomized clinical trial. *Arch Surg* 2009; 144(10): 933-937.
93. Olivier P, Lawson ML, Huot C, Richardson C, Nakhla M, Romain J. Lessons learned from a pilot RCT of simultaneous versus delayed initiation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes starting insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8(3): 523-528.
94. Oron T, Farfel A, Muller I, Atlas E, Miller S, Nimri R et al. A new telemedicine system reduces fear of hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): A110-A111.
95. Patel PJ, Benasi K, Ferrari G, Evans MG, Shanmugham S, Wilson DM et al. Randomized trial of infusion set function: steel versus teflon. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(1): 15-19.
96. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(Suppl 1): S107-S108.
97. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368(9): 824-833.

98. Renard E, Maran A, Vavrova E, Farret A, Vedovato M, Mindlova M et al. Increased time in near-normoglycemia and reduced time in hypoglycemia in patients with type 1 diabetes using a personal glucose predictive diabetes advisor: a randomized control trial. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A44.
99. Renukuntla VS, Ramchandani N, Trast J, Cantwell M, Heptulla RA. Role of glucagon-like peptide-1 analogue versus amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes in a closed loop setting with ePID algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8(5): 1011-1017.
100. Rigla M, Hernando ME, Gómez EJ, Brugués E, García-Sáez G, Capel I et al. Real-time continuous glucose monitoring together with telemedical assistance improves glycemic control and glucose stability in pump-treated patients. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(3): 194-199.
101. Rossetti P, Ampudia-Blasco FJ, Barcelo-Rico F, Ascaso JF, Bondia J. Effect of different plasma insulin concentrations (PI) on interstitial glucose (IG): implications for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A217.
102. Ruiz de Adana MS, Valdes S, Colomo N, Garcia-Torres F, Fontalba MI, Linares F et al. Randomised clinical trial to assess efficacy of two insulin protocols in hospitalised subjects with type 2 diabetes mellitus receiving medium/ high dose of corticosteroids: preliminary results. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): S30.
103. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(4): 313-325.
104. Schmidt S, Boiroux D, Duun-Henriksen AK, Frossing L, Skyggebjerg O, Jorgensen JB et al. Model-based closed-loop glucose control in type 1 diabetes: the DiaCon experience. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(5): 1255-1264.
105. Schmidt S, Boiroux D, Duun-Henriksen AK, Jorgensen JB, Poulsen NK, Madsen H et al. Model-based closed-loop glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A247.
106. Slover RH, Lee SW, Welsh JB, Kaufman FR. Reduction in hypoglycemia and no deterioration in A1C with threshold-based sensor-augmented pump (SAP) insulin suspension: ASPIRE in-home. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(Suppl 18): 48-49.
107. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP et al. Use of the continuous glucose monitoring system to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(12): 1521-1526.
108. Thabit H, Kumareswaran K, Haidar A, Leelarathna L, Caldwell K, Elleri D et al. Glucose turnover after replacement of usual therapy by insulin in insulin-naive type 2 diabetes subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(6): 2225-2232.

109. Thabit H, Lubina-Solomon A, Stadler M, Leelarathna L, Walkinshaw E, Pernet A et al. Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: a 4-week, multicentre, randomised crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(9): 701-709.
110. Thielen V, Scheen A, Bringer J, Renard E. Attempt to improve glucose control in type 2 diabetic patients by education about real-time glucose monitoring. *Diabetes Metab* 2010; 36(3): 240-243.
111. Van Dijk JW, Venema M, Van Mechelen W, Stehouwer CD, Hartgens F, Van Loon LJ. Exercise or habitual physical activity to improve blood glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes? *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A184.
112. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(1): 32-38.
113. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellapta M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring on patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(Suppl 1): S20.
114. Walker TC, Yucha CB. Continuous glucose monitors: use of waveform versus glycemic values in the improvements of glucose control, quality of life, and fear of hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8(3): 488-493.
115. Weber T, Schulz G, Beyer J, Geiling H, Cordes U, Diederich C et al. The influence of penbutolol and placebo on blood sugar levels and insulin consumption in the glucose-controlled insulin infusion system ("artificial endocrine pancreas"). *Klin Wochenschr* 1990; 68(19): 951-958.
116. Yates K, Hasnat Milton A, Dear K, Ambler G. Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1512-1517.
117. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(1): 73-79.

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(5): 1094-1102.
2. Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M et al. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(4): 952-965.
3. Golden SH, Brown T, Yeh HC, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z et al. Methods for insulin delivery and glucose monitoring: comparative effectiveness; AHRQ publication no. 12-EHC036-EF [online]. 07.2012 [Zugriff: 08.03.2013]. (Comparative Effectiveness Reviews; Band 57). URL: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/242/749/CER57_Insulin-Delivery_FinalReport_20120703.pdf.
4. Golden SH, Sapir T. Methods for insulin delivery and glucose monitoring in diabetes: summary of a comparative effectiveness review. *J Manag Care Pharm* 2012; 18(6 Suppl): S1-S17.
5. Hoeks LB, Greven WL, De Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2011; 28(4): 386-394.
6. Langendam M, Luijf YM, Hooft L, DeVries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (1): CD008101.
7. Medical Advisory Secretariat. Continuous glucose monitoring for patients with diabetes: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2011; 11(4): 1-29.
8. Moy FM, Ray A, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: Cd009613.
9. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343: d3805.
10. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 39.
11. Szypowska A, Ramotowska A, Dzygał K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(4): 567-574.

12. Voormolen DN, Devries JH, Evers IM, Mol BW, Franx A. The efficacy and effectiveness of continuous glucose monitoring during pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68(11): 753-763.
13. Wojciechowski P, Ryś P, Lipowska A, Gawęska M, Małecki MT. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121(10): 333-343.
14. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(5): 336-347.

Anhang D – Liste der ausgeschlossenen G-BA-Referenzen mit Ausschlussgründen**E3**

1. Rodbard MD, Jovanovic L, Garg SK. Responses to continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(12): 757-765.

E5

1. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46(3): 183-190.

2. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2110-2112.

3. Cemeroglu AP, Stone R, Kleis L, Racine MS, Postellon DC, Wood MA. Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients' and caregivers' perception of benefit. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(3): 182-187.

4. Chico A, Vidal-Ríos P, Subirà M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1153-1157.

5. Danne T, De Valk HW, Kracht T, Walte K, Geldmacher R, Sölter L et al. Reducing glycaemic variability in type 1 diabetes self-management with a continuous glucose monitoring system based on wired enzyme technology. *Diabetologia* 2009; 52(8): 1496-1503.

6. Danne T, Kordonouri O, Holder M. Vermeidung von Hypoglykämien durch Unterbrechung der Insulinzufuhr durch das System Paradigm VEO. Meerbusch: Medtronic; 2011.

7. Danne T, Kordonouri O, Holder M, Haberland H, Golembowski S, Remus K et al. Weniger Hypoglykämien bei Kindern durch Hypoglykämieabschaltung unter SuP. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2012; 21(3): 157-163.

8. Danne T, Liebl A, Reichel A, Bacher F, Rützig K, Lauterborn R et al. First user experience with an integrated insulin pump and real-time continuous glucose monitoring system in German patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): 194-195.

9. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1485-1489.

10. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 2004; 21(7): 691-696.

11. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52(1): 42-45.

12. Halford J, Harris C. Determining clinical and psychological benefits and barriers with continuous glucose monitoring therapy. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(3): 201-205.
13. Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K, Kaufman FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr* 2007; 150(1): 103-105.
14. Jefferies C, Solomon M, Perlman K, Swezey N, Daneman D. Continuous glucose monitoring in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147(3): 396-398.
15. Kamath A, Mahalingam A, Brauker J. Analysis of time lags and other sources of error of the DexCom SEVEN continuous glucose monitor. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(11): 689-695.
16. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24(12): 2030-2034.
17. Khammar A, Stremler N, Dubus JC, Gross G, Sarles J, Reynaud R. Value of continuous glucose monitoring in screening for diabetes in cystic fibrosis. *Arch Pediatr* 2009; 16(12): 1540-1546.
18. Knight S, Northam E, Donath S, Gardner A, Harkin N, Taplin C et al. Improvements in cognition, mood and behaviour following commencement of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *Diabetologia* 2009; 52(2): 193-198.
19. Kovatchev B, Breton M. The accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm: an analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(1): 119-122.
20. Lehecka KE, Renukuntla VS, Heptulla RA. Insight into hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes mellitus. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012: 19.
21. McGarraugh G, Bergenstal R. Detection of hypoglycemia with continuous interstitial and traditional blood glucose monitoring using the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(3): 145-150.
22. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Metaanalyse zur therapiebegleitenden Anwendung von CGM. Meerbusch: Medtronic; 2011.
23. Rubin RR, Peyrot M. Treatment satisfaction and quality of life for an integrated continuous glucose monitoring/insulin pump system compared to self-monitoring plus an insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(6): 1402-1410.
24. Ryan EA, Gersheid J. Use of continuous glucose monitoring system in the management of severe hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(10): 635-639.

25. Schiaffini R, Brufani C, Russo B, Fintini D, Migliaccio A, Pecorelli L et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(4): 705-710.

26. Wasem J. Nutzenbewertung der kontinuierlichen Glucosemessung (CGM); Modul 1: Bestandsaufnahme zur aktuellen Datenlage [unveröffentlicht]. 2012.

27. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 934-939.

E6

1. Fonda SJ, Graham C, Samyshkin Y, Munakata J, Powers J, Price D et al. Cost-effectiveness of real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) in type 2 diabetes (T2DM) [online]. In: The American Diabetes Association's 72nd Scientific Sessions; 08.-12.06.2012; Philadelphia, USA. 2012 [Zugriff: 01.07.2013]. URL: <http://ada.scientificposters.com/epsView.cfm?RGBs%2FZFBwN1GpOrzAG0qZEAl6KVhSUw%2B9TYdtx397%2FmryVa0UOxTg%3D%3D>.

E7

1. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2730-2732.

Anhang E – Lebensqualitätsinstrumente

E.1 – Generische Instrumente

| Short-form Health Survey (SF-36)^a | |
|---|---|
| Dimensionen (Subskalen) | Physical functioning (PF) (10 Items) Role-Physical (RP) (4 Items) Bodily pain (BP) (2 Items) General health (GH) (5 Items) Vitality (VT) (4 Items) Social functioning (SF) (2 Items) Role-Emotional (RE) (3 Items) Mental health (MH) (5 Items) Reported health transition (1 Item) |
| Instrument ist validiert | ja |
| Antwortmöglichkeiten | 3-, 5- and 6-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Scores für Dimensionen; Physical Component Summary (PCS); Mental Component Summary (MCS) |
| Minimum Score | Scores für Dimensionen / PCS / MCS: normbasierte Skala |
| Maximum Score | Scores für Dimensionen / PCS / MCS: normbasierte Skala |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | PCS: 2–3 Punkte MCS: 3 Punkte Dimensionen: PF / BP / VT: 2 Punkte, wenn Score < 40; 3 Punkte, wenn Score ≥ 40 RP: 2 Punkte SF / MH: 3 Punkte RE: 4 Punkte |
| a: Ware 2007 [155] und PROQOLID | |

| Short-form Health Survey (SF-12), Kurzform des SF-36^{a, b} | |
|--|---|
| Dimensionen (Subskalen) | Physical Functioning (PF) (2 items) Role-Physical (RP) (2 items) Bodily Pain (BP) (1 item) General Health (GH) (1 item) Vitality (VT) (1 item) Social Functioning (SF) (1 item) Role-Emotional (RE) (2 items) Mental Health (MH) (2 items) |
| Instrument ist validiert | ja |
| Antwortmöglichkeiten | 2-, 3-, 5- and 6-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Scores für Dimensionen; Physical Component Summary (PCS); Mental Component Summary (MCS) |
| Minimum Score | Scores für Dimensionen / PCS / MCS: normbasierte Skala |
| Maximum Score | Scores für Dimensionen / PCS / MCS: normbasierte Skala |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | PCS ^b : 6,8 MCS: k. A. |
| a: Ware 2002 [103] und PROQOLID b: Schmitt 2004 [156] | |

| Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), krankheitsübergreifend – Version 4.0^{a, b} | |
|---|--|
| Dimensionen (Subskalen) | Physical Functioning (8 Items) Emotional Functioning (5 Items) Social Functioning (5 Items) School Functioning (5 Items ^b) |
| Instrument ist validiert | ja ^b |
| Antwortmöglichkeiten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 8- bis 18-Jährige: 5-Punkte-Likert-Skala ▪ 5- bis 7-Jährige: 3-Punkte-Likert-Skala ▪ 2- bis 4-Jährige^d: 5-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore; Physical Health Summary Score (aus Dimension Physical Functioning); Psychosocial Health Summary Score (aus den Dimensionen Emotional, Social und School Functioning) |
| Minimum Score | Gesamtscore: 0 Summary Scores: 0 |
| Maximum Score | Gesamtscore: 100 Summary Scores: 100 |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | Für Typ-1-Diabetiker, patientenberichtet ^e : Gesamtscore: 4,72 Physical Functioning: 6,56 Emotional Functioning: 10,21 Social Functioning: 7,72 School Functioning: 5,90 |
| a: Varni 2003 [157] b: Varni 2001 [158] c: 3 Items für 2- bis 4-Jährige d: von den Eltern ausgefüllt e: Hilliard 2013 [159] | |

| DISABKIDS-CGM-37^a | |
|---|---|
| Dimensionen (Subskalen) | Independence (6 Items) Emotion (7 Items) Social Inclusion (6 Items) Social Exclusion (6 Items) Physical Limitation (6 Items) Treatment (6 Items) |
| Instrument ist validiert | ja ^b |
| Antwortmöglichkeiten | 5-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore; Scores für Dimensionen |
| Minimum Score | 0 |
| Maximum Score | 100 |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | k. A. |
| a: DISABKIDS Group [160] b: Ravens-Sieberer 2007 [161] | |

| KIDSCREEN-27^a | |
|--|---|
| Dimensionen (Subskalen) | Physical Well-Being (5 Items) Psychological Well-Being (7 Items) Parents and Autonomy (7 Items) Social Support and Peers (4 Items) School Environment (4 Items) |
| Instrument ist validiert | ja ^b |
| Antwortmöglichkeiten | 5-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Scores für Dimensionen |
| Minimum Score | k. A. |
| Maximum Score | k. A. |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert |
| a: Rajmil 2006 [162] und PROQOLID b: Ravens-Sieberer 2007 [163] | |

| Childrens's Depression Inventory (CDI)^a | |
|---|---|
| Dimensionen (Subskalen) | 27 Items, keine Subskalen |
| Instrument ist validiert | ja |
| Antwortmöglichkeiten | 3-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore |
| Minimum Score | Gesamtscore: 0 |
| Maximum Score | Gesamtscore: 54 |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert |
| a: Kovacs 1985 [105] | |

| Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) | |
|--|---|
| Dimensionen (Subskalen) | 20 Items, keine Subskalen |
| Instrument ist validiert | ja |
| Antwortmöglichkeiten | 4-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore |
| Minimum Score | Gesamtscore: 0 |
| Maximum Score | Gesamtscore: 60 |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert |
| a: Radloff 1977 [106] | |

| State-Trait Anxiety Inventory (STAI^a und STAI-C^b) | |
|--|--|
| Dimensionen (Subskalen) | State-Anxiety (20 Items) Trait-Anxiety (20 Items) |
| Instrument ist validiert | ja |
| Antwortmöglichkeiten | 4-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore |
| Minimum Score | Gesamtscore: k. A. |
| Maximum Score | Gesamtscore: k. A. |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert |
| a: Version für Jugendliche und Erwachsene, Ramanaiah 1983 [107] | |
| b: Version für Kinder, Spielberger 1973 [164] | |

E.2 – Diabetesspezifische Instrumente

| Diabetes Quality of Life (DQOL)^a | |
|--|---|
| Dimensionen (Subskalen) | Satisfaction (15 Items) Impact (20 Items) Social / Vocational worry (7 Items) Diabetes worry (4 Items) |
| Instrument ist validiert | ja |
| Antwortmöglichkeiten | 5-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore; Scores für Dimensionen |
| Minimum Score | Gesamtscore: 0 Scores für Dimensionen: 0 |
| Maximum Score | Gesamtscore: 100 Scores für Dimensionen: 100 |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert |
| a: Jacobson 1994 [165] | |

| Diabetes Specific Quality of Life Scale (DSQOLS)^a | |
|---|--|
| Dimensionen (Subskalen) | Individual treatment goals (10 Items) Satisfaction with treatment success (10 Items) Social relations (11 Items) Physical complaints (8 Items) Worries about the future (5 Items) Leisure time flexibility (6 Items) Diet restrictions (5 Items) Daily hassles (4 Items) |
| Instrument ist validiert | ja |
| Antwortmöglichkeiten | 6-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Preference-weighted treatment satisfaction score (PWTSS; Individual treatment goals und Satisfaction with treatment success); Summenscore „Diabetes-related distress“ (Social relations, Physical complaints, Worries about the future, Leisure time flexibility, Diet restrictions und Daily hassles); Scores für Dimensionen |
| Minimum Score | PWTSS: -25 Diabetes-related distress: 0 |
| Maximum Score | PWTSS: 150 Diabetes-related distress: 100 |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert |
| a: Bott 1998 [166] | |

| Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), diabetesspezifisch – Version 3.0^a | |
|---|--|
| Dimensionen (Subskalen) | Diabetes symptoms (11 Items) Treatment barriers (4 Items) Treatment adherence (7 Items) Worry (3 Items) Communication (3 Items) |
| Instrument ist validiert | Ja |
| Antwortmöglichkeiten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 8- bis 18-Jährige: 5-Punkte-Likert-Skala ▪ 5- bis 7-Jährige: 3-Punkte-Likert-Skala ▪ 2- bis 4-Jährige: 5-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore; Scores für Dimensionen |
| Minimum Score | Gesamtscore: 0 Scores für Dimensionen: 0 |
| Maximum Score | Gesamtscore: 100 Scores für Dimensionen: 100 |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert |
| a: Varni 2003 [157] b: von den Eltern ausgefüllt | |

| Hypoglycemia Fear Survey (HFS-II) | | |
|--|--|--|
| Unterversion | Irvine 1994 [167], Green 1990 [168] | Gonder-Frederick 2011a, b [169,170] |
| Dimensionen (Subskalen) | Kinder und Erwachsene: Behavior (10 Items) Worry (13 Items) | Kinder: Behavior (10 Items); Worry (15 Items) Erwachsene: Behavior (15 Items); Worry (18 Items) |
| Instrument ist validiert | ja | |
| Antwortmöglichkeiten | 5-Punkte-Likert-Skala | |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore; Scores für Dimensionen | |
| Minimum Score | Gesamtscore: 0 Scores für Dimensionen: 0 | |
| Maximum Score | Gesamtscore: 92 Behavior-Score: 40 Worry-Score: 52 | Gesamtscore: 132 Behavior-Score: 60 Worry-Score: 72 |
| Gewichtung für Scores | nein | |
| Richtung der Skalen | Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. | |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert | Behavior-Subskala: nicht evaluiert Worry-Subskala ^a : 2,0 bis 5,8 (verteilungsbasiert) bzw. 3,6 bis 3,9 (ankerbasiert) |
| a: Stargardt 2009 [171] | | |

| Problem Areas In Diabetes (PAID)^a | |
|---|---|
| Dimensionen (Subskalen) | 20 Items, keine Subskalen |
| Instrument ist validiert | ja |
| Antwortmöglichkeiten | 5-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore |
| Minimum Score | Gesamtscore: 0 |
| Maximum Score | Gesamtscore: 100 |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert |
| a: Polonsky 1995 [172], Welch 1997 [173] und PROQOLID | |

| Blood Glucose Monitoring Communication Questionnaire^a | |
|---|---|
| Dimensionen (Subskalen) | 8 Items, keine Subskalen |
| Instrument ist validiert | ja |
| Antwortmöglichkeiten | 3-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore |
| Minimum Score | Gesamtscore: 8 |
| Maximum Score | Gesamtscore: 24 |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert |
| a: Hood 2004 [174] | |

| Diabetes Family Conflict Scale | |
|---------------------------------------|---|
| Dimensionen (Subskalen) | 19 Items, keine Subskalen |
| Instrument ist validiert | ja |
| Antwortmöglichkeiten | 3-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscore |
| Minimum Score | Gesamtscore: 19 |
| Maximum Score | Gesamtscore: 57 |
| Gewichtung für Scores | nein |
| Richtung der Skalen | Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| Minimal Important Difference | nicht evaluiert |
| a: Hood 2007 [175] | |

Anhang F – Ergänzend dargestellte Ergebnisse**F.1 – HbA1c-Mittelwertdifferenzen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM**

Tabelle 75: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Studienbeginn | 6 Monate | 12 Monate | HbA1c-Änderung | Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung MWD [95 %-KI]; p-Wert |
|--------------------------------|---------------|---------------------------|----------------|----------------------------|--|
| | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | |
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | | |
| Battelino 2011 | | | | | |
| rtCGM | 6,92 (0,56) | 6,69 ^a (k. A.) | - ^b | -0,23 ^c (k. A.) | -0,27 [-0,47; -0,07]; p = 0,008 ^a |
| BGSM | 6,91 (0,67) | 6,95 ^a (k. A.) | - ^b | 0,04 ^c (k. A.) | |
| Battelino 2012 | | | | | |
| ON: rtCGM | k. A. | 8,04 (k. A.) | - ^b | k. A. | -0,43 [-0,55; -0,32]; p < 0,001 ^d |
| OFF: BGSM | k. A. | 8,47 (k. A.) | - ^b | k. A. | |
| Beck 2009 | | | | | |
| rtCGM | 6,4 (0,5) | 6,4 (0,5) | - ^b | 0,02 (0,45) | -0,34 [-0,49; -0,20]; p < 0,001 ^e |
| BGSM | 6,5 (0,3) | 6,8 (0,5) | - ^b | 0,33 (0,43) | |
| Tamborlane 2008 | | | | | |
| ≥ 25 Jahre: | | | | | |
| rtCGM | 7,6 (0,5) | k. A. | - ^b | -0,50 (0,56) | -0,53 [-0,71; -0,35]; p < 0,001 ^f |
| BGSM | 7,6 (0,5) | k. A. | - ^b | -0,02 (0,45) | |
| 15–24 Jahre: | | | | | |
| rtCGM | 8,0 (0,7) | k. A. | - ^b | -0,18 (0,65) | 0,08 [-0,17; 0,33]; p = 0,52 ^f |
| BGSM | 7,9 (0,8) | k. A. | - ^b | -0,21 (0,61) | |
| 8–14 Jahre: | | | | | |
| rtCGM | 8,0 (0,7) | k. A. | - ^b | -0,37 (0,90) | -0,13 [-0,38; 0,11]; p = 0,29 ^f |
| BGSM | 7,9 (0,6) | k. A. | - ^b | -0,22 (0,54) | |

(Fortsetzung)

Tabelle 75: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| Studie | Studienbeginn | 6 Monate | 12 Monate | HbA1c-Änderung | Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung MWD [95 %-KI]; p-Wert |
|--------------------------------|---|--|----------------|----------------|--|
| | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | |
| Diabetes mellitus Typ 1 | | | | | |
| Hirsch 2008 | | | | | |
| rtCGM | 8,53 (0,77) | 7,82 (0,92) | - ^b | -0,72 (0,69) | 0,079 [-0,16; 0,32] ^g ; p = 0,514 ^h |
| BGSM | 8,39 (0,63) | 7,81 (0,82) | - ^b | -0,58 (0,73) | |
| Kordonouri 2010 | | | | | |
| rtCGM | 11,2 (2,1) | 7,0 (1,0) | 7,4 (1,2) | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,368 ⁱ |
| BGSM | 11,5 (2,2) | 7,2 (1,2) | 7,6 (1,4) | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,451 ^j |
| Little 2014 | | | | | |
| rtCGM | 8,2 (1,1) | 8,2 (1,1) | - ^b | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,38 ^k |
| BGSM | 8,3 (1,3) | 8,1 (0,9) | - ^b | k. A. | |
| Mauras 2012 | | | | | |
| rtCGM | 7,9 (0,8) | k. A. | - ^b | -0,1 (0,6) | k. A. [k. A.]; p = 0,79 ^e |
| BGSM | 7,9 (0,8) | k. A. | - ^b | -0,1 (0,6) | |
| Racciah 2009 | | | | | |
| rtCGM | 9,11 (1,28) | 8,30 (1,33) | - ^b | -0,81 (1,09) | -0,24 [k. A.]; p = 0,087 ^l |
| BGSM | 9,28 (1,19) | 8,71 (1,11) | - ^b | -0,57 (0,94) | |
| Riveline 2012 | | | | | |
| rtCGM konstant (Patient) | 9,0 (0,8) | k. A. | k. A. | -0,5 (k. A.) | k. A. [k. A.]; p < 0,001 ^{j, m} |
| rtCGM intermitt. (Arzt) | 8,9 (0,9) | k. A. | k. A. | -0,45 (k. A.) | k. A. [k. A.]; p = 0,002 ^{j, n} |
| BGSM | 8,8 (0,9) | k. A. | k. A. | 0,02 (k. A.) | |
| Secher 2013 | | | | | |
| rtCGM intermittierend | 6,6 ^o (5,3; 10,0) ^o | 6,0 ^{o, p} (5,1; 7,7) ^{o, p} | - ^q | k. A. | k. A. [k. A.]; p = 0,63 ^p |
| BGSM | 6,8 ^o (5,3; 10,7) ^o | 6,2 ^{o, p} (4,7; 8,4) ^{o, p} | - ^q | k. A. | |
| Tumminia 2014 | - ^r | - ^r | - ^r | - ^r | - ^r |

(Fortsetzung)

Tabelle 75: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

| Studie | Studienbeginn | 6 Monate | 12 Monate | HbA1c-Änderung | Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------|
| | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | MWD [95 %-KI]; p-Wert |
| Diabetes mellitus Typ 2 | | | | | |
| Tildesley 2013 | - ^s | - ^s | - ^s | - ^s | - ^s |
| <p>a: ANCOVA, adjustiert nach HbA1c-Werten zu Studienbeginn, Studienzentrum und Altersgruppe (Erwachsene / Kinder) b: Beobachtungsdauer 6 Monate c: eigene Berechnung d: ANOVA, genaue Adjustierung unklar e: ANCOVA, adjustiert nach HbA1c-Werten zu Studienbeginn und Studienzentrum f: ANCOVA, adjustiert nach HbA1c-Werten zu Studienbeginn und Studienzentrum, p-Wert signifikant < 0,0167, adjustiert für multiples Testen g: Ergebnis einer Nachfrage beim Hersteller h: ANCOVA, adjustiert nach Geschlecht, Studienzentrum, HbA1c-Werten zu Studienbeginn, Alter, Diabetesdauer i: Ergebnis nach 6 Monaten j: Ergebnis nach 12 Monaten k: ANCOVA, adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: Studienzentrum, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (< 8 %; ≥ 8 %) l: ANCOVA, adjustiert nach Alter (< 19 Jahre, ≥ 19 Jahre) m: Vergleich konstante rtCGM (Patient) versus BGSM. ANCOVA, adjustiert nach HbA1c-Werten zu Studienbeginn und Alter n: Vergleich intermittierende rtCGM (Arzt) versus BGSM. ANCOVA, adjustiert nach HbA1c-Werten zu Studienbeginn und Alter o: Median (Minimum; Maximum) p: Ergebnisse nach 36 Wochen q: Beobachtungsdauer 36 Wochen r: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden nicht dargestellt, da nur die Daten der Patienten berichtet wurden, die die rtCGM mindestens 40 % der Zeit verwendeten. s: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug (rtCGM: 7/32 Patienten [22 %]; BGSM: 0/25 [0 %]).</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); BGSM: Blutglukoseselbstmessung; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SD: Standardabweichung</p> | | | | | |

F.2 – Abbildungen zur Subgruppenanalyse Intensität der rtCGM-Nutzung hinsichtlich der HFS-Ergebnisse

Bei der Behavior-Subskala des HFS ergab der Interaktionstest einen Hinweis darauf, dass die Intensität der rtCGM-Nutzung ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 49).

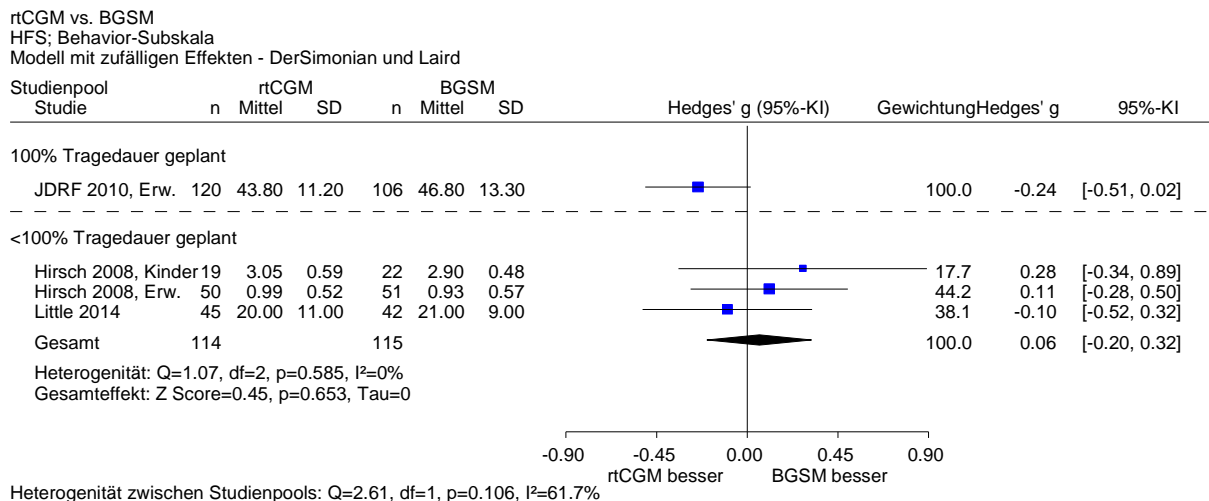


Abbildung 23: Meta-Analyse der Behavior-Subskala des HFS; rtCGM plus BGSM versus BGSM; Subgruppen nach der Intensität der rtCGM-Nutzung

Die gemeinsamen Effektschätzer beider Subgruppen zeigten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 23).

F.3 – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM: Auswertung der letzten 3 Monate der 6-monatigen Studie Ly 2013Tabelle 76: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien^a für die letzten 3 Monate der 6-monatigen Studie Ly 2013 – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

| Studie | Anzahl Patienten n/N | Anzahl Patienten mit mindestens 1 schweren Hypoglykämie ^a Anzahl (%) ^b OR [95 %-KI], p-Wert | Inzidenzrate schwerer Hypoglykämien pro 100 Patientenmonate zu Studienende (Studienbeginn), p-Wert | Inzidenzrate schwerer Hypoglykämien (pro 100 Patientenmonate) zu Studienende, adjustiert für die Werte zu Studienbeginn, p-Wert | Absolute Anzahl schwerer Hypoglykämien zu Studienende (Studienbeginn), p-Wert |
|-------------------------------|-------------------------|---|--|---|---|
| Ly 2013 rtCGM + LGS + BGSM | 41 ^c /46 | 8 (20) ^d | 28,4 (129,6) ^e | 9,5 | 35 (175) ^e |
| BGSM | 45 ^f /49 | 10 (22) ^d 0,85 [0,30; 2,41], p = 0,774 ^g | 11,9 (20,7) ^e p: k. A. | 34,2 p < 0,001 ^h | 16 (28) ^e p: k. A. |

a: Umfasst die Hypoglykämien, die in der Publikation als sum of severe and moderate hypoglycemia berichtet wurden. Die Definition für moderate Hypoglykämien entspricht derjenigen für schwere Hypoglykämien aller anderen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, sowie derjenigen der ADA 2013 [92]. Die Definition schwerer Hypoglykämien in der Publikation umfasst ausschließlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen. Daher werden diese Hypoglykämien im vorliegenden Bericht als schwerwiegende Hypoglykämien bezeichnet.

b: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).

c: Die Daten von 3 Patienten wurden nicht erhoben, da sie die Einverständniserklärung zurückzogen. Sie wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. 2 weitere Patienten brachen die Studie im weiteren Verlauf ab.

d: eigene Berechnung

e: Angabe für 45 Patienten

f: Die Daten von 4 Patienten wurden nicht erhoben, da sie die Einverständniserklärung zurückzogen. Sie wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [98])

h: 0-inflated Poisson Model, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts

ADA: American Diabetes Association; BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; LGS: low glucose suspend; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant. Sowohl hinsichtlich der absoluten Anzahl schwerer Hypoglykämien als auch hinsichtlich der Anzahl schwerer Hypoglykämien pro 100 Patientenmonate war der Unterschied zwischen den Gruppen numerisch deutlich zuungunsten der rtCGM mit LGS-Funktion.

Zusätzlich berichtete Ly 2013 eine Auswertung der Anzahl schwerer Hypoglykämien pro 100 Patientenmonate, die nach der Anzahl schwerer Hypoglykämien pro 100 Patientenmonate zu Studienbeginn adjustiert wurde. Das Ergebnis dieser adjustierten Auswertung war statistisch signifikant zugunsten der rtCGM mit LGS-Funktion.

Die extreme Umkehr von der adjustierten zur nicht adjustierten Inzidenzratenauswertung (28,4 versus 11,9 nicht adjustiert gegenüber 9,5 versus 34,2 adjustiert) ist bei einer randomisierten Studie äußerst ungewöhnlich und ohne weiteren Erklärungsansatz sind diese Ergebnisse damit als nicht zuverlässig einzuschätzen. Zusätzlich ließ sich aus den Angaben im Studienbericht erkennen, dass die Zahl der Ereignisse zwischen den Patienten extrem schwankte und durch wenige Ausreißer dominiert wurde. Somit sind Auswertungen, die auf der Zahl der Ereignisse basieren, nicht sinnvoll interpretierbar.

Anhang G– Ergänzend dargestellte Endpunkte

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse zu den Endpunkten unerwünschte Ereignisse, Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand dargestellt.

G.1 – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs) wurde in 2 Studien berichtet (Battelino 2011, Raccach 2009). Die Ergebnisse zur UE-Gesamtrate sind in Tabelle 77 dargestellt.

Tabelle 77: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Anzahl Patienten (n/N) | Anzahl Patienten mit mindestens 1 UE (Anzahl (%)) ^a |
|---------------------------------|--|--|
| Battelino 2011 rtCGM BGSM | 62 ^b /62 57 ^b /58 | 3 ^c (5) ^c 2 ^c (3) ^c p: k. A. |
| Raccach 2009 rtCGM BGSM | 64 ^d /66 64 ^d /66 | 25 ^c (38) ^c 16 ^c (24) ^c p: k. A. |

a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).
b: Ein Patient der BGSM-Gruppe wurde in der Erhebung nicht berücksichtigt, da er die Studie vor Studienbeginn abbrach. 18 weitere Patienten (je 9 pro Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab.
c: eigene Berechnung anhand der Angaben im Listing des Studienberichts
d: Je 2 Patienten pro Gruppe brachen die Studie ab, ohne die Insulinpumpe bzw. sensorgestützte Insulinpumpe zu verwenden. 16 weitere Patienten (12 in der rtCGM-Gruppe und 4 in der BGSM-Gruppe) brachen die Studie im weiteren Verlauf ab.
Kursiv: nach Angaben des Studienberichts
BGSM: Blutglukoseselbstmessung; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); UE: unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit

Die Behandlungszufriedenheit wurde insgesamt in 4 Studien untersucht: Battelino 2012, Little 2014, Raccach 2009 und Riveline 2012. In diesen Studien wurden insgesamt 3 verschiedene Instrumente zur Erhebung der Behandlungszufriedenheit eingesetzt.

In Battelino 2012 und Little 2014 wurde die Status-Version des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQs) verwendet, in Raccach 2009 der Preference-weighted treatment satisfaction score (PWTSS), eine Subskala der Diabetes Specific Quality of Life Scale (DSQOLS), und in Riveline 2012 der Satisfaction Score, eine Subskala des Diabetes Quality of Life (DQOL).

Die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit sind in Tabelle 78 dargestellt.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden zur Behandlungszufriedenheit Unterschiede zwischen den Patienten der rtCGM-Gruppe und den Patienten der BGSM-Gruppe berichtet, die sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant waren.

Tabelle 78: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | Instrument | (Sub-)Skala | Scores zu Studienbeginn MW (SD); n/N | Scores zu Studienende MW (SD); n/N | Richtung des Gruppen- unterschieds | Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert |
|----------------|-----------------------------------|--------------|--|--|--|--|
| Battelino 2012 | DTSQs ^a | - | <i>k. A.</i> ; <i>k. A.</i> ^b /81 [rtCGM] | <i>k. A.</i> ; <i>k. A.</i> ^b /81 [rtCGM] | ↗ | 1,14 [0,26; 2,01]; <i>p</i> = 0,012 |
| | | | <i>k. A.</i> ; <i>k. A.</i> ^b /81 [BGSM] | <i>k. A.</i> ; <i>k. A.</i> ^b /81 [BGSM] | | |
| Little 2014 | DTSQs ^a | - | <i>k. A.</i> [rtCGM] | 30 (5); 43/48 [rtCGM] | <i>k. A.</i> | <u><i>k. A.</i></u> [<i>k. A.</i>]; <i>p</i> = 0,92 ^c |
| | | | <i>k. A.</i> [BGSM] | 30 (5); 41/48 [BGSM] | | |
| Raccach 2009 | DSQOLS, Version 3 ^d | PWTSS | - ^e | - ^e | - ^e | - ^e |
| Riveline 2012 | DQOL ^f | Satisfaction | <i>k. A.</i> ^{g,h} ; <i>k. A.</i> ⁱ /130 [rtCGM] | <i>k. A.</i> ^{g,h} ; <i>k. A.</i> ⁱ /130 [rtCGM] | ↗ | <i>k. A.</i> [<i>k. A.</i>]; <i>p</i> = 0,045 ^j |
| | | | <i>k. A.</i> ^k ; <i>k. A.</i> ⁱ /67 [BGSM] | <i>k. A.</i> ^k ; <i>k. A.</i> ⁱ /67 [BGSM] | | |

a: Skala von 0 bis 36; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

b: 6 erwachsene Patienten brachen die Studie ab, die Verteilung auf die Gruppen ist unklar. Fehlende Werte wurden per LOCF imputiert.

c: ANCOVA für Änderungen im Vergleich zum Studienbeginn, adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: Studienzentrum, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (< 8 %; ≥ 8 %)

d: Skala von -25 bis 150; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

e: Die Ergebnisse dieser Publikation sind nicht dargestellt, da weniger als 70 % der eingeschlossenen Patienten ausgewertet wurden (rtCGM: 33/66 Patienten [50 %]; BGSM: 40/66 [60,6 %]).

f: keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

g: gemeinsame Auswertung der beiden rtCGM-Gruppen (rtCGM konstant [Patient] und rtCGM intermittierend [Arzt])

h: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: 2,83 (12,61) (MW [SD]).

i: 19 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da von ihnen keine HbA1c-Ergebnisse vorlagen. Die Antwort auf eine Autorenanfrage ergab, dass in den Gruppen, in denen die Patienten bzw. die Ärzte die Nutzung der rtCGM bestimmten, 7 bzw. 6 Patienten ausgeschlossen wurden und in der BGSM-Gruppe 6 Patienten. Es ist unklar, ob die Werte weiterer Patienten ersetzt wurden.

j: Vergleich: rtCGM konstant (Patient) + rtCGM intermittierend (Arzt) versus BGSM

k: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: -2,12 (12,61) (MW [SD]).

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts

Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage

↗: Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; DQOL: Diabetes Quality of Life; DSQOLS: Diabetes Specific Quality of Life Scale; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (status version); k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; p: p-Wert; PWTSS: Preference-weighted treatment satisfaction score; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SD: Standardabweichung

Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Betrachtet wurden Angaben zur Häufigkeit der BGSM-Messungen. 8 der eingeschlossenen Studien ließen sich Angaben dazu entnehmen (Battelino 2011, Battelino 2012, Beck 2009, Hirsch 2008, Kordonouri 2010, Raccach 2009, Rivelino 2012 und Tumminia 2014).

Die Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand sind in Tabelle 79 dargestellt.

Die Ergebnisse der 8 verschiedenen Studien unterschieden sich sowohl hinsichtlich der BGSM-Häufigkeit pro Studie als auch hinsichtlich der Richtung des Effekts. Während in Battelino 2011, Battelino 2012, Kordonouri 2010 und Rivelino 2012 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der rtCGM berichtet wurden, waren die Unterschiede in den Studien Beck 2009 und Hirsch 2008 eigenen Berechnungen zufolge statistisch signifikant zuungunsten der rtCGM. Bei Raccach 2009 und Tumminia 2014 war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 79: Ergebnisse zur Häufigkeit der BGSM – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

| Studie | BGSM-Häufigkeit vor Studienbeginn MW/Tag (SD); n/N | BGSM-Häufigkeit während der Studie MW/Tag (SD); n/N | Änderung der BGSM-Häufigkeit MW/Tag (SD) | Gruppenunterschied der Änderung der BGSM-Häufigkeit MWD [95 %-KI]; p-Wert |
|---|--|--|---|--|
| Battelino 2011 rtCGM BGSM | 5,3 (2,2); 58/62 5,1 (2,5); 56/58 | 3,1 (1,6); 62/62 4,3 (1,8); 54/58 | k. A. | k. A. [k. A.]; $p < 0,001$ |
| Battelino 2012 ON: rtCGM OFF: BGSM | k. A. | 5,02 (1,82); 153/153 5,54 (1,89); 153/153 | k. A. | k. A. [k. A.]; $p < 0,001$ |
| Beck 2009 rtCGM BGSM | 7,3 (2,4); 61/67 6,8 (2,4); 58/62 | 7,1 (3,5); k. A./67 6,4 (2,4); k. A./62 | k. A. | k. A. |
| Hirsch 2008 rtCGM BGSM | 6,52 ^a (2,29) ^a ; 72/72 5,36 ^a (1,61) ^a ; 74/74 | 6,41 ^b (3,22) ^b ; 66/72 5,05 ^b (2,07) ^b ; 72/74 | k. A. | k. A. |
| Kordonouri 2010 rtCGM BGSM | k. A. | 5,2 (2,0); k. A./80 6,5 (2,1); k. A./80 | k. A. | k. A. [k. A.]; $p < 0,001^c$ |
| Raccach 2009 rtCGM BGSM | 4,4 ^c (1,3) ^c ; 55/66 4,4 ^c (1,2) ^c ; 60/66 | 3,88 ^d (1,89) ^d ; 55/66 4,39 ^d (1,93) ^d ; 60/66 | k. A. | k. A. [k. A.]; $p = 0,092$ |
| Riveline 2012 rtCGM ^e BGSM | k. A. | k. A. | -9 ^f (12) ^f 1 ^f (12) ^f | k. A. [k. A.]; $p < 0,001^g$ |
| Tumminia 2014 ON: rtCGM OFF: BGSM | k. A. | 4,5 (1,2); 20/20 4,6 (1,0); 20/20 | k. A. | k. A. [k. A.]; $p = 0,7^h$ |

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zur Häufigkeit der BGSM – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

a: Angaben aus dem 1. Behandlungsmonat statt Angaben vor Studienbeginn
b: Angaben aus dem 6. Behandlungsmonat statt Angaben während der Studie
c: Ergebnis nach 12 Monaten
d: Angaben für den Zeitraum zwischen dem Screening-Visit (14 Tage vor Randomisierung) und Visit 2 (3 Tage nach Randomisierung)
e: Angaben für den Zeitraum zwischen Visit 5 (3 Monate nach Randomisierung) und Visit 6 (6 Monate nach Randomisierung; Studienende)
f: gemeinsame Angaben für beide rtCGM-Gruppen: rtCGM konstant (Patient) + rtCGM intermittierend (Arzt)
g: Angaben pro Woche
h: P-Wert für den Gruppenunterschied der BGSM-Häufigkeit im Studienzeitraum
Kursiv: nach Angaben des Studienberichts
BGSM: Blutglukoseselbstmessung; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; p: p-Wert; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); SD: Standardabweichung

G.2 – Vergleich von Varianten der rtCGM + BGSM

Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit

In keiner der beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM wurden Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit berichtet.

Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Betrachtet wurden Angaben zur Häufigkeit der BGSM-Messungen. In keiner der beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM fanden sich dazu Angaben in Bezug auf den interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand.

G.3 – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM

Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit

In der eingeschlossenen Studie zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM wurden keine Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit berichtet.

Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand

Betrachtet wurden Angaben zur Häufigkeit der BGSM-Messungen. In der eingeschlossenen Studie zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM fanden sich dazu keine Angaben.

Anhang H – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen bei Herstellern

Tabelle 80: Übersicht über die Herstelleranfragen

| Studie | Inhalt der Anfrage | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort |
|---|---|-------------------------------|--|
| Battelino 2011 | Erzeugung der Randomisierungssequenz | ja | Beantwortung der Frage |
| | Zuteilungsverdeckung | | Beantwortung der Frage |
| | Verblindung der HbA1c-Erheber | | Beantwortung der Frage |
| | Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität getrennt nach Kindern und Erwachsenen | | Zusendung der Daten |
| Battelino 2012 | Erzeugung der Randomisierungssequenz | ja | Beantwortung der Frage |
| | Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: weshalb diese nur für die Kinder, nicht aber die Erwachsenen erhoben wurde | | Beantwortung der Frage |
| | Auswertung des PedsQL-Fragebogens (gesundheitsbezogene Lebensqualität) | | Beantwortung der Frage |
| Hirsch 2008 | Zuteilungsverdeckung | ja | Beantwortung der Frage |
| | 95 %-KI für den Unterschied der HbA1c-Mittelwertdifferenzen | | Zusendung der Daten |
| | Analyse der schweren Hypoglykämien: ITT- oder PP-Auswertung? | | Beantwortung der Frage und Zusendung der ITT-Analyse |
| | Gesundheitsbezogene Lebensqualität: diskrepante Angaben zur Anzahl der ausgewerteten pädiatrischen Patienten | | Beantwortung der Frage |
| Raccach 2009 | Zuteilungsverdeckung | ja | Beantwortung der Frage |
| | Patientenfluss | | Wiederholung der Angaben des Studienberichts |
| | 95 %-KI für den Unterschied der HbA1c-Mittelwertdifferenzen | | Zusendung der Daten |
| | Anteil der Patienten pro RCT-Arm, die zu Studienbeginn / -ende einen HbA1c < 7 % hatten | | Zusendung der Daten |
| | Anteil der Patienten pro RCT-Arm, die ihren HbA1c zu Studienende im Vergleich zum Studienbeginn um 0,5 % verbessert hatten | | Zusendung der Daten |
| HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PP: per protocol; RCT: randomized controlled trial | | | |

Anhang I – Zusammenfassende Dokumentation der Autorenanfragen

Tabelle 81: Übersicht über die Autorenanfragen

| Studie | Inhalt der Anfrage | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort |
|-------------------------------|--|-------------------------------|--|
| Beck 2009 und Tamborlane 2008 | Erzeugung der Randomisierungssequenz | ja | Beantwortung der Frage |
| | Zuteilungsverdeckung | | Beantwortung der Frage |
| | Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Welche PedsQL-Subskalen wurden verwendet? | | Beantwortung der Frage |
| | Anfrage des Studienberichts und -protokolls | | Zusendung des Studienprotokolls und Erklärung, dass es keinen Studienbericht gäbe |
| Kordonouri 2010 | Erzeugung der Randomisierungssequenz | ja | Beantwortung der Frage |
| | Definition schwerer Hypoglykämien | | Beantwortung der Frage |
| | Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie | | Zusendung der Daten |
| | Effektschätzer und 95 %-KI für den Unterschied der HbA1c-Mittelwertdifferenzen | | Zusendung der Daten |
| | Verblindung der HbA1c-Erheber | | Beantwortung der Frage |
| | Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DISABKIDS-Daten) | | Zusendung der DISABKIDS-Ergebnisse |
| | Anfrage des Studienberichts und -protokolls | | Zusendung des Studienprotokolls und Erklärung, dass die Publikation Kordonouri 2010 [68] als Studienbericht gedient habe |
| Little 2014 | Anfrage des Studienberichts und -protokolls | nein | bis Redaktionsschluss keine Antwort erhalten |
| Ly 2013 | Zuteilungsverdeckung | ja | Erklärung, dass eine Verblindung der Patienten und behandelnden Personen nicht möglich gewesen sei |
| | Verblindung der HbA1c-Erheber | | Beantwortung der Frage |
| | Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren / schwerwiegenden Hypoglykämie | | Zusendung der Daten |
| | Anfrage des Studienberichts und -protokolls | | Zusendung des Studienberichts |

(Fortsetzung)

Tabelle 81: Übersicht über die Autorenanfragen (Fortsetzung)

| Studie | Inhalt der Anfrage | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort |
|----------------|--|-------------------------------|--|
| Mauras 2012 | Erzeugung der Randomisierungssequenz | ja | Beantwortung der Frage |
| | Zuteilungsverdeckung | | Beantwortung der Frage |
| | Effektschätzer und 95 %-KI für den Unterschied der HbA1c-Mittelwertdifferenzen | | Zusendung der Daten |
| | Diskrepante Angaben zum HbA1c-Einschlusskriterium im Studienregistereintrag und in der Publikation | | Angabe des korrekten HbA1c-Einschlusskriteriums |
| | Anfrage des Studienberichts und -protokolls | | Zusendung des Studienprotokolls und Erklärung, dass es keinen Studienbericht gäbe |
| Petrovski 2011 | Erzeugung der Randomisierungssequenz | nein | bis Redaktionsschluss keine Antwort erhalten |
| | Zuteilungsverdeckung | | |
| | Verblindung der HbA1c-Erheber | | |
| | Angaben zu verschiedenen Endpunkten | | |
| | Anfrage des Studienberichts und -protokolls | | |
| Riveline 2012 | Erzeugung der Randomisierungssequenz | ja | Beantwortung der Frage |
| | Zuteilungsverdeckung | | Beantwortung der Frage |
| | Anteil der Patienten pro RCT-Arm, die zu Studienbeginn einen HbA1c < 7 % hatten | | Erklärung, dass kein Zugriff auf die Daten möglich sei; in Frankreich sei bei T1DM das HbA1c-Ziel $\leq 7,5$ % |
| | Anteil der Patienten pro RCT-Arm, die zu Studienende einen HbA1c < 7 % erreichten | | |
| | Anzahl aus der FAS-Population ausgeschlossener Patienten pro RCT-Arm | Zusendung der Daten | |
| | Angaben zu den Analysen der Lebensqualitätsinstrumente | nein | bis Redaktionsschluss keine Antwort erhalten |
| | Anfrage des Studienberichts und -protokolls | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 81: Übersicht über die Autorenanfragen (Fortsetzung)

| Studie | Inhalt der Anfrage | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort |
|----------------|--|-------------------------------|--|
| Secher 2013 | Erzeugung der Randomisierungssequenz | ja | Verweis auf die Abteilung, die für die Randomisierung zuständig war; innerhalb dieser Abteilung: Verweis auf einen anderen Ansprechpartner, der die Frage bis Redaktionsschluss nicht beantwortete |
| | Anteil der Patienten pro RCT-Arm, die zu Studienbeginn einen HbA1c < 7 % hatten | | Angaben zum Anteil der Patienten pro RCT-Arm, die zu Studienbeginn einen HbA1c ≤ 7 % hatten; bei Nachfrage Erklärung, dass die Angaben für den Trennwert HbA1c < 7 % nicht vorlägen |
| | Anteil der Patienten pro RCT-Arm, die zu Studienende einen HbA1c < 7 % erreichten | | Angaben zum Anteil der Patienten insgesamt, die zu Studienende einen HbA1c < 7 % erreichten; bei Nachfrage Erklärung, dass die Angaben pro RCT-Arm bzw. für den Trennwert HbA1c < 7 % nicht vorlägen |
| | Ergebnis der HbA1c-Mittelwertdifferenzen (statt der Mediandifferenzen) | | Erklärung, dass diese Auswertung wegen der Verteilung der HbA1c-Werte nicht durchgeführt worden sei |
| | Erklärung für fehlende Werte | | Beantwortung der Frage |
| | Anfrage des Studienberichts und -protokolls | | Zusendung des Studienprotokolls und Verweis auf den Studienregistereintrag sowie die Publikationen Secher 2013 [82] und Cordua 2013 [176] |
| Tildesley 2013 | Anfrage des Studienberichts und -protokolls | ja | Erklärung, dass die Publikation Tildesley 2013 [83] alle Fragen beantworten können sollte und dass die Studie unter Clinicaltrials.gov registriert worden sei |
| | Welcher der 2 möglichen Studienregistereinträge der richtige sei: NCT01162694 oder NCT01175408 | nein | bis Redaktionsschluss keine Antwort erhalten |
| | Fragen zu Diskrepanzen zwischen der Publikation Tildesley 2013 [83] und den 2 Studienregistereinträgen | nein | bis Redaktionsschluss keine Antwort erhalten; allerdings wurde 1 Tag nach der Anfrage in beiden Studienregistereinträgen ein Aspekt verändert (siehe Tabelle 11) |

(Fortsetzung)

Tabelle 81: Übersicht über die Autorenanfragen (Fortsetzung)

| Studie | Inhalt der Anfrage | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort |
|---|---|--|--|
| Tumminia 2014 | Anfrage des Studienberichts und -protokolls | nein | bis Redaktionsschluss keine Antwort erhalten |
| NCT00949221 (START-IN!) | voraussichtlicher Zeitpunkt der Publikation | nein | bis Redaktionsschluss keine Antwort erhalten |
| FAS: full analysis set; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomized controlled trial; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1 | | | |

Anhang J – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Bandeira-Echtler, Elisabeth | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Bergerhoff, Karla | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Loeff, Peter | ja | ja | ja | nein | ja | nein |
| Richter, Bernd | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung¹², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung¹², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.