

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

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: D12-01
Version: 1.0
Stand: 11.07.2014

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. 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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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	5
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.4 Studientypen	8
4.1.5 Studiendauer	8
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	9
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	9
4.2 Informationsbeschaffung	9
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	9
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	10
4.2.2.1 Systematische Übersichten	10
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	10
4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	10
4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	11
4.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen	11
4.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	11
4.2.2.7 Informationen aus der Anhörung.....	11
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	12
4.3 Informationsbewertung	13
4.4 Informationssynthese und -analyse	14

4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	14
4.4.2	Meta-Analyse	15
4.4.3	Sensitivitätsanalyse	16
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	16
4.5	Änderungen der Methodik.....	17
5	Ergebnisse.....	18
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	18
5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	18
5.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	19
5.1.2.1	Systematische Übersichten	19
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	20
5.1.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	22
5.1.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	22
5.1.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen	23
5.1.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	23
5.1.2.7	Informationen aus der Anhörung.....	23
5.1.3	Resultierender Studienpool	23
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	27
5.2.1	Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	27
5.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	27
5.2.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	54
5.2.2	Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM.....	56
5.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	56
5.2.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	62
5.2.3	Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.....	64
5.2.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
5.2.3.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	69
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	69
5.3.1	Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	69
5.3.1.1	Mortalität und Folgekomplikationen	69
5.3.1.2	Hyperglykämische Stoffwechsellstörungen	70
5.3.1.3	Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes.....	75
5.3.1.3.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)	75
5.3.1.3.2	Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien.....	84
5.3.1.3.3	Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.....	96
5.3.1.3.4	Nicht schwere Hypoglykämien	99

5.3.1.3.5	Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.....	99
5.3.1.4	Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie.....	100
5.3.1.5	Sonstige unerwünschte Ereignisse.....	100
5.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	109
5.3.1.7	Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand.....	135
5.3.1.8	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind.....	135
5.3.1.9	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind.....	135
5.3.2	Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM.....	138
5.3.2.1	Mortalität und Folgekomplikationen.....	138
5.3.2.2	Hyperglykämische Stoffwechsellntgleisungen.....	139
5.3.2.3	Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes.....	139
5.3.2.3.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c).....	140
5.3.2.3.2	Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien.....	143
5.3.2.3.3	Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.....	146
5.3.2.3.4	Nicht schwere Hypoglykämien.....	146
5.3.2.3.5	Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.....	146
5.3.2.4	Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie.....	147
5.3.2.5	Sonstige unerwünschte Ereignisse.....	147
5.3.2.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	147
5.3.2.7	Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand.....	147
5.3.2.8	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind.....	147
5.3.2.9	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind.....	147
5.3.3	Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.....	149
5.3.3.1	Mortalität und Folgekomplikationen.....	149
5.3.3.2	Hyperglykämische Stoffwechsellntgleisungen.....	149
5.3.3.3	Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes.....	149
5.3.3.3.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c).....	150
5.3.3.3.2	Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien.....	152
5.3.3.3.3	Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.....	158
5.3.3.4	Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie.....	159

5.3.3.5	Sonstige unerwünschte Ereignisse.....	159
5.3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	159
5.3.3.7	Behandlungszufriedenheit und interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	159
5.3.3.8	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind.....	160
5.3.3.9	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind	160
5.3.4	Zusammenfassung der Beleglage	160
6	Diskussion.....	164
6.1	Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien	164
6.2	Ergebnisse der Nutzenbewertung.....	164
6.3	Vergleich mit den Ergebnissen anderer systematischer Übersichten zur rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus	170
6.4	Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus ..	171
7	Fazit.....	173
8	Liste der eingeschlossenen Studien	175
9	Literatur	179
	Anhang A – Suchstrategien	191
	Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen.....	196
	Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	239
	Anhang D – Liste der ausgeschlossenen G-BA-Referenzen mit Ausschlussgründen	240
	Anhang E – Lebensqualitätsinstrumente.....	243
	E.1 – Generische Instrumente.....	243
	E.2 – Diabetesspezifische Instrumente.....	248
	Anhang F – Ergänzend dargestellte Ergebnisse.....	251
	F.1 – HbA1c-Mittelwertdifferenzen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	251
	F.2 – Abbildungen zur Subgruppenanalyse Intensität der rtCGM-Nutzung hinsichtlich der HFS-Ergebnisse	254
	Anhang G – Ergänzend dargestellte Endpunkte.....	255
	G.1 – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM	255
	G.2 – Vergleich von Varianten der rtCGM + BGSM	261
	G.3 – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM	261
	Anhang H – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen bei Herstellern.....	262
	Anhang I – Zusammenfassende Dokumentation der Autorenanfragen	263

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studien.....	20
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz ^a	21
Tabelle 4: Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen der FDA zu rtCGM-Geräten.....	22
Tabelle 5: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Abbott.....	23
Tabelle 6: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Medtronic	23
Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung.....	26
Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM versus BGSM.....	30
Tabelle 9: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten.....	34
Tabelle 10: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich.....	40
Tabelle 11: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich der 3- armigen Studie.....	50
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation.....	51
Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	55
Tabelle 14: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM.....	58
Tabelle 15: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten.....	59
Tabelle 16: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich.....	60
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation.....	61
Tabelle 18: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	63
Tabelle 19: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM	65
Tabelle 20: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten.....	66
Tabelle 21: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich.....	67
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation.....	68
Tabelle 23: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	69
Tabelle 24: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM	71
Tabelle 25: Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	72
Tabelle 26: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Ketoazidose – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	74
Tabelle 27: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM	76

Tabelle 28: Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	77
Tabelle 29: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	81
Tabelle 30: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	85
Tabelle 31: Definitionen der Ereignisse schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	86
Tabelle 32: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatten – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	88
Tabelle 33: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	89
Tabelle 34: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatten – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	91
Tabelle 35: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämie – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	95
Tabelle 36: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	97
Tabelle 37: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	98
Tabelle 38: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	101
Tabelle 39: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Hautreaktionen, die als unerwünschtes Ereignis (UE) erfasst wurden – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	102
Tabelle 40: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	103
Tabelle 41: Ergebnisse zu Hautreaktionen, die als UE berichtet wurden – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	106
Tabelle 42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	108
Tabelle 43: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM .	110
Tabelle 44: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	113
Tabelle 45: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – generische Instrumente.....	115

Tabelle 46: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM – diabetesspezifische Instrumente	119
Tabelle 47: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenberichtet) von Markowitz 2012 ^a – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM	123
Tabelle 48: 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	132
Tabelle 49: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM	136
Tabelle 50: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM....	137
Tabelle 51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM	138
Tabelle 52: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM	140
Tabelle 53: Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,5 % – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM	141
Tabelle 54: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM	142
Tabelle 55: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM.....	144
Tabelle 56: Definitionen des Ereignisses schwere Hypoglykämie – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM	144
Tabelle 57: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM	145
Tabelle 58: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Häufigkeit von Kaiserschnitten in der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM.....	148
Tabelle 59: Ergebnisse zur Häufigkeit von Kaiserschnitten in der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM.....	148
Tabelle 60: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.....	150
Tabelle 61: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM	151
Tabelle 62: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.....	153
Tabelle 63: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.....	153
Tabelle 64: Definitionen der Ereignisse schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.....	154

Tabelle 65: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien ^a – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.....	155
Tabelle 66: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien ^a – Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.....	157
Tabelle 67: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.....	158
Tabelle 68: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM.....	159
Tabelle 69: Landkarte der Beleglage für die 3 Vergleiche bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus in Bezug auf die vorab festgelegten patientenrelevanten Endpunkte	161
Tabelle 70: HbA1c (%) im Studienverlauf (Mittelwertdifferenzen) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM	251
Tabelle 71: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs) – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	255
Tabelle 72: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM	257
Tabelle 73: Ergebnisse zur Häufigkeit der BGSM – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	259
Tabelle 74: Übersicht über die Herstelleranfragen	262
Tabelle 75: Übersicht über die Autorenanfragen	263

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	19
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.....	24
Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Ketoazidose; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio).....	73
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).....	80
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).....	82
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).....	83
Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio).....	93
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.....	94
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	94
Abbildung 10: Forest Plot mit Prädiktionsintervall für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; rtCGM plus BGSM versus BGSM	104
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	105
Abbildung 12: Meta-Analyse für die Physical Component Summary (PCS) des SF-36 bzw. SF-12; rtCGM plus BGSM versus BGSM.	125
Abbildung 13: Meta-Analyse für die Mental Component Summary (MCS) des SF-36 bzw. SF-12; rtCGM plus BGSM versus BGSM.	126

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)	127
Abbildung 15: Meta-Analyse der State-Anxiety-Subskala des STAI; rtCGM plus BGSM versus BGSM	128
Abbildung 16: Meta-Analyse der Trait-Anxiety-Subskala des STAI; rtCGM plus BGSM versus BGSM	128
Abbildung 17: Meta-Analyse der Behavior-Subskala des HFS; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM	130
Abbildung 18: Meta-Analyse der Worry-Subskala des HFS; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM	130
Abbildung 19: Meta-Analyse der PAID; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.....	130
Abbildung 20: Meta-Analyse des BGMCQ; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM.	131
Abbildung 21: Meta-Analyse des PAID-Instruments; rtCGM plus BGSM versus BGSM; Subgruppen nach Alter	133
Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt HbA1c beim Vergleich einer konstanten rtCGM mit einer intermittierenden rtCGM (Effektmaß: Differenz der Mittelwerte)	143
Abbildung 23: Meta-Analyse der Behavior-Subskala des HFS; rtCGM plus BGSM versus BGSM; Subgruppen nach der Intensität der rtCGM-Nutzung	254
Abbildung 24: Meta-Analyse der Worry-Subskala des HFS; rtCGM plus BGSM versus BGSM; Subgruppen nach der Intensität der rtCGM-Nutzung	254

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
MID	minimal important difference
OR	odds ratio
PAID	Problem Areas In Diabetes
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 (BGSM), retrospektive CGM) sowie zu Varianten der rtCGM bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Es wurden 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-Wertes^a
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- sonstige unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)

untersuchten.

^a 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 07.05.2013 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 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 Ergebnissicherheit 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 12 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 = 10
- 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 12 relevanten Studien waren 3 von Herstellern initiiert. Zu diesen sowie einer weiteren, wissenschaftsinitiierten Studie wurden unpublizierte Studienberichte von den Herstellern bereitgestellt, die bei der Bewertung berücksichtigt wurden.

11 der 12 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden in einem unverblindeten Parallelgruppendesign durchgeführt, eine Studie wurde in einem unverblindeten Cross-over-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in diese Studien 1779 Patienten eingeschlossen. In allen Studien wendeten die Patienten eine intensivierete Insulintherapie an; es wurden keine Studien identifiziert, in denen Patienten eine konventionelle Insulintherapie durchführten.

Fast alle Studien schlossen ausschließlich Patienten und nicht schwangere Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 ein. 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, von Hautreaktionen, die als unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, sowie einzelner Instrumente oder Subskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

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 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.

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 im Vergleich zur gemeinsamen Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts beruhte darauf, dass hinsichtlich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Effekt gefunden wurde und zudem das Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio einen Effekt von sowohl 0,5 als auch 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist.

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 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.

- 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.
- 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 nicht-medikamentösen 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 patientenrelevanter 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.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

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

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

Darüber hinaus wurden folgende Konkretisierungen vorgenommen:

- 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.

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-Wertes²
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- sonstige unerwünschte Ereignisse

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.

- 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 (Prüfintervention, 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 07.05.2013 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 07.05.2013 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 zweistufigen 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
- Dexcom³
- 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.

4.2.2.7 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen

³ Die Anfrage erfolgte über den deutschen Vertriebspartner Nintamed.

beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung 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 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, und zwar 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 ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Betrug der Anteil der Patienten, die in einer Analyse fehlten oder eine Studie vorzeitig abbrachen, 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. intensivierte 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.

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 1502 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 2558 zu screenenden Treffern. Von diesen wurden 2036 Treffer als nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) ausgeschlossen. Damit verblieben 522 Dokumente zum Thema. Von diesen verletzten 496 Dokumente die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (Tabelle 1) und waren somit für die Bewertung nicht relevant. Davon wurden 167 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 11 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 15 relevante Publikationen identifiziert. Diese waren 11 relevanten Studien zuzuordnen.

Im Rahmen der Suche in Studienregistern und der Herstelleranfragen wurde eine zusätzlich relevante Studie identifiziert, die aufgrund der zeitlichen Beschränkung nicht über andere Rechercheschritte identifiziert worden war. Eine systematische Aktualisierung der Informationsbeschaffung erfolgt für die Erstellung des Abschlussberichts.

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 findet sich im entsprechenden IQWiG-Bericht [31].

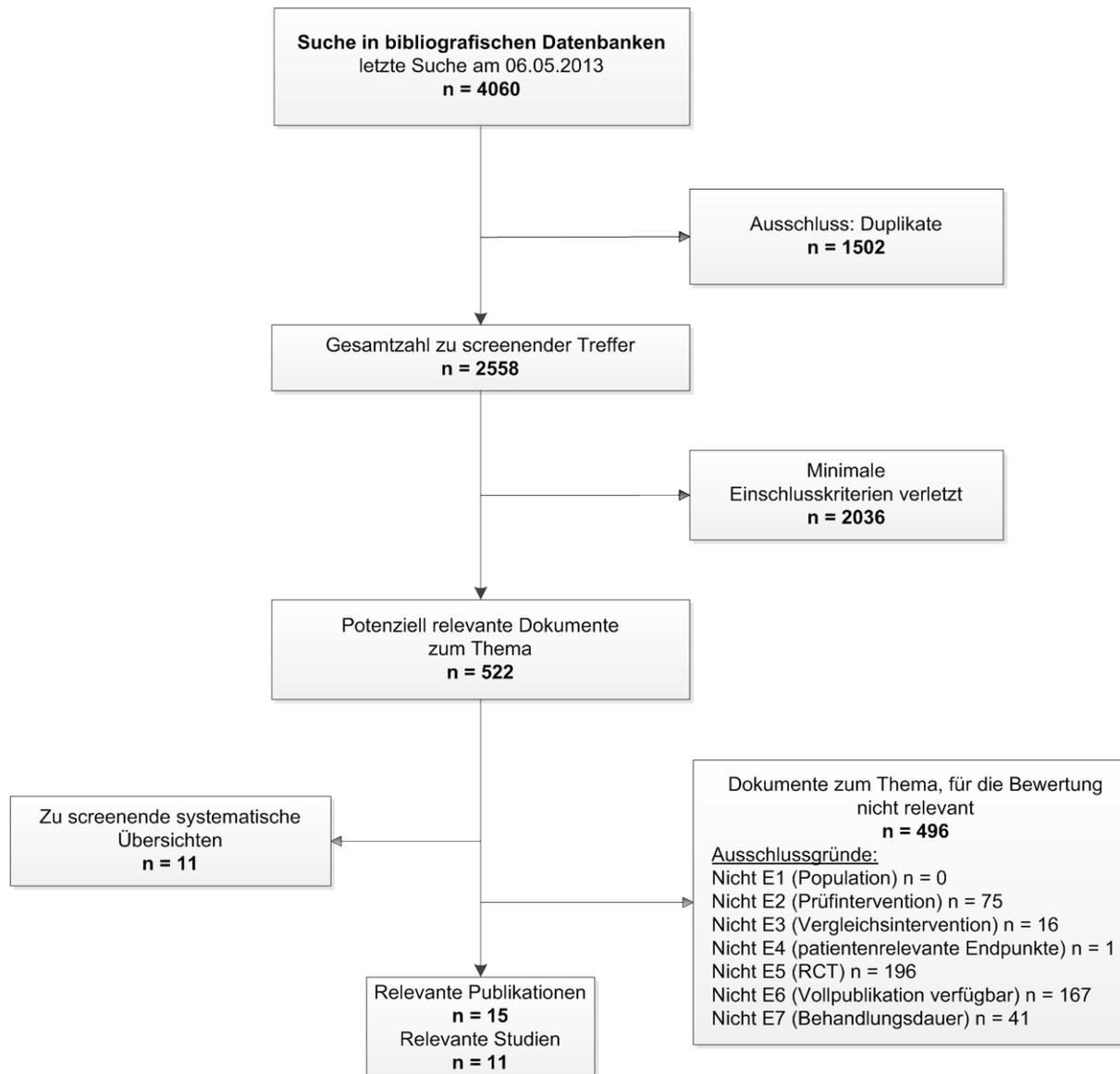


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

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 11 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
ACTRN12610000024044	Ly 2013 (LGS)	ACTRN [39]	nein
NCT00760526	Mauras 2012 (DirecNet 011)	Clinicaltrials.gov [40]	ja [41]
NCT00441129	Raccach 2009 (RealTrend)	Clinicaltrials.gov [42]	nein
NCT00726440	Riveline 2012	Clinicaltrials.gov [43]	nein
NCT00994357	Secher 2013 (SENSOR-01)	Clinicaltrials.gov [44]	nein
a: Unter NCT00406133 wurden 2 verschiedene RCTs (JDRF1 und JDRF2) registriert, deren Ergebnisse in 4 Publikationen veröffentlicht wurden (Tamborlane 2008 [45], Beck 2009 [46], JDRF 2010 [47] und Markowitz 2012 [48]).			

Insgesamt wurden 11 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für 4 dieser Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. 10 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
ISRCTN52164803	hypo COMPASS ^c	ISRCTN [49]	laufend	nein
NCT01788527	CONCEPTT	Clinicaltrials.gov [50]	laufend	nein
NCT01734031	CONCEPTT	Clinicaltrials.gov [51]	laufend	nein
NCT01586065	rtCGM bei Jugendlichen mit schlecht eingestelltem Typ-1-Diabetes	Clinicaltrials.gov [52]	laufend	nein
NCT01472159	CGMi	Clinicaltrials.gov [53]	laufend	nein
NCT01295788	CGM TIME	Clinicaltrials.gov [54]	laufend	nein
NCT01175408	rtCGM bei insulin-behandelten Typ-2-Diabetikern	Clinicaltrials.gov [55]	abgeschlossen	nein
NCT01162694	rtCGM bei insulin-behandelten Typ-2-Diabetikern	Clinicaltrials.gov [56]	erweitert und in andere Studie integriert ^d	nein
NCT00999375	CHEF	Clinicaltrials.gov [57]	laufend	nein
NCT00949221	START-IN!	Clinicaltrials.gov [58]	abgeschlossen	nein
NCT00945659	CGM-Teens	Clinicaltrials.gov [59]	laufend	nein
NCT00875290	Gerber RTSA	Clinicaltrials.gov [60]	laufend	nein
NCT00796848	rtCGM bei Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung	Clinicaltrials.gov [61]	zurückgezogen ^e	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: Das Studienprotokoll wurde bereits publiziert (Little 2012 [62]).

d: Im Studienregistereintrag wurde nicht angegeben, in welche andere Studie diese Studie integriert wurde. Der Vergleich mit den anderen registrierten Studien legt nahe, dass es sich dabei um die Studie NCT01175408 handelt.

e: „This study has been withdrawn prior to enrollment.“

Für in Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz wurden keine Autorenanfragen gestellt.

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.

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 Tabelle 5 bis 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 [63]

Tabelle 6: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Medtronic

Studie	Verfügbare Dokumente
Battelino 2012	Studienbericht [64]
Hirsch 2008	Studienbericht [65], Studienprotokoll [66]
Raccah 2009	Studienbericht [67]

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 74 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 für die 8 Studien Autorenanfragen versendet, von denen kein Studienbericht vorlag. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 75 in Anhang I. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Eine Autorenanfrage ergab 1 weitere Publikation [68], welche nicht in bibliografischen Datenbanken enthalten ist und zusätzlich relevante Informationen zu einer der 12 Studien enthielt [69].

5.1.2.7 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan 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.

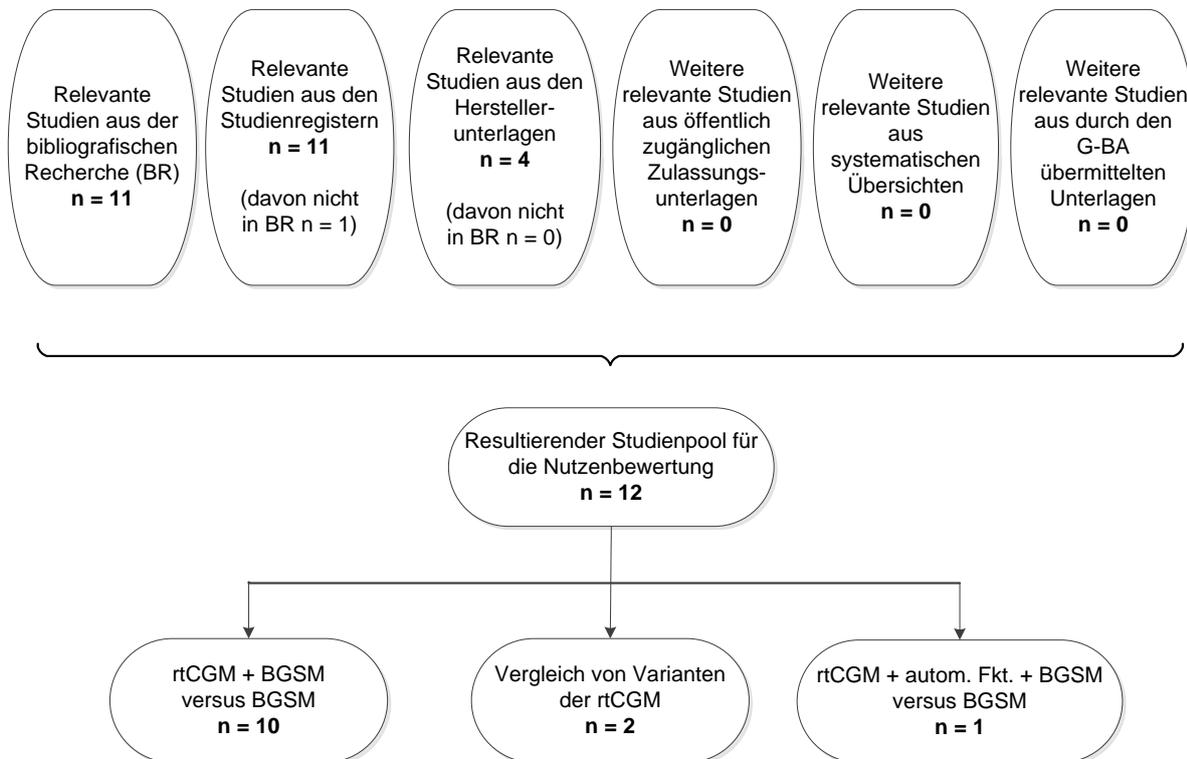


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein); eine 3-armige Studie wurde für 2 verschiedene Vergleiche herangezogen: den Vergleich rtCGM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

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 12 relevante Studien (17 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 7), die Ergebnisse zu den folgenden 3 Vergleichen berichteten:

- Vergleich rtCGM ohne zusätzliche automatisierte Funktionen plus BGSM versus BGSM, n = 10 [45,46,69-76]
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 [75,77]
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 [78]

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 [75].

Die Studien Beck 2009 und Tamborlane 2008 wurden in einem gemeinsamen Eintrag auf Clinicaltrials.gov registriert, auch wurde ein gemeinsames Studienprotokoll publiziert [79]. 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 8 und Tabelle 9).

Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente					
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Studienprotokoll (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Hersteller- unterlagen (Studien- bericht)	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden	Sonstige
rtCGM plus BGSM versus BGSM						
Battelino 2011	ja [71]	nein	ja [63]	Clinicaltrials.gov [32]	nein	nein
Battelino 2012	ja [70]	ja [80]	ja [64]	Clinicaltrials.gov [33]	nein	nein
Beck 2009	ja [46]	ja [79]	nein	Clinicaltrials.gov [34]	ja [35]	JDRF 2010 [47] Markowitz 2012 [48]
Tamborlane 2008	ja [45]		nein			
Hirsch 2008	ja [72]	nein	ja [65,66]	Clinicaltrials.gov [36]	ja [37]	nein
Kordonouri 2010	ja [69]	nein	nein	ISRCTN [38]	nein	Krug 2010 [68]
Mauras 2012	ja [73]	nein	nein	Clinicaltrials.gov [40]	ja [41]	nein
Raccah 2009	ja [74]	nein	ja [67]	Clinicaltrials.gov [42]	nein	nein
Riveline 2012 ^a	ja [75]	nein	nein	Clinicaltrials.gov [43]	nein	nein
Secher 2013	ja [76]	nein	nein	Clinicaltrials.gov [44]	nein	nein
Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM						
Petrovski 2011	ja [77]	nein	nein	nein	nein	nein
Riveline 2012 ^a	ja [75]	nein	nein	Clinicaltrials.gov [43]	nein	nein
rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM						
Ly 2013	ja [78]	nein	nein	ACTRN [39]	nein	nein
<p>a: 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.</p> <p>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 8 bis Tabelle 12 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der 10 eingeschlossenen Studien zum Vergleich rtCGM versus BGSM aufgeführt.

Studiendesign

9 der 10 eingeschlossenen Studien wurden in einem unverblindeten Parallelgruppendesign durchgeführt, nur eine Studie wurde in einem unverblindeten Cross-over-Design durchgeführt.

Der primäre Endpunkt von 6 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) und in einer Studie mit schwangeren Patientinnen das Auftreten von Makrosomie bei den Neugeborenen (Secher 2013).

In 6 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 6 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 und Battelino 2012 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. Die rtCGM diene 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 5 Studien sollten die Patienten die rtCGM durchgängig, also 100 % der Zeit verwenden. In 4 weiteren Studien sollten die Patienten die rtCGM zwischen 15 % und 86 % der Zeit verwenden. In der 3-armigen Studie Rivelino 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, Alarmer) und wie genau sie ihre Therapie entsprechend anpassen sollten.

In 8 der 10 eingeschlossenen Studien kam in der BGSM-Gruppe eine retrospektive CGM zum Einsatz. Nur in Secher 2013 (schwangere Diabetikerinnen) sowie Rivelino 2012 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 6 der 8 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 und Battelino 2012 deutlich häufiger getragen werden: alle 2 Wochen für jeweils 5 Tage beziehungsweise alle 6 Wochen für maximal 15 Tage. Über den

Behandlungszeitraum von 6 bzw. 12 Monaten wurde die retrospektive CGM somit insgesamt maximal 75 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 120 (Battelino 2011) und 322 (Tamborlane 2008). Insgesamt wurden in diese Studien 1659 Patienten eingeschlossen.

Fast alle eingeschlossenen Studien wurden mit Typ-1-Diabetikern durchgeführt; nur die 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 und 2 Studien schlossen ausschließlich Kinder und Jugendliche ein (Kordonouri 2010 und Mauras 2012); von diesen 9 Studien waren schwangere Diabetikerinnen ausgeschlossen. Die eine Studie mit schwangeren Diabetikerinnen schloss ausschließlich Erwachsene ein (Secher 2013).

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. $< 7,0\%$), 4 Studien (Battelino 2012, Hirsch 2008, Raccach 2009 und Riveline 2012) 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 2 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 überwiegend Patienten mit einem HbA1c-Wert von mehr als $7,5\%$ einschloss (siehe Tabelle 12).

Der Anteil der Studienabbrecher war zwischen den Studien sehr unterschiedlich und reichte von 2% bis 16% . Auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Studienabbrecher zeigten sich in den Studien Hirsch 2008 und Raccach 2009. In beiden Studien brachen deutlich mehr Patienten der rtCGM-Gruppe die Studie ab als Patienten der BGSM-Gruppe (siehe Tabelle 12).

Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM 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 8: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM 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)
Mauras 2012	parallel, unverblindet	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 ^c weitere: schwere Hypoglykämien
Raccach 2009	parallel, unverblindet	Überlegenheit	Run-in-Phase: keine vor Randomisierung ^f Behandlungsphase: 6 Monate	05/2006 bis 05/2008	132	Frankreich	Medtronic	primär: HbA1c weitere: Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM 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								
Riveline 2012	parallel, unverblin- det	Überlegenheit	Run-in-Phase: 10 Tage Behandlungsphase: 1 Jahr	05/2008 bis 06/2009	197	Frankreich, Belgien	Centre d'Études 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
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 ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht zum Vergleich rtCGM 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: Verringerung des HbA1cWerts $\geq 0,5$ % und keine schweren Hypoglykämien
- f: 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.
- g: 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: intensivierete konventionelle Insulintherapie; LGA: large for gestational age (Makrosomie); rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten)

Tabelle 9: 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 9: 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)^b:</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)^b:</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 9: 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 9: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Fortsetzung)

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Diabetes mellitus Typ 1			
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
Raccach 2009	k. A.	<p>Vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICT <p>Keine Run-in-Phase vor Randomisierung^f</p>	<p>E:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM ≥ 1 Jahr; Alter 2 bis 65 Jahre; HbA1c ≥ 8 % ▪ Diabetesbehandlung vor Studienbeginn ≥ 3 Monate <p>A:</p> <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

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Fortsetzung)

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Diabetes mellitus Typ 1			
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
Secher 2013	k. A.	Vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1DM: CSII (n = 27) oder ICT^g (n = 96) ▪ T2DM: ICT^h (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

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Fortsetzung)

<p>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</p> <p>b: Angaben aus dem Studienregistereintrag</p> <p>c: Angaben aus dem Studienprotokoll (JDRF 2008 [79])</p> <p>d: Angaben aus dem Studienbericht</p> <p>e: Die Diagnose T1DM war erst 4 Wochen vor Studienbeginn gestellt worden, daher konnte keine Vorbehandlung stattgefunden haben.</p> <p>f: 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-Alarme anzupassen. Die Pumpenfunktion wurde noch nicht genutzt, sondern die ICT fortgeführt.</p> <p>g: schnell- + langwirksames Insulin (n = 66), schnellwirksames + intermediäres NPH-Insulin (n = 19), humanes kurzwirksames + intermediäres NPH-Insulin (n = 9), humanes kurzwirksames + langwirksames Insulin (n = 2)</p> <p>h: 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)</p> <p>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); T1DM: Diabetes mellitus Typ 1; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2</p>

Tabelle 10: 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 10: 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 Behandler ▫ 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 10: 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 10: 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: <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 10: 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 Behandler ▪ 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 10: 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 Studienvisiten + regelmäßige Diabetessprechstunde (alle 6 bis 10 Wochen) ▫ Anpassung der Insulintherapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ tägliche rtCGM-Anwendung (100 % Tragezeit; Sensorwechsel alle 3 Tage) ▫ 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 10: 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 Patienteneitern ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung von rtCGM-Daten durch Patienteneitern ▫ ≥ 4 BGSMs/Tag, insbesondere vor Therapieanpassung ▪ Schulung (der Patienteneitern): <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 Patienteneitern): <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 10: 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 Behandler 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 Behandler gemeinsam ▪ Verblindete CGM: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Studienende über 3 Tage 	rtCGM + BGSM vs. BGSM

(Fortsetzung)

Tabelle 10: 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^c (ca. 15 %^d Tragezeit) ▫ Therapieanpassung in Real Time anhand der rtCGM-Daten durch Patienten ▫ Therapieanpassung anhand retrospektiver Auswertung durch Patienten und Behandler ▫ 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 10: 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: ▪ telefonische Betreuung nach Bedarf 		
<p>a: Angaben aus der Publikation des Studienprotokolls (JDRF 2008 [79])</p> <p>b: Beginn der Therapie erst nach der 12-tägigen Run-in-Phase, die nach der Randomisierung stattfand</p> <p>c: 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.</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben aus dem Studienbericht</p> <p>BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CGM: continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung); CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); h: Stunde; 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); T1DM: Diabetes mellitus Typ 1; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; vs.: versus</p>				

Tabelle 11: 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 Behandler) ▫ ≥ 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 < 7,5 % 2 Wochen/Monat über 3 Monate; bei HbA1c ≥ 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 12: 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 (%))
Diabetes mellitus Typ 1							
Battelino 2011	120	k. A.	53 ^a (44) ^a	81 ^a (68) ^a	38	k. A.	19 ^a (16) ^a
rtCGM	62	25,7 (14,1)	27 (44)	47 (76)	42	11,6 (11,3)	9 (15) ^a
BGSM	58	26,0 (14,6)	26 (45)	34 (59)	33	11,4 (11,4)	10 (17) ^a
Battelino 2012 ^b	153	k. A.	72 ^{a, c} (47) ^{a, c}	153 (100)	48	k. A.	15 ^a (10) ^a
OFF/ON	76	28 (17)	35 ^c (46) ^{a, c}	76 (100)	51	14 (10)	7 (9) ^a
ON/OFF	77	28 (16)	37 ^c (48) ^{a, c}	77 (100)	46	16 (12)	8 (10) ^a
Beck 2009	129	k. A.	k. A. ^d	111 ^a (86) ^a	52,7	k. A. ^e	2 (2) ^a
rtCGM	67	29,3 (16,3)		62 (93)	54		0 (0)
BGSM	62	32,0 (17,7)		49 (79)	52		2 (3) ^a
Tamborlane 2008	322	k. A.	k. A.	256 ^a (80) ^a	56 ^a	k. A.	5 (2) ^a
<u>≥ 25 Jahre:</u>							
rtCGM	52	41,2 (11,2)	0 (0)	43 (83)	60	23,6 (10,6)	2 (4) ^a
BGSM	46	44,6 (12,3)	0 (0)	39 (85)	57	21,8 (10,4)	0 (0)
<u>15–24 Jahre:</u>							
rtCGM	57	18,8 (3,0)	k. A.	38 (67)	51	9,5 (4,8)	1 (2) ^a
BGSM	53	18,2 (2,7)	k. A.	40 (75)	72	8,8 (4,0)	2 (4) ^a
<u>8–14 Jahre:</u>							
rtCGM	56	11,4 (2,0)	56 (100)	47 (84)	48	6,2 (3,1)	0 (0)
BGSM	58	11,6 (2,1)	58 (100)	49 (84)	50	5,3 (2,8)	0 (0)
Hirsch 2008	146	32,4 (15,42)	43 ^a (29) ^a	146 (100)	58	18,2 (11,5)	8 (5) ^a
rtCGM	72	32,0 (14,60)	20 (28)	72 (100)	53	19,8 (12,4)	6 (8) ^a
BGSM	74	32,9 (16,27)	23 (31)	74 (100)	62	16,7 (10,4)	2 (3) ^a
Kordonouri 2010	160	8,8 ^f (4,4) ^f	160 (100)	160 (100)	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)	47 ^{a, g}	k. A.	4 ^a (5) ^a
BGSM	80	9,1 ^h (4,2) ^h	80 (100)	80 (100)	49 ^{a, h}	k. A.	2 ^a (3) ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

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 (%))
Diabetes mellitus Typ 1							
Mauras 2012	146	7,5 (1,7)	146 (100)	94 (64)	46	3,5 ⁱ (2,2; 5,2) ⁱ	9 ^a (6) ^a
rtCGM	74	7,5 (1,8)	74 (100)	44 (59)	46	3,9 ⁱ (2,8; 5,2) ⁱ	5 (7)
BGSM	72	7,5 (1,7)	72 (100)	50 (69)	46	2,9 ⁱ (1,9; 5,6) ⁱ	4 (6)
Raccach 2009	132	28,5 ^j (15,9) ^j	46 ^{c,j} (40) ^{c,j}	132 (100)	44 ^{a,j}	k. A.	20 (15) ^a
rtCGM	66	28,1 ^k (15,1) ^k	22 ^{c,k} (40) ^{c,k}	66 (100)	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)	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	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	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	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	36 ^{a,q}	18,8 ^q (10,6) ^q	6 ⁿ (9) ^a
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2							
Secher 2013	154 ^r	32 ^s (19–43) ^s	0 (0)	27 (18) ^a	100	11 ^s (1–38) ^s	5 ^t (3) ^a
rtCGM	79	32 ^s (21–42) ^s	0 (0)	k. A.	100	10 ^s (1–37) ^s	3 (4)
BGSM	75	31 ^s (19–43) ^s	0 (0)	k. A.	100	12 ^s (1–38) ^s	2 (3)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

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

n: Ergebnis einer Autorenanfrage

o: Daten von 62 FAS-Patienten

p: Daten von 55 FAS-Patienten

q: Daten von 61 FAS-Patienten

r: 123 Typ-1-Diabetiker und 31 Typ-2-Diabetiker

s: Median (Spannweite)

t: 5 Frauen hatten eine Fehlgeburt.

kursiv: Angaben aus dem Studienbericht

BGSM: Blutglukoseselbstmessung; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe); FAS: full analysis set; 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

3 der 10 eingeschlossenen Studien – Battelino 2011, Hirsch 2008 und Raccach 2009 – wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 13).

Bei allen 3 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial war unklar, ob die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war.

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 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandler			
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
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

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.

b: Die Antwort von Medtronic zur genauen Vorgehensweise bezüglich der Zuteilungsverdeckung ließ offen, ob die Umschläge blickdicht gewesen waren.

c: Die Antwort von Medtronic zur genauen Vorgehensweise bezüglich der Zuteilungsverdeckung ließ offen, ob die Umschläge sequenziell nummeriert und blickdicht gewesen waren.

Kursiv: nach Angaben des Studienberichts

Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage

2x unterstrichen: Ergebnis einer Herstelleranfrage

5.2.2 Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 14 bis Tabelle 17 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 14: 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 15: 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 16: 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 Behandler) ▫ ≥ 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 < 7,5 % 2 Wochen/Monat über 3 Monate; bei HbA1c $\geq 7,5$ %, 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: intensiviert konventionelle Insulintherapie; k. A.: keine Angaben; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten); vs.: versus</p>				

Tabelle 17: 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)

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

5.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Eine der 2 eingeschlossenen Studien wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 18).

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 18: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandler			
Petrovski 2011	unklar	unklar	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	hoch
Riveline 2012	<u>ja</u>	<u>ja</u>	nein	nein	ja	ja	niedrig

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.
Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage

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 19 bis Tabelle 22 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 22). 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 19: 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

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: 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 [81]. 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.

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.

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)

Tabelle 20: 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 \geq 6 Monate ▪ 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 [81]. 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 [82]: 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 21: 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
<p>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</p>				

Tabelle 22: 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>58</u>	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 [81]. 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 23).

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 23: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandler			
Ly 2013	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

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 10 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 ausschließlich in Studienberichten bzw. Ergebnisberichten von Studienregisterinträgen auf ClinicalTrials.gov. In keiner der Studien wurden ketoazidotische bzw. hyperosmolare Komata berichtet. 5 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

5 der 10 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 24). Bei 3 Studien (Battelino 2011, Hirsch 2008 und Raccach 2009) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch eingestuft. Bei einer dieser 3 Studien (Battelino 2011) war zusätzlich fraglich, ob die diabetischen Ketoazidosen systematisch erfasst wurden. Bei 2 weiteren Studien (Battelino 2012 und Mauras 2012) war der Grund, dass mehr als 5 % der Patienten die Studie abbrachen und damit die Analysen als nicht adäquat eingestuft wurden.

Tabelle 24: 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					
Mauras 2012	niedrig	unklar	nein	ja	ja	hoch
Raccach 2009	hoch	unklar	nein	ja	ja	hoch
Riveline 2012	Endpunkt nicht berichtet ^c					
Secher 2013	Endpunkt nicht berichtet					
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>c: In der Publikation wurden zwar diabetische Ketoazidosen berichtet, jedoch ohne anzugeben, ob diese als SUE eingestuft wurden.</p> <p>ITT: intention-to-treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen

Schwerwiegende diabetische Ketoazidosen traten in allen Studien sehr selten auf (siehe Tabelle 25). Angaben zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen ließen sich 5 Studien entnehmen: 4 Studienberichten (Battelino 2011, Battelino 2012, Hirsch 2008 und Raccach 2009) sowie einem Ergebnisbericht eines Studienregistereintrags auf ClinicalTrials.gov (Mauras 2012). In 2 der 3 Studienberichte mit verwertbaren Angaben ließen sich diese ausschließlich den Listings entnehmen (Hirsch 2008 und Raccach 2009).

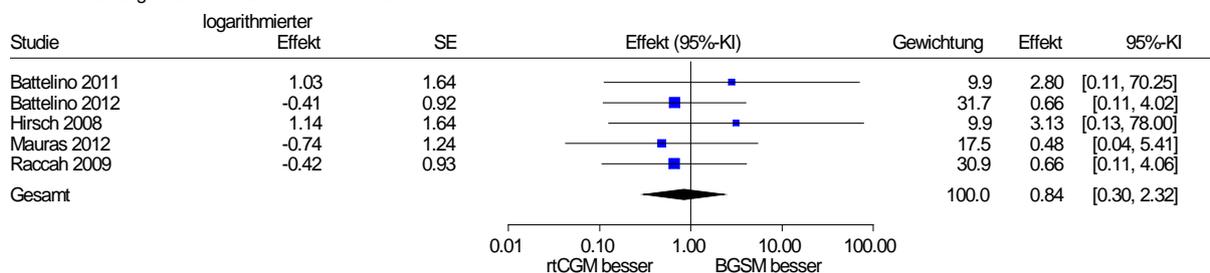
Tabelle 25: Ergebnisse zu schwerwiegenden diabetischen Ketoazidosen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

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.
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.
<p>a: aus den Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</p> <p>b: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).</p> <p>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.</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: 7 Patienten der OFF-ON-Gruppe und 8 Patienten der ON-OFF-Gruppe brachen die Studie ab.</p> <p>f: 6 Patienten der rtCGM-Gruppe und 2 Patienten der BGSM-Gruppe brachen die Studie ab.</p> <p>g: eigene Berechnung anhand der Angaben im Listing des Studienberichts</p> <p>h: aus dem Ergebnisbericht des Studienregistereintrags</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts</p> <p>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)</p>		

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: $Q=1.52$, $df=4$, $p=0.823$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.34$, $p=0.736$, $Tau=0$

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 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 26: 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 = 0,617
Art der Insulintherapie SG1: Anteil CSII-Nutzer ≥ 80 % SG2: Anteil CSII-Nutzer < 80 %	p = 0,927
Intensität der rtCGM-Nutzung SG1: Tragezeit des rtCGM-Geräts 100 % SG2: Tragezeit des rtCGM-Geräts < 100 %	p = 0,927
HbA1c-Ausgangswert SG1: HbA1c-Ausgangswert < 7 % SG2: HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %	p = 0,440
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	

Die Interaktionstests ergaben bezüglich schwerwiegender Ketoazidosen einen 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 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-Wertes

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 (siehe Abschnitt 5.3.1.3).

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 7 % [7], die DDG für Typ-1-Diabetiker einen HbA1c-Wert von 7,5 % [5] und für Typ-2-Diabetiker wird in der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie ein HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % empfohlen [83]. 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 4 der 10 eingeschlossenen Studien zum HbA1c wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 27).

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 28). Bei einer weiteren Studie (Riveline 2012) wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c als hoch eingestuft, da 9,8 % der Patienten gänzlich aus der Analyse ausgeschlossen wurden und zusätzlich von den ausgewerteten Patienten 9,7 % der HbA1c-Werte zu Studienende fehlten.

Tabelle 27: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – 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	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
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

a: Es ist allerdings wahrscheinlich, dass die Endpunkterheber verblindet waren, da der HbA1c zentral gemessen wurde.
Kursiv: unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts
Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage
HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ITT: intention-to-treat

Ergebnisse zum HbA1c

Mit Ausnahme der Studie Secher 2013 ließen sich allen Studien 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 aller Studien sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: 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; 27/27</i> <i>10^b (38)^b; 26/26</i> <i>26^b (74)^b; 35/35</i> <i>18^b (58)^b; 31^{c,d}/32</i>	k. A. k. A. k. A.
Battelino 2012 ON: rtCGM OFF: BGSM	0° (0); 153/153 0° (0); 153/153	12 (8); 153 ^f /153 3 (2); 153 ^f /153	k. A. [k. A.]; <i>p = 0,035</i>
Beck 2009 rtCGM BGSM	<i>67^e (100); 67/67</i> <i>62^e (100); 62/62</i>	<i>59 (88); 67/67</i> <i>38 (63); 60^g/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	0° (0); 52/52 0° (0); 46/46 0° (0); 57/57 0° (0); 53/53 0° (0); 56/56 0° (0); 58/58	17 (34); 50 ^g /52 4 (9); 46/46 8 (14); 56 ⁱ /57 9 (18); 51 ^g /53 15 (27); 56/56 7 (12); 58/58	k. A. [k. A.]; <i>p = 0,005^h</i> k. A. [k. A.]; <i>p = 0,80^h</i> k. A. [k. A.]; <i>p = 0,01^h</i>
Hirsch 2008 Gesamtpopulation: rtCGM BGSM Kinder (12–17 Jahre): rtCGM BGSM Erwachsene (≥ 18 Jahre): rtCGM BGSM	0° (0); 72/72 0° (0); 74/74 0° (0); 20/20 0° (0); 23/23 0° (0); 52/52 0° (0); 51/51	<i>16^j (22)^j; 72^k/72</i> <i>13^j (18)^j; 74^k/74</i> <i>5^j(25)^j; 20^l/20</i> <i>2^j (9)^j; 23/23</i> <i>11^j (21)^j; 52^m/52</i> <i>11^j (22)^j; 51^m/51</i>	<i>1,26 [0,54;2,98]; p = 0,594</i> k. A. k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 28: 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. ⁿ (k. A.) ⁿ ; 76 ^o /80 k. A. ⁿ (k. A.) ⁿ ; 78 ^o /80	30 ^p (40) ^p ; 76 ^q /80 26 ^p (34) ^p ; 77 ^q /80	k. A. [k. A.]; p = 0,464 ^p
Mauras 2012 rtCGM BGSM	k. A. (k. A.); 74/74 k. A. (k. A.); 72/72	11 (16) ^r ; 69 ^s /74 10 (15) ^r ; 68 ^s /72	k. A. [k. A.]; p = 0,75 ^h
Raccach 2009 rtCGM BGSM	0 ^e (0); 66/66 0 ^e (0); 66/66	<u>7</u> (13); 55 ^t /66 <u>2</u> (3); 60 ^t /66	k. A.
Riveline 2012 rtCGM konstant (Patient) rtCGM intermitt. (Arzt) BGSM	0 ^e (0); 69/ <u>69</u> 0 ^e (0); 61/ <u>61</u> 0 ^e (0); 67/ <u>67</u>	6 ^{r, u, p} (10) ^{u, p} ; 62 ^v / <u>69</u> 8 ^{r, u, p} (15) ^{u, p} ; 55 ^v / <u>61</u> 1 ^{r, u, p} (2) ^{u, p} ; 61 ^v / <u>67</u>	k. A. [k. A.]; p = 0,025 ^{w, x} k. A. [k. A.]; p = 0,026 ^{w, y}
Secher 2013 rtCGM intermittierend BGSM	<u>58</u> ⁱ (76) ^{j, r} ; 76 ^z /79 <u>46</u> ⁱ (63) ^{j, r} ; 73 ^z /75	<u>k. A.</u> ^{aa} (k. A.) ^{aa} ; 76 ^z /79 <u>k. A.</u> ^{aa} (k. A.) ^{aa} ; 73 ^z /75	k. A.

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: aus den Einschlusskriterien geschlossen
f: 9 fehlende HbA1c-Werte der 1. Phase sowie 15 fehlende HbA1c-Werte der 2. Phase wurden per LOCF ersetzt.
g: Die HbA1c-Daten zu Studienende fehlten von 2 Studienabbrachern; diese wurden nicht ersetzt.
h: adjustiert nach Baseline, HbA1c-Level und Studienzentrum
i: Der HbA1c-Wert zu Studienende fehlte von einem Studienabbracher; dieser wurde nicht ersetzt.
j: Anzahl und Prozentzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤ 7 %
k: 6 fehlende HbA1c-Werte der rtCGM-Gruppe und 2 fehlende HbA1c-Werte der BGSM-Gruppe wurden per LOCF ersetzt.
l: 3 Patienten der rtCGM-Gruppe brachen die Studie ab.
m: 3 Patienten der rtCGM-Gruppe und 2 Patienten der BGSM-Gruppe brachen die Studie ab.
n: Angesichts des hohen HbA1c-Werts zu Studienbeginn, zusammen mit der berichteten Standardabweichung, kann vermutet werden, dass keiner der Patienten einen HbA1c-Wert < 7 % hatte.
o: Die HbA1c-Daten der 4 bzw. 2 Studienabbracher der rtCGM-Gruppe bzw. der BGSM-Gruppe wurden in der Analyse der Baselinedaten nicht berücksichtigt.
p: Ergebnisse nach 12 Monaten
q: Die HbA1c-Daten zu Studienende fehlten von 4 bzw. 2 Studienabbrachern 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.
r: eigene Berechnung

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

<p>s: Die HbA1c-Daten zu Studienende fehlten von 5 Patienten der rtCGM-Gruppe und 4 Patienten der BGSM-Gruppe; diese wurden nicht ersetzt.</p> <p>t: 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.</p> <p>u: Anzahl und Prozentzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,5 %</p> <p>v: 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).</p> <p>w: Ergebnisse nach 12 Monaten für Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,5 %. Adjustiert nach Baseline, HbA1c-Level und Alter</p> <p>x: Vergleich rtCGM konstant (Patient) plus BGSM versus BGSM</p> <p>y: Vergleich rtCGM intermittierend (Arzt) plus BGSM versus BGSM</p> <p>z: 3 Frauen der rtCGM-Gruppe und 2 Frauen der BGSM-Gruppe wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da sie eine Fehlgeburt hatten.</p> <p>aa: Die Antwort auf eine Autorenanfrage ergab, dass zu Studienende alle Patientinnen bis auf 5 einen HbA1c-Wert $\leq 7\%$ hatten (Angaben zur Anzahl der Patientinnen pro Gruppe fehlten und wurden auch auf Nachfrage nicht nachgereicht). Entsprechend hatten zu Studienende mindestens 71 / 76 (93 %) Patientinnen in der rtCGM-Gruppe bzw. 68 / 73 (93 %) Patientinnen in der BGSM-Gruppe einen HbA1c-Wert $\leq 7\%$.</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts</p> <p><u>Unterstrichen:</u> Antwort auf eine Autorenanfrage</p> <p><u>2x unterstrichen:</u> Antwort auf eine Herstelleranfrage</p> <p>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)</p>
--

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 Studie Secher 2013 konnte in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt werden, da sie keine Angaben zur Anzahl der Patienten pro Gruppe enthielt, 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)

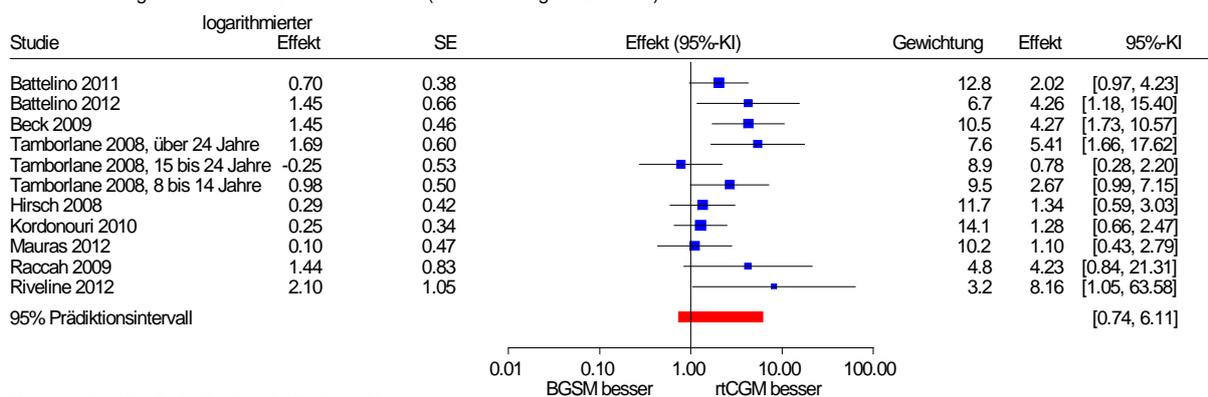


Abbildung 4: Forest Plot mit Prädiktionsintervall für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert < 7 % aufwiesen; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio)

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 29: 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

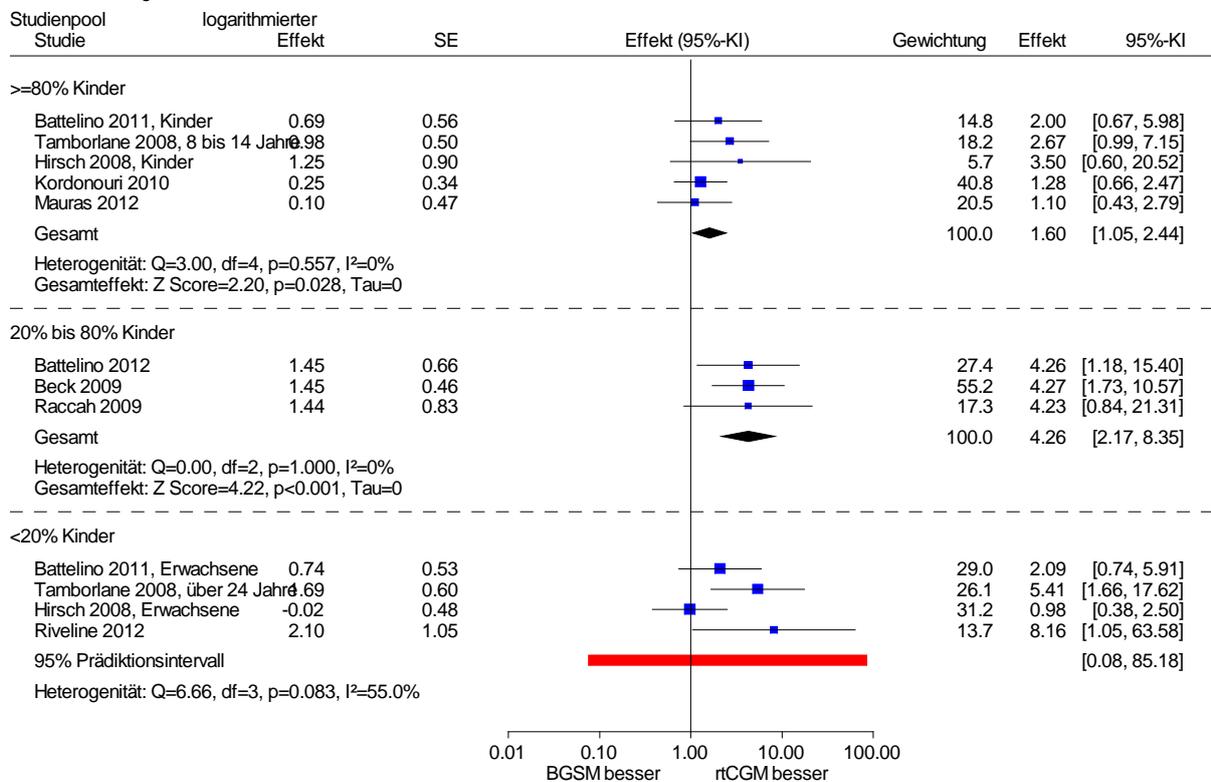


Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert < 7 % aufwiesen; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio); Subgruppen nach dem Anteil der Kinder (< 18 Jahre)

rtCGM vs. BGSM

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

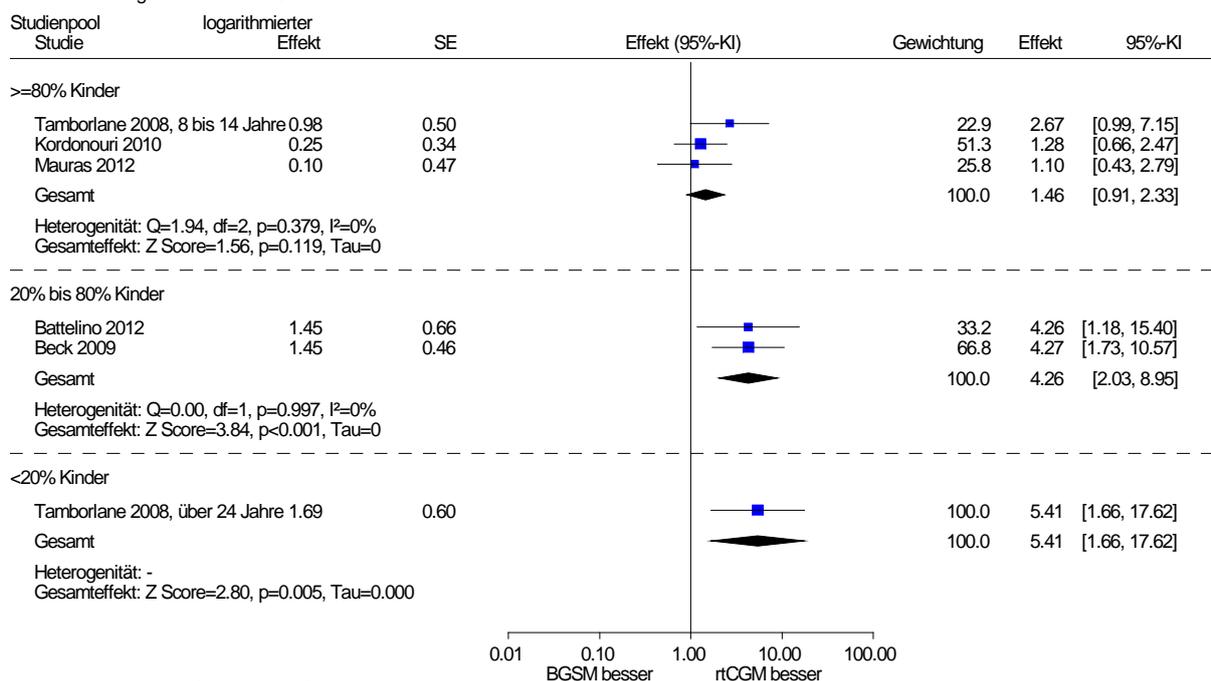


Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die zu Studienende einen HbA1c-Wert < 7 % aufwiesen; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio), ausschließlich Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial; Subgruppen nach dem Anteil der Kinder (< 18 Jahre)

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 29). 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 29).

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 5 der 10 Studien separate Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien^d entnommen werden: Battelino 2011, Beck 2009, Tamborlane 2008, Mauras 2012 und Raccach 2009. In keiner Studie fanden sich Angaben zur Häufigkeit nächtlicher Hypoglykämien.

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

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien

Die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien wurden für alle eingeschlossenen Studien bis auf Kordonouri 2010 als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 30).

Tabelle 30: 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
Mauras 2012	niedrig	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
Raccach 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
a: Definition schwerer Hypoglykämien problematisch (siehe Tabelle 31) ITT: intention-to-treat						

Bei 9 von 10 Studien wurde die fehlende Verblindung der Endpunkterheber als problematisch eingestuft. Weiterhin war bei diesen 9 Studien die Definition der schweren Hypoglykämien problematisch, da diese auch das Kriterium „Fremdhilfe erforderlich“ umfasste (siehe Tabelle 31). 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 6 Studien mit problematischer Definition der schweren Hypoglykämien brachen zudem so viele Patienten die Studie ab, dass die Analyse als nicht adäquat eingestuft wurde.

Tabelle 31: Definitionen der Ereignisse schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Battelino 2011	<u>schwer</u> ^a : 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>orale Glukoseaufnahme, Gabe von Glukagon oder andere Wiederbelebungsmaßnahmen</i>) sowie BGSM < 50 mg/dl oder sofortige neurologische Erholung nach Wiederherstellung normaler Plasmaglukosewerte ^b	möglich, da auf Patientenangaben beruhend
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</u> ^d : - Hypoglykämien mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma - Hypoglykämien, die die Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon erforderten - Hypoglykämien, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten	unwahrscheinlich
Mauras 2012	<u>schwer</u> : Fremdhilfe erforderlich aufgrund eines veränderten Bewusstseins (Gabe von Glukose oder Glukagon oder andere wiederbelebende Maßnahmen) ^e bzw. Hypoglykämien mit neuroglykopenischen Symptomen (vorübergehende kognitive Störungen, inkohärentes, orientierungsloses bzw. aggressives Verhalten, hypoglykämischer Krampfanfall oder hypoglykämisches Koma) ^f	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

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Definitionen der Ereignisse schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Raccach 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 erfordernd (Gabe von Kohlehydraten / Glukagon)	möglich, da auf Patientenangaben beruhend
Secher 2013	<u>schwer:</u> Hypoglykämie-assoziierte Symptome, Fremdhilfe erfordernd (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 [84] b: Die Publikation enthält keine Definition des Begriffs „normaler Plasmaglukosewert“. c: entspricht der Definition für schwerwiegende Hypoglykämien d: Ergebnis einer Autorenanfrage e: bei Kindern, die Hypoglykämien selbstständig erkennen und behandeln konnten f: 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 Ereignisse 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.

5 der 10 Studien 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.

Das Ergebnis von Mauras 2012 wurde 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.

Tabelle 32: 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					
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					
ITT: intention-to-treat						

Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien

Die Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien sind in Tabelle 33 und Tabelle 34 dargestellt.

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

(Fortsetzung)

Tabelle 33: 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
Kordonouri 2010 rtCGM BGSM	76 ^l /80 78 ^l /80	0 (0) 4 (5) ^d p = 0,046 ^m	k. A.	0 4 p = 0,046
Mauras 2012 rtCGM BGSM	73 ⁿ /74 71 ⁿ /72	3 (4) 5 (7) p = 0,49 ^o	8,6 17,6 p = 0,80 ^o	3 6 p: k. A.
Raccach 2009 rtCGM BGSM	64 ^p /66 64 ^p /66	1 (2) ^d 0 (0) p: k. A.	k. A.	1 0 p: k. A.
Riveline 2012 rtCGM konstant (Patient) rtCGM intermittierend (Arzt) BGSM	62 ^q / <u>69</u> 55 ^q / <u>61</u> 61 ^q / <u>67</u>	15 (24) 5 (9) 6 (10) p = 0,996 ^{f, s} p = 0,215 ^{t, s}	k. A.	30 ^d 7 ^d 15 ^d p: k. A. p: k. A.
Secher 2013 rtCGM intermittierend BGSM	76 ^u /79 73 ^u /75	12 ^d (16) 12 ^d (16) p = 0,91	k. A.	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: 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

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 [85])

n: 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.

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

o: adjustiert nach HbA1c-Ausgangswert und Studienzentrum
p: 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.
q: 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.
r: Vergleich rtCGM konstant (Patient) plus BGSM versus BGSM
s: 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
t: Vergleich rtCGM intermittierend (Arzt) plus BGSM versus BGSM
u: 3 Frauen der rtCGM-Gruppe und 2 Frauen der BGSM-Gruppe wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da sie eine Fehlgeburt hatten.
<i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts
<u>Unterstrichen:</u> 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 34: 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	62 ^b /62	0 (0)	0	0
BGSM	57 ^b /58	0 (0)	0	0
		p: k. A.	p: k. A.	p: k. A.
Beck 2009				
rtCGM	67/67	3 (4)	12,1	4
BGSM	62 ^c /62	2 (3)	6,6	2
		p > 0,999	p = 0,73	p: k. A.

(Fortsetzung)

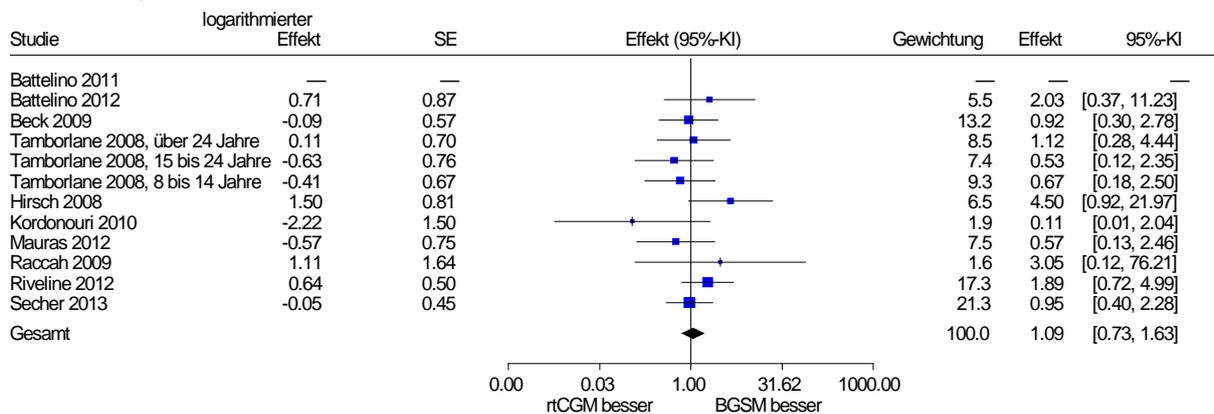
Tabelle 34: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die einen hypoglykämischen Krampfanfall oder ein hypoglykämisches Koma zur Folge hatten – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Patienten n/N	Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hypoglykämie Anzahl (%) ^a	Schwerwiegende Hypoglykämien / 100 Patienten-jahre	Schwerwiegende Hypoglykämien absolut
Tamborlane 2008				
≥ 25 Jahre:				
rtCGM	52 ^c /52	1 (2)	23,7	6
BGSM	46/46	1 (2)	4,4	1
		p > 0,999	p = 0,85	p: k. A.
15–24 Jahre:				
rtCGM	57 ^d /57	1 (2)	3,6	1
BGSM	53 ^c /53	3 (6)	11,9	3
		p = 0,35	p = 0,14	p: k. A.
8–14 Jahre:				
rtCGM	56/56	0 (0)	0	0
BGSM	58/58	0 (0)	0	0
		p: k. A.	p: k. A.	p: k. A.
Mauras 2012				
rtCGM	73 ^e /74	2 (3) ^f	k. A.	2 ^f
BGSM	71 ^e /72	3 (4) ^f		5 ^f
		p: k. A.		p: k. A.
Raccach 2009				
rtCGM	64 ^g /66	1 (2) ^f	k. A.	1
BGSM	64 ^g /66	0 (0)		0
		p: k. A.		p: k. A.
<p>a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).</p> <p>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.</p> <p>c: 2 Patienten brachen die Studie ab.</p> <p>d: Ein Patient brach die Studie ab.</p> <p>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.</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>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.</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts</p> <p>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)</p>				

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).

rtCGM vs. BGSM

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



Heterogenität: $Q=9.95$, $df=10$, $p=0.445$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.40$, $p=0.688$, $Tau=0$

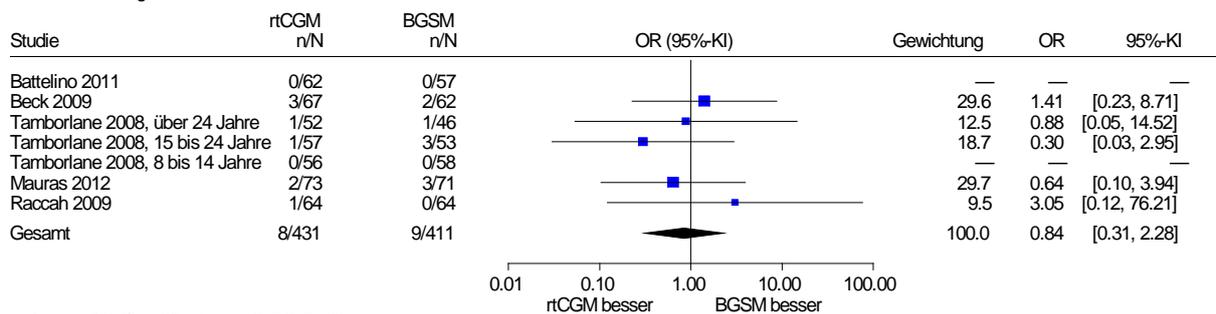
Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie; rtCGM plus BGSM versus BGSM (Effektmaß: Odds Ratio)

Bei separater Betrachtung der einzigen Studie mit einem potenziell niedrigverzerrten Ergebnis, Kordonouri 2010, ergab sich ein statistisch signifikanter p-Wert (siehe Tabelle 33). 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 etwa 2 % in der Meta-Analyse.

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

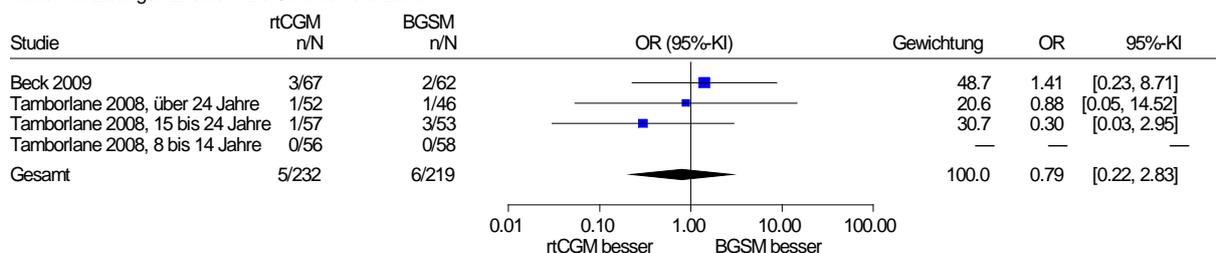
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hypoglykämie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



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

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 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 niedrigen 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).

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 sowie geplante Intensität der rtCGM-Nutzung möglich. Zu den Subgruppenmerkmalen Geschlecht, spezielle Patientengruppen sowie 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 35: 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 = 0,213	p = 0,722
Art der Insulintherapie SG1: Anteil CSII-Nutzer ≥ 80 % SG2: Anteil CSII-Nutzer < 80 %	p = 0,736	p = 0,272
Intensität der rtCGM-Nutzung SG1: Tragezeit der rtCGM 100 % SG2: Tragezeit der rtCGM < 100 %	p = 0,287	p = 0,412
HbA1c-Ausgangswert SG1: HbA1c-Ausgangswert < 7 % SG2: HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %	p = 0,661	p = 0,514
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		

Die Interaktionstests ergaben weder bezüglich schwerer noch schwerwiegender Hypoglykämien einen Hinweis darauf, dass das Alter, die Art der Insulinbehandlung, die

Intensität der rtCGM-Nutzung und der HbA1c-Ausgangswert Effektmodifikatoren sind (siehe Tabelle 35).

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.

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

Aus den Gründen, die zu Beginn des Abschnitts 5.3.1.3 dargelegt wurden, wurde eine gemeinsame Betrachtung bezüglich der Blutzuckersenkung und des Auftretens von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien vorgenommen.

Die gemeinsame Betrachtung 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 Tabelle 36 und Tabelle 37 werden die Ergebnisse bezüglich der schweren bzw. der schwerwiegenden Hypoglykämien zusammenfassend schematisch dargestellt.

Tabelle 36: 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 37: 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 %</p> <p>b: Aufgrund der unzureichenden Datenlage beim Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien wurde der Hinweis bez. des HbA1c in der gemeinsamen Betrachtung zu einem Anhaltspunkt herabgestuft.</p> <p>c: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) 20 % bis 80 %</p> <p>d: Die unzureichende Datenlage beim Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien macht sich hier daran fest, dass 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.</p> <p>e: Anteil der Kinder (< 18 Jahre) < 20 %</p> <p>f: Aufgrund der unzureichenden Datenlage beim Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien wurde der Beleg bez. des HbA1c in der gemeinsamen Betrachtung zu einem Hinweis herabgestuft.</p> <p>↑↑: Beleg für Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM</p> <p>↑: Hinweis auf Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM</p> <p>≠: Anhaltspunkt für Überlegenheit 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; 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 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 ein Hinweis auf einen Vorteil der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM.

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 [86]. 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 6 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 [87] 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 10 Studien ließen sich Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE entnehmen. Die Ergebnisse von 4 der 6 Studien wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 38). Bei 3 Studien (Battelino 2011, Hirsch 2008 und Raccach 2009) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch eingestuft. In Battelino 2011 wurden zudem einander widersprechende Angaben gemacht (siehe Tabelle 40). Bei einer weiteren Studie (Mauras 2012) war der Grund, dass mehr als 5 % der Patienten die Studie abbrachen und damit die Analyse als nicht adäquat eingestuft wurde.

Tabelle 38: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) – 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	unklar	nein	ja	nein ^a	hoch
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					
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					
<p>a: Im Studienbericht wurden einander widersprechende Angaben gemacht.</p> <p>b: Es wurde zwar die Anzahl der SUEs berichtet, nicht aber die Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE.</p> <p>ITT = intention-to-treat; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

2 der 10 Studien ließen sich Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hautreaktion, die als UE erfasst wurde, entnehmen (Battelino 2011 und Raccah 2009). Bei beiden Studien wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch eingestuft (Tabelle 39).

Tabelle 39: 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	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
Battelino 2012	Endpunkt nicht berichtet ^a					
Beck 2009	Endpunkt nicht berichtet ^b					
Tamborlane 2008	Endpunkt nicht berichtet ^b					
Hirsch 2008	Endpunkt nicht berichtet ^c					
Kordonouri 2010	Endpunkt nicht berichtet					
Mauras 2012	Endpunkt nicht berichtet ^{b, d}					
Raccah 2009	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
Riveline 2012	Endpunkt nicht berichtet					
Secher 2013	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: Es wurde zwar die Anzahl der Hautreaktionen berichtet, nicht aber die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hautreaktion pro Behandlungsgruppe.</p> <p>b: Im Ergebnisbericht des Studienregistereintrags wurden lediglich die nicht schwerwiegenden UEs berichtet.</p> <p>c: Im Studienbericht wurden ausschließlich die Hautreaktionen berichtet, die als kausal durch ein Gerät verursacht eingestuft wurden.</p> <p>d: 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>ADE: adverse device-related event; ITT: intention-to-treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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 10 Studien ließen sich Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE entnehmen (Tabelle 40). Die Ergebnisse einer Studie wurden nicht dargestellt, da einander widersprechende Angaben gemacht wurden (Battelino 2011). Verwertbare Angaben zu SUEs ließen sich somit 5 Studien entnehmen (Beck 2009, Tamborlane 2008, Hirsch 2008, Mauras 2012 und Raccah 2009). Diese fanden sich entweder in Studienberichten (Hirsch 2008 und Raccah 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 40: 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	- ^b	- ^b
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 40: 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 33).
 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 33 und Tabelle 34).
 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.

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); 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)

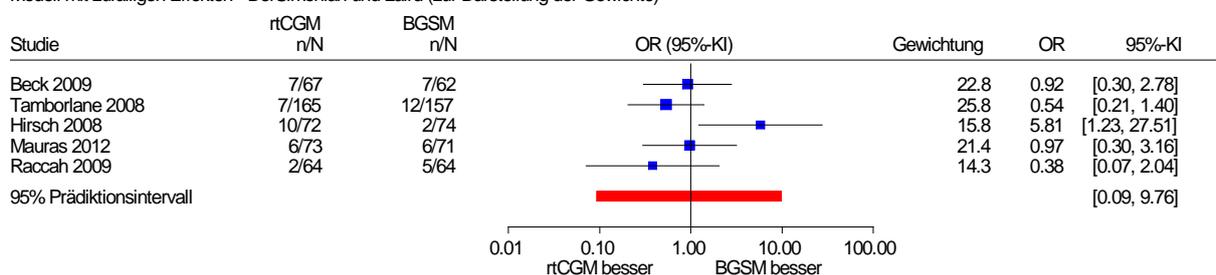


Abbildung 10: Forest Plot mit Prädiktionsintervall für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; rtCGM plus BGSM versus BGSM

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

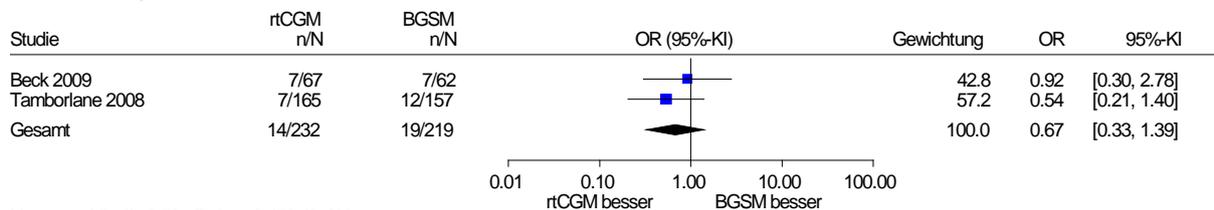


Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; rtCGM plus BGSM versus BGSM; ausschließlich Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial

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.

2 Studien, Battelino 2011 und Raccach 2009, ließen sich Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hautreaktion, die als UE erfasst wurde, entnehmen (siehe Tabelle 41). Bei beiden Studien ließen sich diese Angaben ausschließlich dem Listing des Studienberichts entnehmen. Bei Battelino 2011 fehlt jedoch eine Definition des Endpunkts „Hautreaktion“ und es blieb unklar, ob Hautreaktionen systematisch erfasst werden sollten. Daher wurde das Ergebnis von Battelino 2011 nicht dargestellt.

Tabelle 41: 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 als nicht MedDRA-UE berichtet wurde	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
Battelino 2011 rtCGM BGSM	62 ^b /62 57 ^b /58	- ^c	k. A.	k. A.	k. A.
Raccach 2009 rtCGM BGSM	64 ^d /66 64 ^d /66	k. A.	8 ^{e,f} (16) ^e 3 ^{e,f} (5) ^e 2,67 [0,74; 9,60]; p = 0,133	7 ^{e,f} (11) ^e 2 ^{e,f} (3) ^e 3,81 [0,76; 19,09]; p = 0,093	13 ^e (20) ^e 5 ^e (8) ^e 2,60 ^g [0,98; 6,87] ^g ; p=0,044 ^h

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: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden nicht dargestellt, da eine Definition des Endpunkts „Hautreaktion“ fehlt und unklar blieb, ob Hautreaktionen systematisch erfasst wurden.

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.

e: eigene Berechnung

f: 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.

g: Eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [85])

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 42: 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.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage hinsichtlich der 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 8 der eingeschlossenen Studien wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten abbilden. Die Ergebnisse von 4 der 8 Studien ließen sich ausschließlich den Studienberichten (und in einem Fall zusätzlich dem Ergebnisbericht des Studienregistereintrags) entnehmen: Battelino 2011, Battelino 2012, Hirsch 2008 und Raccach 2009. Die Ergebnisse der JDRF-Studien Beck 2009 und Tamborlane 2008 wurden in einer gemeinsamen Publikation veröffentlicht (JDRF 2010 [47]), 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 [48]). 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 43 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.

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; 4 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 43: 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	BGMCQ	DFCS
Studien mit separaten Daten zu Kindern															
Battelino 2011												x ^e			
Battelino 2012			x												
JDRF 2010 ^f			x ^g								x ^h	x ^{e, i}			
Markowitz 2012 ^j			x ^k			x		x			x ^k	x ^k		x	x
Hirsch 2008												x ^l	x		
Kordonouri 2010				x	x										
Studien mit separaten Daten zu Erwachsenen															
Battelino 2011												x ^e			
JDRF 2010 ^f		x										x ^e	x		
Markowitz 2012 ^j		x ^k					x	x				x ^m		x	
Hirsch 2008												x ^l	x		
Studien mit Daten zu Erwachsenen und Kindern															
Raccach 2009										x					
Riveline 2012	x								x						

(Fortsetzung)

Tabelle 43: 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: 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.

g: Es liegen nur Ergebnisse eines Summary Score der Subskalen Emotional, Social sowie School Functioning vor, der dem Psychosocial Health Summary Score entspricht.

h: Es liegen nur Ergebnisse eines Summary Score der Subskalen Treatment Barriers, Treatment Adherence und Worry vor.

i: Es liegen nur Ergebnisse der Worry-Subskala vor.

j: 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.

k: 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.

l: HFS-II, pädiatrische Version mit 25 Items (10 Behavior-Items, 15 Worry-Items)

m: HFS-II, Version mit 33 Items (15 Behavior-Items, 18 Worry-Items)

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

Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 44).

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

Bei Battelino 2011 und Raccach 2009 wurde zudem die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips als problematisch angesehen und bei Kordonouri 2010 und Rivelino 2012 war zumindest fraglich, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. 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.

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 43).

Tabelle 44: 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	hoch	unklar	nein	ja	nein ^b	hoch
Battelino 2012 ^c	niedrig	unklar	ja	ja	nein ^d	hoch
JDRF 2010 ^e / Markowitz 2012	niedrig	unklar	ja	ja	nein ^f	hoch
Hirsch 2008	hoch	unklar	ja	ja	nein	hoch
Kordonouri 2010	niedrig	unklar	unklar ^g	ja	nein	hoch
Mauras 2012	Endpunkt nicht untersucht ^h					
Raccach 2009	hoch	unklar	nein	ja	nein ⁱ	hoch
Riveline 2012	niedrig	unklar	unklar ^j	ja	nein	hoch
Secher 2013	Endpunkt nicht untersucht					
<p>a: Die fehlende Verblindung der Patienten und Behandler ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>b: Es ist unklar, ob der HFS-II für die slowenische und hebräische Sprache vollständig validiert war. Für die schwedische Version wurde eine Validierungsstudie identifiziert [88].</p> <p>c: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur für die pädiatrischen Patienten bestimmt.</p> <p>d: Es ist unklar, ob der PedsQL für alle Sprachen vollständig validiert war.</p> <p>e: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die Patientenpopulationen Beck 2009 und Tamborlane 2008 gemeinsam bestimmt.</p> <p>f: 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>g: 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 waren, oder die 101 Patienten, die zu Studienende 8 Jahre alt waren. Weiterhin ist unklar, wie sich diese Patienten sowie fehlende Werte jeweils auf die beiden Gruppen verteilen.</p> <p>h: In dieser Studie wurde ausschließlich die Lebensqualität der Eltern gemessen.</p> <p>i: 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.</p> <p>j: 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 45 und Tabelle 46). In einer dritten Tabelle sind die Ergebnisse von Markowitz 2012 zusammengefasst (Tabelle 47).

Tabelle 45: 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 Gruppenunterschieds	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 45: 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 Gruppenunterschieds	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 45: 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 Gruppenunterschieds	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]			
	<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: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: 1,47 (6,52) (MW (SD)).</p> <p>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.</p> <p>e: Vergleich: rtCGM konstant (Patient) + rtCGM intermittierend (Arzt) versus BGSM</p> <p>f: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: -2,48 (6,52) (MW (SD)).</p> <p>g: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: 0,65 (10,55) (MW (SD)).</p> <p>h: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: -1,03 (10,62) (MW (SD)).</p> <p>i: normbasierte Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung</p> <p>j: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung</p> <p>k: Hierbei handelt es sich um eine Cross-over-Studie. Alle randomisierten Patienten erhielten beide Behandlungen – in unterschiedlicher Reihenfolge.</p>					

(Fortsetzung)

Tabelle 45: 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 44) 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 [68]. 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 [68]. 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 [68]. 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 46: 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 46: 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 46: 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 ^a	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 ^a	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]		
PAID					
Hirsch 2008 (< 18 Jahre)	Gesamtscore ^f	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 ^f	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 ^g	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> <p>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</p> <p>g: Die Subskala fear of hypoglycemia ist in der ursprünglichen Version des DSQOLS nicht enthalten; sie enthält 11 Items.</p> <p>h: <u>Summary Score der Subskalen Treatment barriers, Treatment adherence und Worry</u></p> <p>i: ANCOVA für die Änderung von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert nach den Werten zu Studienbeginn</p>					

(Fortsetzung)

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

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: 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 47: 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 47: 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 Studienzentrums der JDRF-Studie wurde erst nach Studienbeginn genehmigt.</p> <p>d: Das Studienzentrums 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 [89]).

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 [47]), 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.

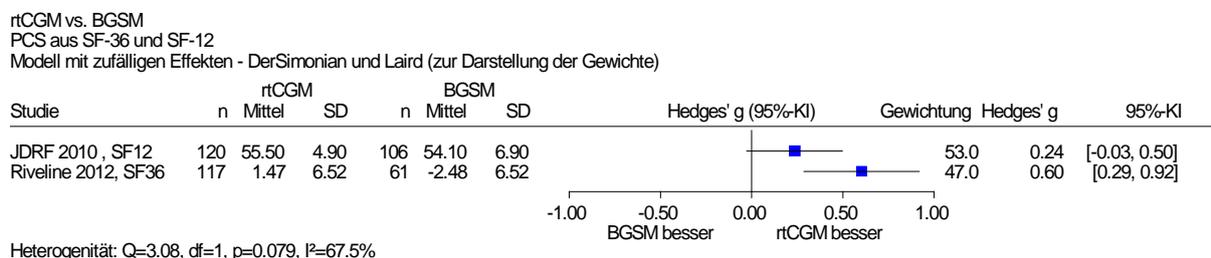
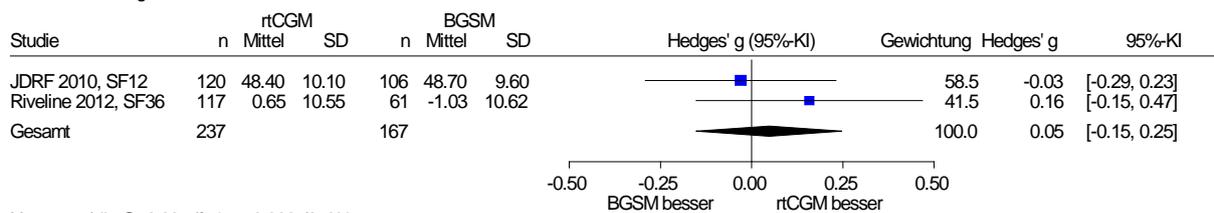


Abbildung 12: Meta-Analyse für die Physical Component Summary (PCS) des SF-36 bzw. SF-12; rtCGM plus BGSM versus BGSM.

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.

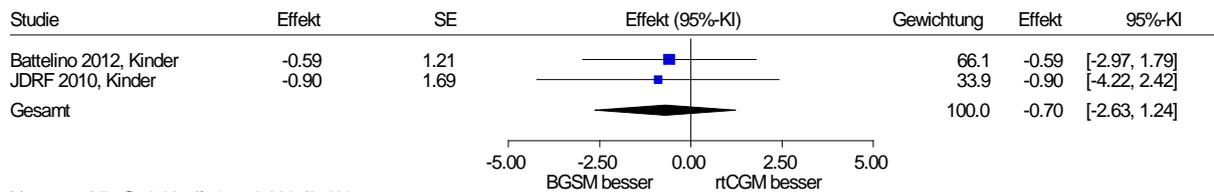
Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der PCS zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,079$), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 12). Es lagen keine gleichgerichteten Effekte vor. Das Ergebnis der metaanalytischen Zusammenfassung der 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 [47]), 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 [90,91]. Mit dem STAI dagegen sollen temporäre bzw. lang anhaltende Ängste und Befürchtungen (State-Anxiety-Subskala bzw. Trait-Anxiety-Subskala) erfasst werden [92]. Alle 3 Instrumente wurden ausschließlich in einem Studienzentrum der JDRF-Studien verwendet (Markowitz 2012 [48]). 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 47). 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.

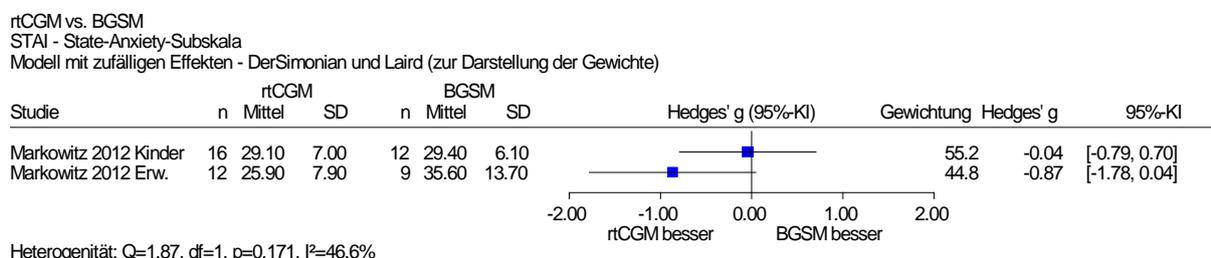


Abbildung 15: Meta-Analyse der State-Anxiety-Subskala des STAI; rtCGM plus BGSM versus BGSM

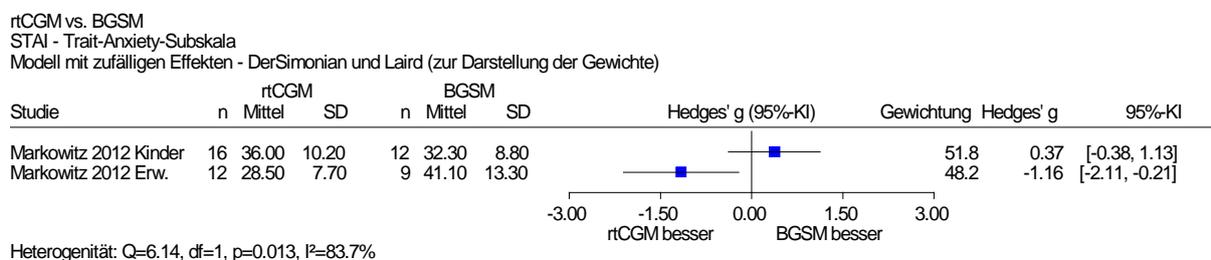


Abbildung 16: Meta-Analyse der Trait-Anxiety-Subskala des STAI; rtCGM plus BGSM versus BGSM

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 vor^e, 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)

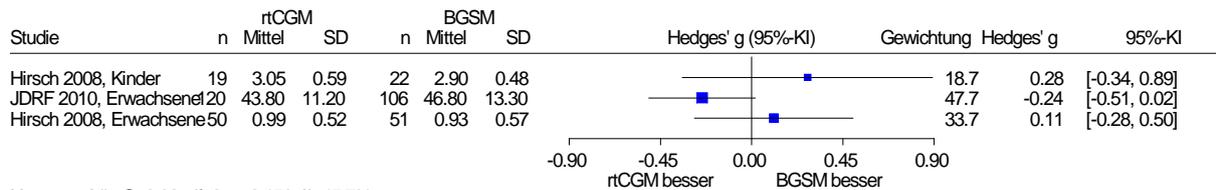
Der HFS beinhaltet 2 Subskalen, die Behavior- und die Worry-Subskala. Mit der Behavior-Subskala wird abgefragt, was die Patienten tun, um Hypoglykämien zu vermeiden, während mit der Worry-Subskala die Sorgen und Ängste abgebildet werden sollen, die Patienten mit Hypoglykämien verbinden. 3 Publikationen zu 4 Studien berichteten Ergebnisse zu beiden Subskalen des HFS: Battelino 2011, Hirsch 2008 und JDRF 2010 (Beck 2009 und Tamborlane 2008). In der Publikation der JDRF-Studien wurde für Erwachsene und für die Behavior-Subskala ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der rtCGM plus BGSM berichtet. Wie bereits dargelegt, ist es bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Effektes bei einem Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erforderlich, über die statistische Signifikanz hinaus die klinische Relevanz zu bewerten. Die Autoren lieferten dazu keine Information. Die eigene Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz ergibt keinen statistisch signifikanten Effekt (siehe Abbildung 17). Da die statistische Signifikanz von der gewählten Analyseverfahren abhängt, liegt hier kein klinisch relevanter Effekt vor.

Die Ergebnisse von Battelino 2011 wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war (siehe Tabelle 46).

Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Behavior-Subskala von Hirsch 2008 und JDRF 2010 (Beck 2009 und Tamborlane 2008) zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,159$), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 17). Allerdings waren die Ergebnisse der 3 Studien auch jeweils nicht statistisch signifikant. Der gemeinsame Effektschätzer der Worry-Subskala zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (siehe Abbildung 18).

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

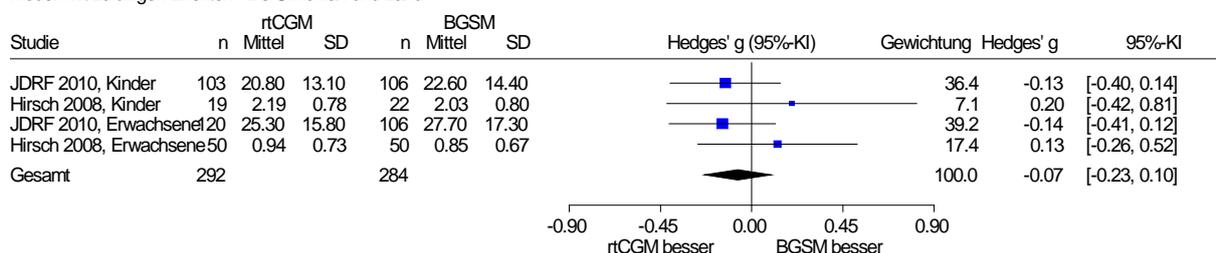
rtCGM vs. BGSM
 HFS; Behavior-Subskala
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=3.68$, $df=2$, $p=0.159$, $I^2=45.7\%$

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

rtCGM vs. BGSM
 HFS; Worry-Subskala
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



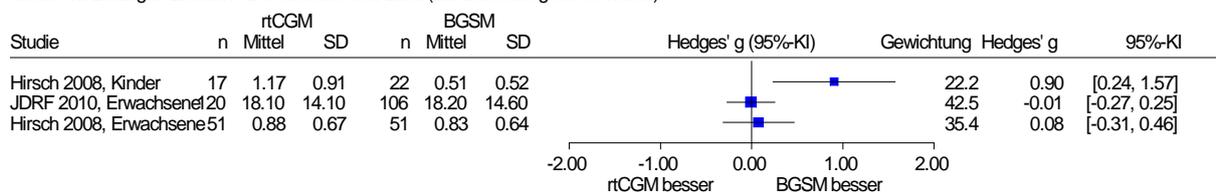
Heterogenität: $Q=2.21$, $df=3$, $p=0.531$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.81, $p=0.417$, Tau=0

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 [48]). 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).

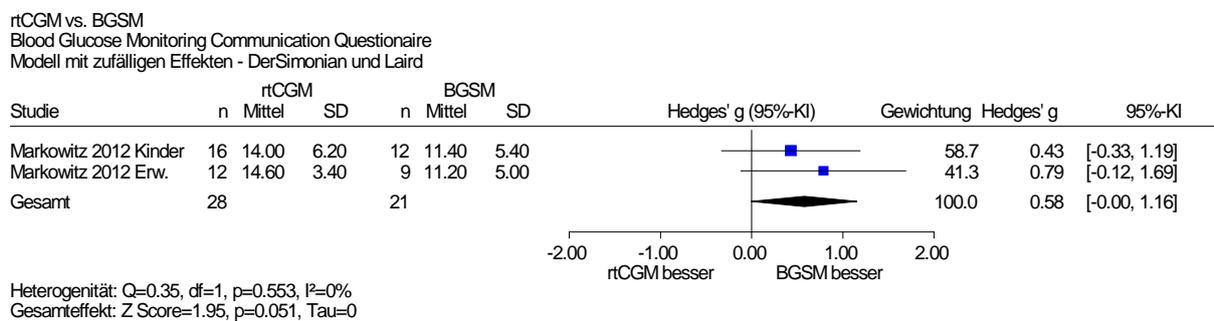


Abbildung 20: Meta-Analyse des BGMCQ; Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM

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, Art der Insulinbehandlung, 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).

Eine Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal HbA1c-Ausgangswert war nicht möglich, da für JDRF 2010 der mittlere HbA1c-Ausgangswert nicht bestimmt werden konnte.

Tabelle 48: 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 = 0,298 ^b	p = 0,881 ^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 = 0,062 ^b	p = 0,141 ^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 in beiden Studien (JDRF 2010 und Riveline 2012) mehr als 80 % Erwachsene eingeschlossen waren. 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 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 48). 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 48). 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: Alle 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. Bei keiner der beiden Subskalen ergab der Interaktionstest einen Hinweis darauf, dass das Alter ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 48).

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 48).

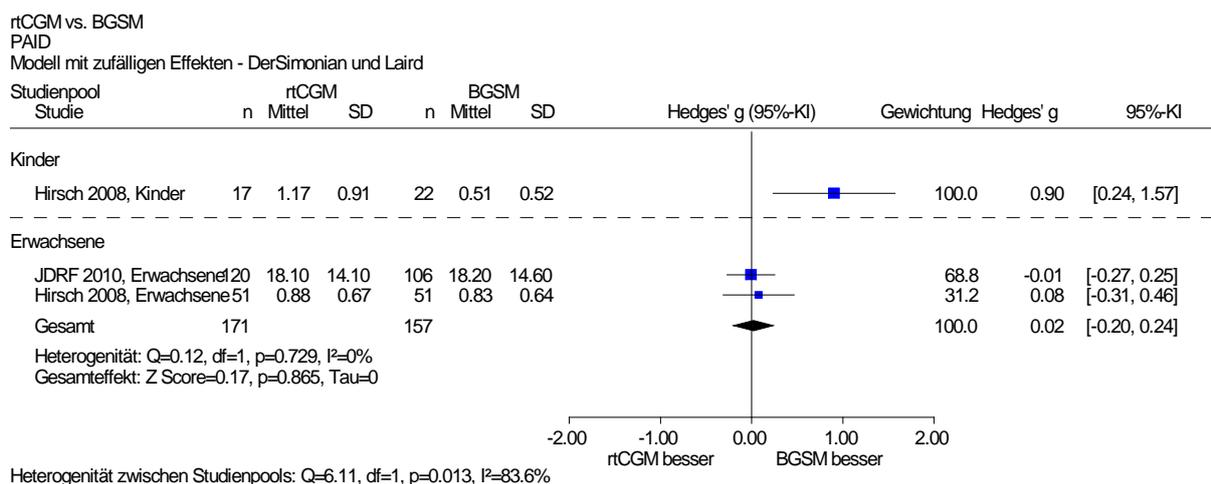


Abbildung 21: Meta-Analyse des PAID-Instruments; rtCGM plus BGSM versus BGSM; Subgruppen nach Alter

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: Zwar ergab der Interaktionstest bei beiden Subskalen einen Hinweis darauf, dass die Intensität der rtCGM-Nutzung ein Effektmofifikator ist (siehe Tabelle 48), jedoch zeigten – ebenfalls bei beiden HFS-Subskalen – die jeweiligen Effektschätzer beider Subgruppen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 48 und Anhang F.2).

PAID: Der Interaktionstest ergab keinen Hinweis darauf, dass die Intensität der rtCGM-Nutzung ein Effektmofifikator ist (siehe Tabelle 48).

Sensitivitätsanalysen

Für diesen Endpunkt ergab sich nicht die Notwendigkeit von Sensitivitätsanalysen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In 8 Studien wurden mit 15 Instrumenten 55 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. Dabei ergab sich, dass – im Unterschied zum Errgebnis aus der Publikation – ein Effekt nach eigener Berechnung nicht statistisch signifikant war (HFS). Die metaanalytische Zusammenfassung 2 weiterer Effekte ergab keinen statistisch signifikanten Effekt (SF-36/SF-12, MCS) 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 49).

Tabelle 49: 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 50 dargestellt.

Tabelle 50: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich 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 [85])
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 51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte, die bei schwangeren Diabetikerinnen zusätzlich relevant sind – Vergleich 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 [85]) 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-Wertes

Wie schon in Abschnitt 5.3.1.3 zu den Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM ausgeführt wurde, setzt die Interpretation beobachteter Hypoglykämien in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher blutzuckersenkender Therapien zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus.

Deswegen muss auch bei den Studien zum Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM das Auftreten von Hypoglykämien in Abhängigkeit von der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Wertes, beurteilt werden. In den folgenden Abschnitten werden daher ebenfalls zunächst gesondert die Ergebnisse 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 52).

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 52: 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 53 (Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb von 7,5 %) und Tabelle 54 (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 53: 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 /69 0 ^b (0) ^b ; 55 ^c /61	6 ^{d,e} (10) ^e ; 62 ^f /69 8 ^{d,e} (15) ^e ; 55 ^f /61	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 [85])
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 54: 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 Studienabbrechern der rtCGM-Gruppe konstant (Patient) bzw. der rtCGM-Gruppe intermittierend (Arzt) wurden in der Analyse der Baselinedaten nicht berücksichtigt.

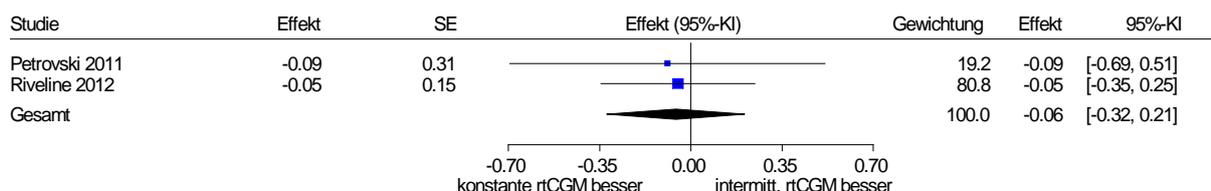
b: Die HbA1c-Daten nach Studienende fehlten von 7 bzw. 6 Studienabbrechern der rtCGM-Gruppe konstant (Patient) bzw. der rtCGM-Gruppe intermittierend (Arzt); diese wurden nicht ersetzt, da diese Studienabbrecher keinen HbA1c-Wert nach Baseline hatten. Zu Studienende fehlende HbA1c-Werte der berücksichtigten 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 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 55).

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 56).

Tabelle 55: 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 56)
ITT: intention-to-treat

Tabelle 56: 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 57 dargestellt.

Tabelle 57: 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 ≥ 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 [85]). 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 17), 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

Aus den Gründen, die zu Beginn von Abschnitt 5.3.1.3 dargelegt wurden, wurde eine gemeinsame Betrachtung bezüglich der Blutzuckersenkung und des Auftretens von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien vorgenommen.

Die gemeinsame Betrachtung 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 [93]. 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 58).

Tabelle 58: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Häufigkeit von Kaiserschnitten in der Studie mit schwangeren Diabetikerinnen – Vergleich von Varianten der rtCGM plus BGSM

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studieebene	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 59 dargestellt.

Tabelle 59: 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-Wertes

Wie schon in Abschnitt 5.3.1.3 zu den Studien zum Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM ausgeführt wurde, setzt die Interpretation beobachteter Hypoglykämien in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher blutzuckersenkender Therapien zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus.

Deswegen muss auch bei den Studien zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM das Auftreten von Hypoglykämien in Abhängigkeit von der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Wertes, beurteilt werden. In den folgenden Abschnitten werden daher ebenfalls zunächst gesondert die Ergebnisse 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 niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 60).

Tabelle 60: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c – Vergleich rtCGM plus LGS 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
Ly 2013	niedrig	ja ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: Ergebnis einer Autorenanfrage HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; ITT: intention-to-treat						

Ergebnisse zum HbA1c

Das Ergebnis der eingeschlossenen Studie zum HbA1c ist in Tabelle 61 dargestellt.

Tabelle 61: 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 der HbA1c-Änderung MWD [95 %-KI]; p-Wert
Ly 2013 rtCGM + LGS + BGSM	7,6 [7,4; 7,9]; 46/46	7,5 [7,3; 7,7]; 46/46	-0,1 [-0,3; 0,03]	0,07 [-0,2; 0,3]; p = 0,55
BGSM	7,4 [7,2; 7,6]; 49/49	7,4 [7,2; 7,7]; 49/49	-0,06 [-0,2; 0,09]	
<p>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. 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)</p>				

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 schwere^f Hypoglykämien erfasst und unter severe hypoglycemia schwerwiegende^g 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 62 bzw. Tabelle 63).

^f 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 [81]. 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.

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

Tabelle 62: 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 64) sowie – hinsichtlich der Auswertung der Anzahl schwerer Hypoglykämien pro 100 Patientenmonate – die Adjustierung für die Baselinewerte ITT: intention-to-treat						

Tabelle 63: 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 64). 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 64: 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. beeinträchtigtes 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 [81].

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.

Hinsichtlich der adjustierten Auswertung der Anzahl schwerer Hypoglykämien pro 100 Patientenmonate wird zusätzlich als problematisch angesehen, dass die Anzahl schwerer Hypoglykämien im Studienverlauf nach der Anzahl schwerer Hypoglykämien im 6-Monats-Zeitraum vor dem Studienbeginn adjustiert wurde. Dies deshalb, weil fraglich ist, ob die Qualität der Daten, die vor Studienbeginn erhoben wurden, vergleichbar ist mit derjenigen der Daten, die im Studienverlauf erhoben wurden. Während die Hypoglykämien im Studienverlauf ab Studienbeginn prospektiv erhoben wurden, war dies für die Hypoglykämien vor dem Studienbeginn nur für die 3 letzten Monate der Fall, während die Hypoglykämien, die in den ersten 3 Monaten auftraten, retrospektiv erfasst wurden.

Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien sind in Tabelle 65 und Tabelle 66 dargestellt.

Tabelle 65: 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	Inzidenzrate schwerer Hypoglykämien pro 100 Patientenmonate zu Studienende (Studienbeginn), p-Wert	Inzidenzrate schwerer Hypoglykämien (pro 100 Patientenmonate), adjustiert ^c , p-Wert	Absolute Anzahl schwerer Hypoglykämien zu Studienende (Studienbeginn), p-Wert
Ly 2013 rtCGM + LGS + BGSM BGSM	41 ^e /46 45 ^f /49	17 (41) ^d 14 (31) ^d 1,57 [0,65; 3,80] p = 0,359 ^h	28,4 (129,6) ^e 11,9 (20,7) ^e p: k. A.	9,5 34,2 p < 0,001 ⁱ	35 (175) ^e 19 ^{d,g} (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 [81]. 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: 5 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da sie die Einverständniserklärung zurückzogen: 1 Patient zog um, 3 Patienten brachen die Behandlung ab und 1 Patient erschien nicht zu den Follow-up-Untersuchungen.

d: eigene Berechnung

e: Angabe für 45 Patienten

f: 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.

g: Es wurden 13 moderate und 6 schwere Hypoglykämien berichtet, für die Summe beider jedoch 13 (Tabelle 2 der Publikation) bzw. 16 Hypoglykämien (S. 1244 im Text der Publikation).

h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [85])

i: 0-inflated Poisson Model, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn

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.

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

Tabelle 66: 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	41 ^c /46	0 (0)	0 (1,8)	0 (5)
BGSM	45 ^d /49	<u>3</u> (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 [85])

g: p-Wert für Inzidenzratendifferenz aus Poisson-Regression, exakte Berechnung

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

Aus den Gründen, die zu Beginn von Abschnitt 5.3.1.3 dargelegt wurden, wurde eine gemeinsame Betrachtung bezüglich der Blutzuckersenkung und des Auftretens von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien vorgenommen.

Die gemeinsame Betrachtung 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 67 und Tabelle 68 werden die Ergebnisse zusammenfassend schematisch dargestellt.

Tabelle 67: 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
<p>\Leftrightarrow: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen</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)</p>			

Tabelle 68: 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 66) 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.

Der eingeschlossenen Studie ließen sich keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen entnehmen, 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.

5.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der eingeschlossenen Studie zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM wurden keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

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 69 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 69: 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-Wertes									
Nicht schwere Hypoglykämien + HbA1c	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwere Hypoglykämien + HbA1c	↑ ^b / ↑↑ ^c	-	-	(⇔) ^d	-	-	⇔	-	-
Schwerwiegende Hypoglykämien ^e + HbA1c	↗ ^b / ↑ ^c	-	-	-	-	-	(⇔)	-	-
Nächtliche Hypoglykämien + HbA1c	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sonstige unerwünschte Ereignisse									
SUEs	⇔			-			-		
UEs, die zu einem Therapieabbruch führten	-			-			-		
Hautreaktionen	↘			-			-		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	⇔			-			-		

(Fortsetzung)

Tabelle 69: 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 ^f		⇔	-	(⇔)	-	-	-	-	-
Unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau während der Schwangerschaft ^g		(⇔)	-	-	-	-	-	-	-
Anteil der Fehlgeburten		(⇔)	-	-	-	-	-	-	-
Perinatale und neonatale Mortalität des Kindes		(⇔)	-	-	-	-	-	-	-
Perinatale und neonatale Morbidität des Kindes	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Endpunkte, die bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich relevant sind									
Körperliche Entwicklungsstörungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Psychosoziale Entwicklungsstörungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Landkarte der Beleglage für die 3 Vergleiche bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus in Bezug auf die vorab festgelegten patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

a: Erblindung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation

b: bei Kindern (< 18 Jahre)

c: bei Erwachsenen (> 18 Jahre)

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).

e: mit hypoglykämischem Krampfanfall oder Koma

f: Häufigkeit von Kaiserschnittgeburten

g: Häufigkeit von Präeklampsien

–: Endpunkt wurde nicht berichtet

↑↑: Beleg für eine Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM

↑: Hinweis auf eine Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM

↗: Anhaltspunkt für eine Überlegenheit der rtCGM plus BGSM gegenüber der BGSM

↘: Anhaltspunkt für eine Unterlegenheit 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; 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

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. 8 der 12 Studien wurden auf Studienebene als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet. Ohne die Antworten der Studienautoren bzw. Hersteller wäre dies nur bei 2 der 12 Publikationen der Fall gewesen. Bei 3 Studien blieb trotz der Antworten der Hersteller unklar, ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte. Bei der vierten Studie konnte der Publikation nicht entnommen werden, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte. Dies war die einzige Studie, zu der 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 Behandler 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 7 der 12 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

Bei gemeinsamer Betrachtung der schweren bzw. 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 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.

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 im Vergleich zur gemeinsamen Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts beruhte darauf, dass hinsichtlich der schwerwiegenden Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Effekt gefunden wurde und zudem das Konfidenzintervall sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist.

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 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. intensiviert Insulintherapie mit Selbstinjektion [ICT], intensiviert 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 [49,94].

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 [70,74]. 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 [95]. 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, spezielle Patientengruppen 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 einer Studie mit schwangeren Diabetikerinnen untersucht. Zu anderen Patientengruppen, wie zum Beispiel zu Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und / oder häufigen schweren Hypoglykämien, fanden sich für den Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM keine Studien. Unter den laufenden Studien fanden sich solche, die sich spezifisch mit Typ-2-Diabetikern oder Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung beschäftigten, sodass zukünftige Analysen den Einfluss dieser Faktoren betrachten werden können [49,55].

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 [96]. 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 [97].

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 [98]. Tatsächlich wurde in einer Publikation berichtet, dass Patienten nicht durch alle rtCGM-Alarme aufgeweckt wurden [99]. 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 [100]. 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 [72] oder nicht adäquat verwendet hätten [72,74]. 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 [101], 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 hier Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), zu unerwünschten Ereignissen (UEs), die zu einem Therapieabbruch führten, sowie zu Hautreaktionen, die als

unerwünschtes Ereignis berichtet wurden. Verwertbare Ergebnisse zu SUE ließen sich nur 5 Studien entnehmen und hier ausschließlich den Studienberichten oder den Ergebnisberichten der Studienregistereinträge. Im Studienbericht zu einer weiteren Studie wurde zwar die Anzahl der SUE berichtet, nicht aber die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hautreaktion pro Behandlungsgruppe. 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.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In 8 Studien wurden mit 15 Instrumenten 55 Tests durchgeführt (Kinder bzw. Erwachsene und verschiedene Scores: Gesamtscore, Summary Scores und Scores einzelner Subskalen). Zwar ergaben sich 3 statistisch signifikante Ergebnisse. Jedoch ist es erforderlich, bei einem Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 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 Riveline 2012). Die Übertragbarkeit von Studienergebnissen kann durch eine Run-in-Phase eingeschränkt sein [102]. 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 11 relevante systematische Übersichten identifiziert [87,95,103-111]. In allen 11 systematischen Übersichten wurde der Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM untersucht. Dagegen wurden in keiner dieser Arbeiten Ergebnisse zum Vergleich von Varianten der rtCGM bzw. zum Vergleich rtCGM plus LGS plus BGSM versus BGSM berichtet. Hinsichtlich des Vergleichs von Varianten der rtCGM ist dies dadurch begründet, dass dieser in keiner der systematischen Übersichten untersucht werden sollte. 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-Wertes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit rtCGM und der Kontrollgruppe bestehe [104,107]. 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

[107]. 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 [95,103,104,107,108,110]^h. 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 ($p = 0,046$).

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 [112] 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 [113]. Diese Aussage basiert vor allem auf dem Ergebnis des Cochrane-Reviews Langendam 2012, dessen Autoren 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

^h 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.

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.

7 Fazit

Die folgenden Aussagen gelten 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.

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.

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.

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.

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 (772-01): position paper for part number/document number CER178_A [unveröffentlicht]. 2007.

JDRF1 und JDRF2

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

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.

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>.

Mauras 2012

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.

Raccah 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.

Raccah 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.

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

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 [online]. In: Clinicaltrials.gov. 08.05.2012 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994357>.

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/057-0131_S3_Therapie_des_Typ_1_Diabetes_2012-03.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. 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>.
40. 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>.
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: study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 10.01.2014 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00760526>.
42. 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>.
43. 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>.
44. University of Copenhagen. The effect of real-time continuous glucose monitoring on severe complications to pregnancy in women with diabetes [online]. In: Clinicaltrials.gov. 08.05.2012 [Zugriff: 11.06.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994357>.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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. 18.12.2012 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN52164803>.
50. 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>.
51. 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>.
52. 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>.
53. Joslin Diabetes Center. Can glucose monitoring improve (CGMi study): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 11.04.2013 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472159>.
54. 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>.
55. 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. 28.06.2011 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175408>.
56. Endocrine Research Society. Comparing internet blood glucose monitoring system and continuous glucose monitoring system: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 22.07.2011 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162694>.

57. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Cultivating healthy environments in families with type 1 diabetes (CHEF): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 26.01.2013 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999375>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.
62. Little S, Chadwick T, Choudhary P, Brennan 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.
63. 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.
64. 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.
65. Medtronic MiniMed. Use of the Paradigm 722 System (772-01): position paper for part number/document number CER178_A [unveröffentlicht]. 2007.
66. 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.
67. 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.

68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penforis 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.

79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 1991; 90(4): 450-459.
85. 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.
86. 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.
87. Langendam M, Luijck 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.
88. 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.

89. 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.
90. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985; 21(4): 995-998.
91. 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.
92. Ramanaiah NV, Franzen M, Schill T. A psychometric study of the State-Trait Anxiety Inventory. *J Pers Assess* 1983; 47(5): 531-535.
93. Tshiang Tshiananga JK, Franke D, Luebker M, Weber C, Neeser K. Sind die im Tagebuch selbst dokumentierten Werte von Typ-2 Diabetes-Patienten zuverlässig? Ein Vergleich mit gespeicherten Werten im Blutzuckermessgerät und deren elektronischer Auswertung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008; 3(Suppl 1): A340.
94. 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>.
95. 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.
96. 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.
97. Medtronic MiniMed. MiniMed 530G: system user guide [online]. 2012 [Zugriff: 22.05.2014]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120010c.pdf.
98. Choudhary P. Insulin pump therapy with automated insulin suspension: toward freedom from nocturnal hypoglycemia. *JAMA* 2013; 310(12): 1235-1236.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Medical Advisory Secretariat. Continuous glucose monitoring for patients with diabetes: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2011; 11(4): 1-29.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.

113. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Gözl 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. DISABKIDS Group. Webauftritt [online]. [Zugriff: 28.01.2014]. URL: <http://www.disabkids.org/>.
122. 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.
123. 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.
124. 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.

125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. Green LB, Wysocki T, Reineck BM. Fear of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1990; 15(5): 633-641.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Hood KK, Butler DA, Anderson BJ, Laffel LM. Updated and revised Diabetes Family Conflict Scale. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1764-1769.

Anhang A – Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2013 May 06

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [114] – High specificity strategy

RCT: Wong [114] – 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 May 03, 2013
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 4 2013
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 03, 2013

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [114] – High specificity strategy

RCT: Lefebvre [115] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

RCT: Lefebvre [115] – 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.

#	Searches
21	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
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]))

Search	Most Recent Queries
#7	Search (#1 or #2 or #3) AND (#4 or #5 or #6)
#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 4 of 12, Mar 2013
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 4 of 12, March 2013
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 2 of 4, Jan 2013
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 2 of 4 Jan 2013

#	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

#	Searches
#19	(sensor near/3 (augmented or "use" or usage or guided))
#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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Bode BW, Steed RD, Schlessener 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Pérez-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* 27.08.2011 [Epub ahead of print].
52. 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].
53. 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.
54. Radman M, Jurisić D, Ljutić D, Jerković R, Kovacic 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.
55. 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.

56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.

67. 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.
68. 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.
69. Van Dijk JW, Tummers K, Stehouwer CDA, Hartgens F, Van Loon LJC. Exercise therapy in type 2 diabetes: is daily exercise required to optimize glycemic control? *Diabetes Care* 2012; 35(5): 948-954.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.

16. 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.

E4

1. 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.

E5

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Bacchi E, Negri C, Trombetta M, Zanolin 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.

9. Bailey TS, Zisser HC, Garg SK. Reduction in hemoglobin A1c with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(3): 203-210.
10. 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.
11. Battelino T, Phillip M. Real-time continuous glucose monitoring in randomized control trials. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 7(Suppl 3): 401-404.
12. Beardsall K, Pesterfield CL, Acerini CL. Neonatal diabetes and insulin pump therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96(3): F223-F224.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, Kollman C et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1c, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2047-2049.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Buse JB, Dailey G, Ahmann AA, Bergenstal RM, Green JB, Peoples T et al. Baseline predictors of A1c 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.
26. Caduff A, Lutz HU, Heinemann L, Di Benedetto G, Talary 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. Cornish A, Chase HP. Navigating airport security with an insulin pump and/or sensor. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(11): 984-985.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Hanaire 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Hirsch IB. Low glucose suspend: ready for prime time? *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(3): 201-202.
66. 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.
67. Hitman GA. Access to insulin pump therapy and continuous glucose monitoring: is it an even playing field? *Diabet Med* 2012; 29(8): 971.
68. 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.
69. 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.

82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Kourtoglou GI. Insulin therapy and exercise. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93(Suppl 1): S73-S77.
86. Kovatchev B. Closed loop control for type 1 diabetes. *BMJ* 2011; 342: d1911.
87. 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.
88. 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.
89. Kumareswaran K, Evans ML, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: towards improved diabetes care. *Discov Med* 2012; 13(69): 159-170.
90. 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.
91. Leelarathna L, Guzder R, Muralidhara K, Evans ML. Diabetes: glycaemic control in type 1. *Clin Evid (Online)* 2011: pii 0607.
92. 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.
93. 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.
94. Liberatore del Roio R Jr, Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82(4): 249-254.

95. 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.
96. 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.
97. Lo C, Lui M, Ranasinha S, Teede HJ, Kerr PG, Polkinghorne K et al. Defining the relationship between HbA1c and average plasma glucose in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S453.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Markowitz JT, Volkening LK, Butler DA, Antisdel-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.

106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Meade LT. The use of continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(2): 190-195.
111. 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.
112. 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.
113. Morimoto A, Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Tajima N, Utsunomiya K. Relationship among A1c, hypoglycemia, and hyperglycemia in Japanese with type 2 diabetes: results from continuous glucose monitoring data. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(6): 667-670.
114. 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.
115. 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.
116. Neithercott T. Continuous glucose monitors. *Diabetes Forecast* 2012; 65(1): 44-46.
117. 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.
118. Nishimura R. Efficacy of DPP-4 inhibitor evaluated by CGM (continuous glucose monitoring) [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2012; 70(11): 2023-2029.

119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Palerm CC, Desborough L. Simulation models for population glucose distributions and individual glucose trends. *Diabetologia* 2012; 55(1 Suppl): S431.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. Pickup JC. Semi-closed-loop insulin delivery systems: early experience with low-glucose insulin suspend pumps. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(7): 695-698.

132. 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 glycemc variability [Spanisch]. *Endocrinol Nutr* 2012; 59(4): 246-253.
133. Radermecker RP, Saint Remy A, Scheen AJ, Bringer J, Renard E. Continuous glucose monitoring reduces both hypoglycaemia and HbA1c in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated with a portable pump. *Diabetes Metab* 2010; 36(5): 409-413.
134. Radziuk J. The artificial pancreas. *Diabetes* 2012; 61(9): 2221-2224.
135. 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.
136. Renard E. Implantable glucose sensors for diabetes monitoring. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2004; 13(2): 78-86.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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 payfor it? [Spanisch]. *Avances en Diabetología* 2011; 27(6): 204-214.
143. Russell SJ, El-Khatib FH, Nathan DM, Magyar KL, Jiang J, Damiano ER. Blood glucose control in type 1 diabetes with a bi-hormonal bionic endocrine pancreas. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2148-2155.
144. 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.

145. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Di Stefano P, Piarulli F, Fedele D et al. The importance of HbA1c 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.
146. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295(14): 1688-1697.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. Schmidt S, Nørgaard K. Sensor-augmented pump therapy at 36 months. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(12): 1174-1177.
153. 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.
154. 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.
155. Sherr J, Tamborlane WV, Xing D, Tsalikian E, Mauras N, Buckingham B et al. Achievement of target A1c 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.
156. 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.

157. 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.
158. Su JB, Wang XQ, Chen JF, Wu G, Jin Y. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A1c and its response to further treatment with acarbose. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(1): 144-147.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.

169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.

181. 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.
182. Wilson DM, Xing D, Beck RW, Block J, Bode B, Fox LA et al. Hemoglobin A1c 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.
183. Wilson DM, Xing D, Cheng J, Beck RW, Hirsch I, Kollman C et al. Persistence of individual variations in glycosylated hemoglobin: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Randomized Trial. *Diabetes Care* 2011; 34(6): 1315-1317.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. Yogeve 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.
191. 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.
192. 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.

193. 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.

194. 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.

195. 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.

196. 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.

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. HbA1c 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_Continous%20Glucose%20Monitoring%20in%20Pregnant%20Women%20with%20Diabetes.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/$File/PS_Continous%20Glucose%20Monitoring%20in%20Pregnant%20Women%20with%20Diabetes.pdf).
11. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. GlucoWatch G2 Biographer for the non-invasive monitoring of glucose levels: horizon scanning report. Christchurch: Commonwealth of Australia; 2004. URL: <http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/58685F8B48CC9EE7CA2575AD0080F340/%24File/GlucoWatch%20HS%20Report.pdf>.
12. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. GlucoWatch G2: a watch designed primarily for children with type I diabetes to continuously monitor glucose levels [online]. 01.2004 [Zugriff: 21.08.2013]. (Horizon Scanning Prioritising Summaries; Band 3(6)). URL: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/0F241E92D0D21759CA2575AD0080F322/\\$File/GlucoWatch%202004%20v3_6.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/0F241E92D0D21759CA2575AD0080F322/$File/GlucoWatch%202004%20v3_6.pdf).
13. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. Guardian continuous glucose monitoring system: blood glucose monitoring in diabetic patients [online]. 05.2004 [Zugriff: 21.08.2013]. (Horizon Scanning Prioritising Summaries; Band 5(6)). URL: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/466F187FF5E6A6AACA2575AD0080F2FA/\\$File/v5_6.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/466F187FF5E6A6AACA2575AD0080F2FA/$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. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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* 2011; 60(Suppl 1): A112-A113.
22. 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)).
23. 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)).
24. 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.
25. 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.
26. Bragd J, Adamson U, Lins PE, Dobel 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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>.
45. Conget I, Battelino T, Gimenez M, Gough H, Castaneda J, Bolinder J. The SWITCH study (sensing with insulin pump therapy to control HbA1c): 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. Dzygalo K, Szypowska 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Greven WL, Hoeks LBEA, De Valk H. Continuous glucose monitoring systems for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD008526.
68. 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.
69. Hayes. *Continuous glucose monitoring systems*. Lansdale: Hayes; 2008.
70. Hayes. *MiniMed Paradigm real-time closed-loop continuous insulin infusion and blood glucose monitoring system (Medtronic MiniMed Inc.)*. Lansdale: Hayes; 2007.
71. Hayes. *MiniMed Paradigm real-time closed-loop continuous insulin infusion and blood glucose monitoring system (Medtronic MiniMed Inc.)*. Lansdale: Hayes; 2010.
72. 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.
73. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM et al. Sensor augmented pump therapy substantially lowers HbA1c: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(1 Suppl): S43.
74. 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.

75. 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.
76. Jeitler K, Siebenhofer A, Berghold A, Matyas E, Pignitter N, Püringer 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.

87. 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.
88. Kordonouri O. Estimating the prandial glucose rise: do children need to count carbs, fat and protein? *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl s11): 2.
89. Kordonouri O. Pumps and sensors from the onset of diabetes. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(Suppl s14): 6.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.

99. 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.
100. 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.
101. Luijck 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.

110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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>.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.

121. 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.
122. Pickup J. The evidence base for CGM: making sense of glucose sensors. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2): 192.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Realsen J, Westfall E, Messer L, Goettle H, Chase HP. Initial education in youth using insulin pumps. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A178.
131. 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.
132. Renard E, Farret A, Melki V, Schaepelynck 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.

133. 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.

134. 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.

135. 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.

136. 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.

137. 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.

138. 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.

139. 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.

140. 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.

141. 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.

142. 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.

143. 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.

144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.

155. 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.
156. 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.
157. 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 HbA1c levels on multiple daily injection therapy in the STAR 3 study. *Diabetologia* 2010; 53(1 Suppl): S401.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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 HbA1c in poorly-controlled adults and adolescents with type 1 diabetes (T1D): a 1-year randomized multicenter study. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(Suppl s15): 29.
164. Weinzimer SA, Xing D. Continuous glucose monitoring (CGM) using a standard care management approach. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): Abstract no 211-OR.
165. Xing D. Optimal periodic sampling intervals to assess long-term glycemic control using continuous glucose monitoring. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): A109.

166. 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.

167. 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. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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 A1c (HBA1c) levels in type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81(1): 79-87.

9. Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Dufaitre-Patouraux L, Attali JR, Pariès J, Schaepelynck-Bélicar P. Multicentre, randomised, controlled study of the impact of continuous subcutaneous glucose monitoring (GlucoDay) on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab* 2009; 35(4): 312-318.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Hermanides J, Engström AE, Wentholt IME, Sjauw 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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 [116] 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 [89] und PROQOLID b: Schmitt 2004 [117]	

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 [118] b: Varni 2001 [119] c: 3 Items für 2- bis 4-Jährige d: von den Eltern ausgefüllt e: Hilliard 2013 [120]	

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 [121] b: Ravens-Sieberer 2007 [122]	

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 [123] und PROQOLID b: Ravens-Sieberer 2007 [124]	

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 [90]	

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 [91]	

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 [92]	
b: Version für Kinder, Spielberger 1973 [125]	

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 [126]	

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 [127]	

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^b: 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 [118]	
b: von den Eltern ausgefüllt	

Hypoglycemia Fear Survey (HFS-II)		
Unterversion	Irvine 1994 [128], Green 1990 [129]	Gonder-Frederick 2011a, b [130,131]
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 [132]		

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 [133], Welch 1997 [134] 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 [135]	

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 [136]	

Anhang F – Ergänzend dargestellte Ergebnisse**F.1 – HbA1c-Mittelwertdifferenzen – Vergleich rtCGM plus BGSM versus BGSM**

Tabelle 70: 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		
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					
<u>≥ 25 Jahre:</u>					
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)	
<u>15–24 Jahre:</u>					
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)	
<u>8–14 Jahre:</u>					
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 70: 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
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)	
Raccach 2009					
rtCGM	9,11 (1,28)	8,30 (1,33)	- ^b	-0,81 (1,09)	-0,24 [k. A.]; p = 0,087 ^k
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, l}
rtCGM intermitt. (Arzt)	8,9 (0,9)	k. A.	k. A.	-0,45 (k. A.)	k. A. [k. A.]; p = 0,002 ^{j, m}
BGSM	8,8 (0,9)	k. A.	k. A.	0,02 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 70: 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					
Secher 2013 intermittierende rtCGM	6,6 ⁿ (5,3–10,0) ⁿ	6,0 ^{n, o} (5,1–7,7) ^{n, o}	- ^p	k. A.	k. A. [k. A.]; p = 0,63 ^o
BGSM	6,8 ⁿ (5,3–10,7) ⁿ	6,2 ^{n, o} (4,7–8,4) ^{n, o}	- ^p	k. A.	
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 Alter (< 19 Jahre, ≥ 19 Jahre) l: Vergleich konstante rtCGM (Patient) versus BGSM. ANCOVA, adjustiert nach HbA1c-Werten zu Studienbeginn und Alter m: Vergleich intermittierende rtCGM (Arzt) versus BGSM. ANCOVA, adjustiert nach HbA1c-Werten zu Studienbeginn und Alter n: Median (Spannweite) o: Ergebnisse nach 36 Wochen p: Beobachtungsdauer 36 Wochen <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts 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					

F.2 – Abbildungen zur Subgruppenanalyse Intensität der rtCGM-Nutzung hinsichtlich der HFS-Ergebnisse

Bei beiden Subskalen des HFS ergab der Interaktionstest einen Hinweis darauf, dass die Intensität der rtCGM-Nutzung ein Effektmodifikator ist (siehe Tabelle 48).

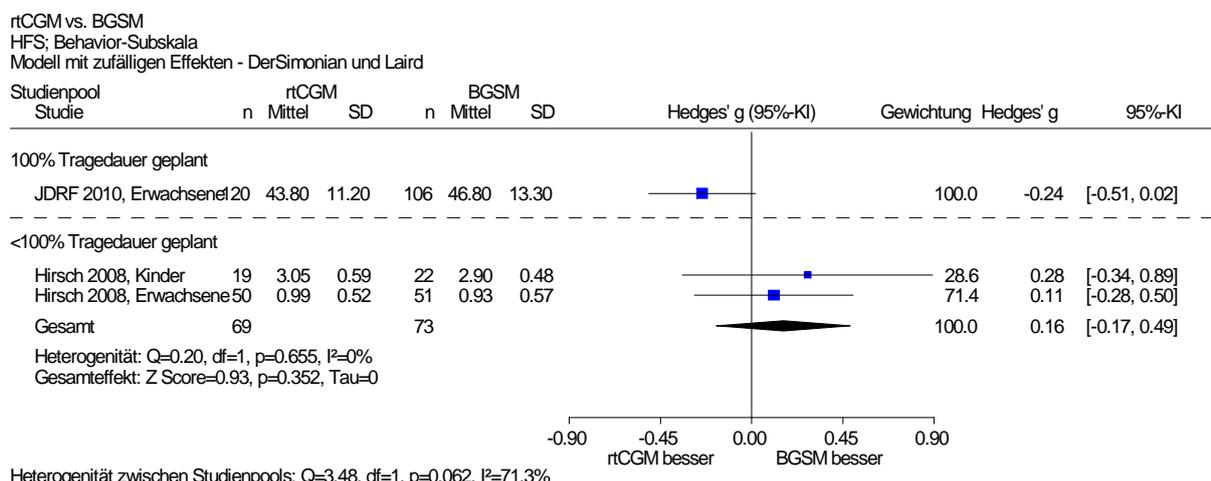


Abbildung 23: Meta-Analyse der Behavior-Subskala des HFS; rtCGM plus BGSM versus BGSM; Subgruppen nach der Intensität der rtCGM-Nutzung

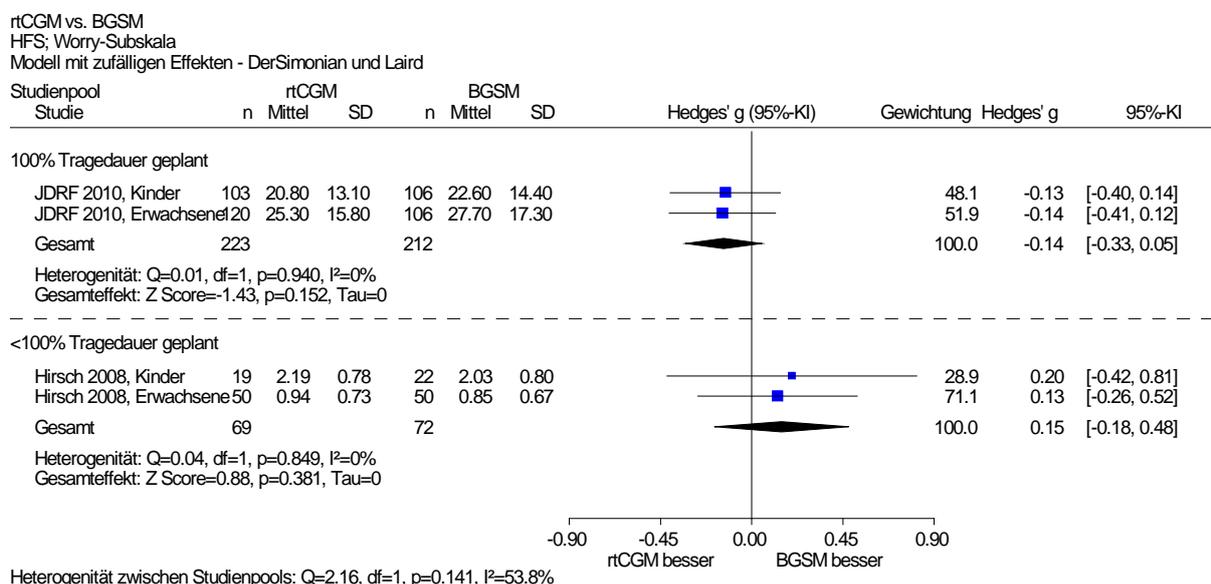


Abbildung 24: Meta-Analyse der Worry-Subskala des HFS; rtCGM plus BGSM versus BGSM; Subgruppen nach der Intensität der rtCGM-Nutzung

Bei beiden HFS-Subskalen zeigten die gemeinsamen Effektschätzer beider Subgruppen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 23 und Abbildung 24).

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 71 dargestellt.

Tabelle 71: 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 3 Studien untersucht: Battelino 2012, Raccach 2009 und Riveline 2012. In diesen Studien wurden jeweils verschiedene Instrumente zur Erhebung der Behandlungszufriedenheit eingesetzt.

In Battelino 2012 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 72 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 72: 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 Gruppenunterschieds	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Battelino 2012	DTSQs ^a	-	k. A.; k. A. ^b /81 [rtCGM]	k. A.; k. A. ^b /81 [rtCGM]	↗	1,14 [0,26; 2,01]; p = 0,012
			k. A.; k. A. ^b /81 [BGSM]	k. A.; k. A. ^b /81 [BGSM]		
Raccach 2009	DSQOLS, Version 3 ^c	PWTSS	^{-d}	^{-d}	^{-d}	^{-d}
Riveline 2012	DQOL ^e	Satisfaction	k. A. ^{f, g} ; k. A. ^h /130 [rtCGM]	k. A. ^{f, g} ; k. A. ^h /130 [rtCGM]	↗	k. A. [k. A.]; p = 0,045 ^h
			k. A. ⁱ ; k. A. ^h /67 [BGSM]	k. A. ⁱ ; k. A. ^h /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: Skala von -25 bis 150; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung

d: 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 %]).

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

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

g: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: 2,83 (12,61) (MW (SD)).

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.

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

j: Berichtet wurden ausschließlich die Differenzen der Werte zu Studienende und Studienbeginn: -2,12 (12,61) (MW (SD)).

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.

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. 6 der eingeschlossenen Studien ließen sich Angaben dazu entnehmen (Battelino 2011, Battelino 2012, Beck 2009, Hirsch 2008, Raccach 2009, Rivelino 2012).

Die Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand sind in Tabelle 73 dargestellt.

Die Ergebnisse der 6 verschiedenen Studien unterschieden sich sowohl hinsichtlich der Anzahl der BGSM-Häufigkeit pro Studie als auch hinsichtlich der Richtung des Effekts. Während in Battelino 2011, Battelino 2012 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 war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 73: 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.
Racah 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

(Fortsetzung)

Tabelle 73: 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: Angaben für den Zeitraum zwischen dem Screening-Visit (14 Tage vor Randomisierung) und Visit 2 (3 Tage nach Randomisierung)

d: Angaben für den Zeitraum zwischen Visit 5 (3 Monate nach Randomisierung) und Visit 6 (6 Monate nach Randomisierung; Studienende)

e: gemeinsame Angaben für beide rtCGM-Gruppen: rtCGM konstant (Patient) + rtCGM intermittierend (Arzt)

f: Angaben pro Woche

g: Ergebnis nach 12 Monaten

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 74: 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 75: 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
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
Ly 2013	Zuteilungsverdeckung	ja	Erklärung, dass eine Verblindung der Patienten und Behandler nicht möglich gewesen sei
	Verblindung der HbA1c-Erheber		Beantwortung der Frage
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren / schwerwiegenden Hypoglykämie		Zusendung der Daten
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

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Übersicht über die Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Petrovski 2011	Erzeugung der Randomisierungssequenz	nein	bis Redaktionsschluss keine Antwort erhalten
	Zuteilungsverdeckung		
	Verblindung der HbA1c-Erheber		
	Angaben zu verschiedenen Endpunkten		
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
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
FAS: full analysis set; HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomized controlled trial; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1			