

1. Titelseite

Evidenzbericht
zur
Literaturrecherche und -analyse
für die Aktualisierung der S3-Leitlinie
„Therapie des Typ-1-Diabetes“

im Auftrag der Deutschen Diabetes Gesellschaft
erstellt von

Dr. med. Vladimir Patchev
ExSciMed Consulting

Juni 2023

2. Inhaltsverzeichnis

1.	Titelseite	1
2.	Inhaltsverzeichnis	2
3.	Liste der Abkürzungen	3
4.	Einführung	5
5.	Suchstrategie.....	7
6.	Suchergebnisse	10
7.	Bewertungsmodus und -kriterien	11
8.	Suchergebnisse zu einzelnen PICO-Fragen.....	14
9.	AMSTAR Bewertung	15
10.	GRADE Bewertung	16
10.1	PICO-Frage 3. Therapieziele.....	16
10.2	PICO-Frage 4. Partizipative Entscheidung	16
10.3	PICO-Frage 5.1. Glukosemonitoring (rtCGM vs. SMBG/isCGM/FGM)	16
10.4	PICO-Frage 5.3a. Insulinpumpen und AID-Therapie (HCL vs. MDI/CSII)	16
10.5	PICO-Frage 5.3b. Insulinpumpen und AID-Therapie (HCL vs. SAP/PLGS)	17
10.6	PICO-Frage 5.4. Ernährung	17
10.7	PICO-Frage 6.2. Operationen.....	17
10.8	PICO-Frage 6.3. Orale Antidiabetika (Add-on-Therapie zu Insulin)	17
11.	Zusammenfassende Bewertung (Summary Statements).....	19
11.1	PICO Frage 3. Therapieziele	19
11.2	PICO-Frage 4. Partizipative Entscheidung	20
11.3	PICO-Frage 5.1. Glukosemonitoring (rtCGM im Vergleich zu SMBG/isCGM/FGM)	21
11.4	PICO-Frage 5.3a. Insulinpumpen und AID-Therapie (Vergleich HCL vs. MDI/CSII)	22
11.5	PICO-Frage 5.3b. Insulinpumpen und AID-Therapie (Vergleich HCL vs. SAP)	23
11.6	PICO-Frage 5.4 Ernährung	24
11.7	PICO-Frage 6.2. Operationen.....	25
11.8	PICO-Frage 6.3. Orale Antidiabetika.....	26
12.	Liste der Anhänge	27
12.1	Anhang 1. Evidenztabelle	27
12.2	Anhang 2. AMSTAR Tabellen.....	27
12.3	Anhang 3. GRADE Tabellen	27
12.4	Anhang 4. Bibliografische Verzeichnisse (in MS Word Format).....	27

3. Liste der Abkürzungen

	☼	Publikation mehrfach bewertet wegen Bezugs zu mehr als einer PICO Frage
	~	durchschnittlich, Mittelwert
	⊕⊕⊕⊕	hoch (GRADE Certainty of Evidence)
	⊕⊕⊕	moderat (GRADE Certainty of Evidence)
	⊕⊕	niedrig (GRADE Certainty of Evidence)
	⊕	sehr niedrig (GRADE Certainty of Evidence)
A	1,5-AHG	1,5-Anhydroglucitol
	AE	Adverse events / unerwünschte Ereignisse
	AID	Automatisches Insulin-Dosierungssystem
	AUC	Area under the curve / Fläche unter der Kurve
B	BMI	Body mass index
	BZ	Blutzucker
C	CGM	Continuous glucose monitoring / Kontinuierliche BZ Sensormessung
	CLC	Closed loop control (Insulin-Dosierungssystem)
	CI	Konfidenzintervall
	CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion / kontinuierliche subkutane Insulininfusion
	CV	kardiovaskulär
	CoV	Variationskoeffizient
D	DKA	Diabetische Ketoazidose
	DM1	Diabetes mellitus Typ 1
	DM2	Diabetes mellitus Typ 2
F	FGM	Flash glucose monitoring / Nachfrage-orientierte BZ Wertanzeige
	FPG	Nüchtern-Plasmaglukosespiegel
G	GDM	Gestationsdiabetes
	GFR	Glomerulare Filtrationsrate
	GI	gastrointestinal
	GLP-1-Ag	Glucagon-like Peptid-1 Agonisten (Inkretinmimetika)
	GMI	Glucose management indicator
	GRI	Glykämie-Risikoindex
	HBGI	High blood glucose index
H	HCL	Hybrid closed loop (Insulin-Dosierungssystem)
	HR	Hazard ratio
	HypoG	Hypoglykämie
	HyperG	Hyperglykämie
I	ICER	Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis
	IL	Interleukin
	INS	Insulin
	isCGM	Intermittently scanned CGM /CGM mit periodischer Ablesung
	ITT	Intention-to-treat-Analyse

K	KH	Kohlenhydrat
	KHK	Koronare Herzkrankheit
	KV	Krankenversicherung
L	LBG	Low blood glucose index
M	MDI	multiple tägliche Insulin Injektionen
N	N	Erfüllte „No-Bedingung“ in der AMSTAR Bewertung
	n.a.	nicht anwendbar, betrifft nicht (in der AMSTAR Bewertung)
	NICE	National Institute for Health and Care Excellence (UK)
	NPH	Neutrales Protamin Hagedorn (Insulin)
	n.s.	nicht signifikant
O	OAD	orale Antidiabetika
	OR	Odds ratio / Chancenverhältnis
P	(P)LGS	(Predictive) low glucose suspend / Dosierungssystem mit (prädiktiver) Insulinabschaltung
	POC	Point of care
	PPA	Per-protocol-Analyse
	PY	Erfüllte „Partial-Yes-Bedingung“ in der AMSTAR-Bewertung
Q	QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
R	RR	Relatives Risiko
	ROC	Receiver operating characteristic / Operationscharakteristik des Beobachters
	rtCGM	Real-time Continuous Glucose Monitoring
S	SAE	Serious adverse events / Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	SAP	Sensor-augmented pump / sensor-unterstützte Insulinpumpe
	SDS	Standard deviation score
	SMBG	Blutzuckerselbstkontrolle
	SGLT2i	Sodium glucose linked transporter 2-Hemmer (Gliflozine)
T	TG	Triglyzeride
	TAR	Zeit in Hyperglykämie/Zeit oberhalb des Zielbereichs
	TBR	Zeit in Hypoglykämie/Zeit unterhalb des Zielbereichs
	TIR	Time-in-range / Zeit im Zielbereich
	TNF	Tumor necrosis factor
V	VAS	Visuelle Analogskala
Y	Y	Erfüllte „Yes-Bedingung“ in der AMSTAR-Bewertung

4. Einführung

Die Recherche wurde in den elektronischen Literatur-Datenbanken *PubMed* und *Cochrane Database of Systematic Reviews* durchgeführt. Zusätzlich wurden die Referenzlisten von Übersichtspublikationen nach relevanten Quellen durchsucht, die durch den vorgegebenen Suchraster nicht erfasst bzw. in den festgelegten Datenbanken nicht referiert wurden. Die Suche umfasst Publikationen, die in der Zeit vom 01. August 2016 bis zum 31. März 2023 veröffentlicht wurden.

Die Suche fokussierte auf Publikationen von *a)* randomisierten kontrollierten klinischen Prüfungen (RCT), *b)* systematischen Reviews und Meta-Analysen und *c)* klinischen Beobachtungsstudien. Fallberichte, Kongressvorträge und Expertenmeinungen wurden von der Suche grundsätzlich ausgeschlossen. Leitlinien, Konsensus-Praxisempfehlungen und Literatur-Übersichtsartikel wurden in einzelnen Fällen zwecks einer Informationserweiterung exzerpiert, jedoch in die Evidenzanalyse nicht einbezogen.

Die Suchstrategie basiert auf 7 vom Auftraggeber bestimmten Inhaltspunkten (ferner im Text PICO-Fragen), die für die jeweilige medizinische Fragestellung die Dimensionen **P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison und **O**utcome definieren. Ferner wurden zu jedem Inhaltspunkt der zu erarbeitenden Leitlinie (LL) Schlüsselwörter definiert und nach zweifacher Durchsicht durch Mitglieder der Leitlinienarbeitsgruppe bestätigt. Eine detaillierte Beschreibung der Suchstrategie ist im **Kapitel 5** dargestellt. Die folgenden PICO-Fragen wurden formuliert (Nummerierung entspricht den jeweiligen LL-Inhaltspunkten):

Inhaltspunkt 3. Therapieziele

Inhaltspunkt 4. Partizipative Entscheidung

Inhaltspunkt 5.1. Glukosemonitoring

Inhaltspunkt 5.3. Insulinpumpen- und AID-Therapie*)

Subgruppe 5.3_a. HCL im Vergleich zu MDI

Subgruppe 5.3_b. HCL im Vergleich zu SAP/PLGS*)

Inhaltspunkt 5.4. Ernährung

Inhaltspunkt 6.2. Operationen

Inhaltspunkt 6.3. Orale Antidiabetika (GLP-1-Rezeptoragonisten und Metformin)**)

*) Auf Grund des hohen Publikationsaufkommens zur Therapiemodalität SAP wurde mit Zustimmung des Auftraggebers bei der PICO-Frage 5.3. die Subgruppe 5.3_b eingeführt

***) Die Wirkungen von GLP-1-Rezeptoragonisten und Metformin wurden separaten GRADE-Analysen unterzogen

Die primären Suchergebnisse wurden durch Sichtung der Zusammenfassungen gefiltert und irrelevante Treffer und Duplikate aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dieser Prozess ist im **Kapitel 6** abgebildet.

Die relevanten Artikel wurden als Volltext-Versionen gelesen und einer detaillierten inhaltlichen Analyse unterzogen.

Die Ergebnisse der Analyse zu den jeweiligen Inhaltspunkten wurden in tabellarischer Kompaktform dargestellt. Die Formvorlagen entsprechen den Vorgaben des AWMF Regelwerks Leitlinien (2. Auflage vom 19/26.11.2020). Die Vorgehensweise wird im **Kapitel 7** in Details dargestellt.

Bemerkung des Berichterstatters

*In diesem Bericht wird in allen Beschreibungen und Kommentaren das **generische Maskulinum** verwendet.*

5. Suchstrategie

Die Suchstrategie wurde in Zusammenarbeit des Rechercheurs mit dem Auftraggeber etabliert. Auf der Basis der vom Auftraggeber vorgeschlagenen PICO-Fragenformulierungen und Keywords wurden zunächst Suchraster mit den entsprechenden Parametern erstellt. Anschließend wurde die Suche durch die Anwendung spezifischer Begriffe und der Booleschen Operatoren AND oder OR konkretisiert. Die jeweiligen Suchalgorithmen sind folgend dargestellt:

PICO Nr.	Raster-Positiv (Verknüpfung AND/OR)	Raster-Negativ (Verknüpfung NOT)	PICO-spezifische Keywords (Verknüpfung •AND in Title/Abstract)
Gesamt	<ul style="list-style-type: none"> • diabetes mellitus, type 1 [MESH Terms] • diabetes AND type 1 [Title/Abstract] • 2016/08/01 : 2023/03/31 [Date Publication] • English OR German OR French [Language Publication] • clinical study OR clinical trial OR comparative study OR meta analysis OR multicenter study OR observational study OR randomized controlled trial OR systematic review OR validation study [Publication Type] 	<ul style="list-style-type: none"> • Children OR Adolescents OR young [Title/Abstract] • Pregnancy OR pregnant [Title/Abstract] • Chinese [Language Publication] 	
3.	idem	• idem	<ul style="list-style-type: none"> • Continuous glucose monitoring OR CGM • Time in range OR glycemic control • Complications OR retinopathy OR microangiopathy OR nephropathy OR microalbuminuria OR hypertension OR macroangiopathy

PICO Nr.	Raster-Positiv (Verknüpfung AND/OR)	Raster-Negativ (Verknüpfung NOT)	PICO-spezifische Keywords (Verknüpfung AND in Title/Abstract)
4.	idem	• idem	<ul style="list-style-type: none"> • Shared decision OR SDM • Glycemic control OR glycemia OR glyc* • Satisfaction OR adherence OR compliance
5.1.	idem	• idem	<ul style="list-style-type: none"> • Real time continuous glucose monitoring OR rtCGM • Self-measurement • Time in range OR HbA1c OR glyc* OR hypoglyc* OR ketoacidosis
5.3.a	idem	<ul style="list-style-type: none"> • idem • + suspend OR low glucose suspend OR LGS OR predictive low glucose suspend OR PLGS [Title/Abstract] 	<ul style="list-style-type: none"> • Automated insulin delivery OR hybrid closed loop • Intensive insulin OR conventional OR MDI • Time in range OR HbA1c OR glyc* OR hypoglyc* OR ketoacidosis
5.3.b	idem	<ul style="list-style-type: none"> • idem • + suspend OR low glucose suspend OR LGS OR predictive low glucose suspend OR PLGS [Title/Abstract] 	<ul style="list-style-type: none"> • Automated insulin delivery OR hybrid closed loop • Sensor augmented • Time in range OR HbA1c OR glyc* OR hypoglyc* OR ketoacidosis
5.3. Outcome Psychometrie u. Lebensqualität	idem	<ul style="list-style-type: none"> • idem • + suspend OR low glucose suspend OR LGS OR predictive low glucose suspend OR PLGS [Title/Abstract] 	<ul style="list-style-type: none"> • Automated insulin delivery OR hybrid closed loop • Intensive insulin OR conventional OR MDI • Quality of life OR satisfaction OR anxiety OR burden OR stress

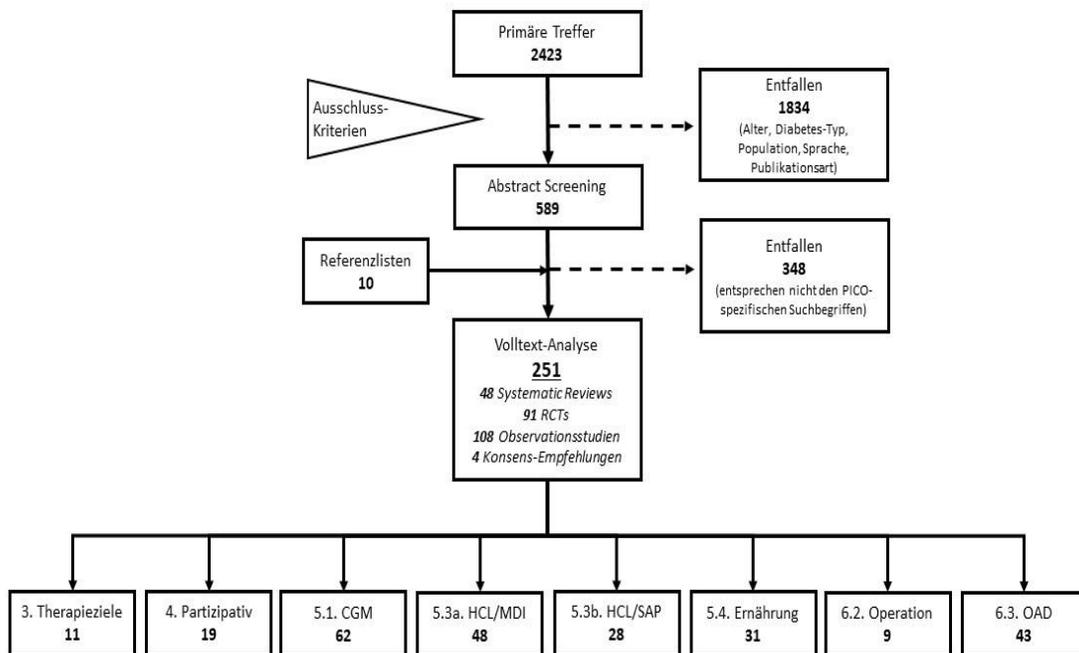
PICO Nr.	Raster-Positiv (Verknüpfung AND/OR)	• Raster-Negativ (Verknüpfung NOT)	PICO-spezifische Keywords (Verknüpfung AND in Title/Abstract)
5.4. Outcome Glykämie- kontrolle	idem	• idem	<ul style="list-style-type: none"> • nutrit* OR diet OR carbohydrate* OR fat OR protein • Time in range OR HbA1c OR glyc* OR hypoglyc*
5.4. Outcome Adipositas	idem	• idem	<ul style="list-style-type: none"> • adiposity OR obesity • nutrit* OR diet • education OR instruction OR advice OR counsel* • Time in range OR HbA1c OR glyc* OR hypoglyc*
6.2.	idem	<ul style="list-style-type: none"> • Idem • + bariatric 	<ul style="list-style-type: none"> • surgery OR surgical • CGM OR SMBG OR self-measurement • automated insulin delivery OR pump OR hybrid closed loop • insulin dos* OR glyc* management • time in range
6.3.	idem	• idem	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin OR GLP-1 • Time in range OR HbA1c OR glyc* OR hypoglyc* • Quality of life OR satisfaction OR BMI

6. Suchergebnisse

Die nach den im allgemeinen „Positiv-Raster“ genannten Parametern durchgeführte Suche in der Datenbanken **PubMed** und **Cochrane Database of Systematic Reviews** ergab 2423 Treffer. Nach der Anwendung des „Negativ-Rasters“ verblieben 589 Quellen, die die Anforderungen der restriktiven Suchstrategie entsprachen.

Die verbleibenden 589 Veröffentlichungen wurden einem Screening auf dem Niveau der Zusammenfassung und, in mehreren Fällen, des Volltextes, unterzogen. Bei diesem Prozess wurden 348 Publikationen aus der weiteren Analyse entfernt. Dabei handelte es sich um nicht-systematische Übersichtsarbeiten, Kongressvorträge, Editorials und Kommentare, Fallberichte bzw. Fallserien mit weniger als 10 Fällen. Die Suche in Referenzlisten der relevanten Reviews ergab 10 Publikationen, die nach dem 1. August 2016 erschienen sind. Insgesamt wurden die Volltexte von 251 Publikationen inhaltlich analysiert.

Von den 251 bewerteten Quellen waren 48 systematische Reviews/Meta-Analysen, 91 RCTs und 108 Kohorten-/Beobachtungsstudien. Zusätzlich wurden 4 informative Konsensempfehlungen für die Praxis zur Analyse herangezogen und durch Zusammenfassungen abgebildet. Der Suchprozess und die Verteilung der Treffer zu den einzelnen PICO-Fragen sind im folgenden PRISMA Diagramm dargestellt:



7. Bewertungsmodus und -kriterien

Die Ergebnisse der Analyse zu den jeweiligen Inhaltspunkten wurden in tabellarischer Kompaktform (s. *Anhang „Evidenztabelle“*) dargestellt. Die Formvorlagen entsprechen den Vorgaben des AWMF Regelwerks Leitlinien (2. Auflage vom 19/26.11.2020). Die Details der Bewertungen zu den jeweiligen Inhaltspunkten sind im Folgenden geschildert.

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach den Richtlinien des **Oxford Center for Evidence Based Medicine**^{*)} (weiter im Text als OXFORD). Die Richtlinien enthalten Bewertungsklassifikationen für verschiedene Arten von Studien; in dieser Recherche wurden die Evidenzklassifikationen für therapeutische Studien verwendet (s. Tabelle):

Evidenzempfehlungen für therapeutische Studien	
1a	Systematische Reviews von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
1b	Individuelle RCT
1c	Alles-oder-nichts-Untersuchungen
2a	Systematische Reviews von Kohortenstudien
2b	Individuelle Kohortenstudien, einschl. RCT niedriger Qualität
2c	Ergebnisberichte; ökologische Studien
3a	Systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien
3b	Individuelle Fall-Kontroll-Studien
4	Fallberichte oder -serien; Kohortenstudien niedriger Qualität
5	Expertenmeinung ohne eindeutige kritische Bewertung

Bei der Bewertung von systematischen Reviews und Meta-Analysen wurde die Einschätzung der Qualität der involvierten Studien nach den **AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)** Kriterien^{**)} vorgenommen. Die individuellen Ergebnisse der Bewertung sind als Einzeldateien zu den jeweiligen PICO-Fragen verfügbar (s. *Anhang „AMSTAR Tabellen Systematische Reviews“*). An dieser Stelle sollen einige Unvollkommenheiten des AMSTAR 2 Instruments kritisch erwähnt werden. Die AMSTAR 2 Bewertung erfolgt nach einer Nominalskala („erfüllt“, „nicht erfüllt“, „teilweise erfüllt“, „nicht betreffend“) und sieht keine Vergabe von numerischen Qualitätswerten vor. Ferner haben Versuche, die AMSTAR 2 Domänen in „kritisch“ und „nicht kritisch“ zu unterteilen^{***)} diese Unvollkommenheit nur hervorgehoben, jedoch keinen entscheidenden Fortschritt bei der Klassifizierung nach Publikationsqualität erbracht.

^{*)} OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

^{**)} Beverley J, Shea BCR, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.

^{***)} Li L, Asemota I, Liu B, et al. AMSTAR 2 appraisal of systematic reviews and meta-analyses in the field of heart failure from high-impact journals. *Syst Rev*. 2022;11(1):147. [doi:10.1186/s13643-022-02029-9](https://doi.org/10.1186/s13643-022-02029-9)

Aus diesen Gründen dürfen die hier vorgeschlagenen Qualitätseinstufungen einzelner Reviews („hoch“, „moderat“ bzw. „niedrig“; s. *Anhang AMSTAR Tabellen Systematischer Reviews*“) nur als Hinweis auf die Häufigkeit der erfüllten bzw. nichterfüllten Kriterien, aber keineswegs als Qualitätsdimension betrachtet werden.

Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs) und Beobachtungsstudien wurden nach den GRADE Richtlinien*) bewertet. Die Bewertungen wurden nach PICO-Fragen/Interventionen gruppiert; insofern möglich, erfolgte innerhalb einer PICO-Frage eine Bündelung der analysierten Studien nach bestimmten Outcomes. Für RCTs und Beobachtungsstudien wurden separate GRADE Analysen durchgeführt. Bei einigen Studien wurde die GRADE Bewertung auf eine qualitative Analyse nach OXFORD-Kriterien im Rahmen der Evidenztabelle limitiert. Als Gründe dafür sind **a)** sehr hohe Heterogenität, **b)** nicht-numerische, narrative Datendarstellung bzw. **c)** sehr schwerwiegende Bias-Risiken hervorzuheben. Die Qualitätsrisikokriterien bei GRADE Bewertung sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Kriterion	Inhaltliche Aspekte
Bias-Risiko bei RCT	<ul style="list-style-type: none"> • keine Verblindung • unvollständige Berichterstattung (Protokollabweichungen, Probandenausfall) • selektive Outcome-Berichterstattung • frühe Beendigung (weniger als 200 dichotome bzw. 500 kontinuierliche Events) • nicht validierte Methoden zur Outcome-Erfassung (Befragung, Surrogat-Endpunkte) • Rekrutierung-Bias (Verschiebung von Probanden zwischen Testgruppen) • Übertragung von Effekten bei Cross-over-Studiendesign
Inkonsistenz	<ul style="list-style-type: none"> • große Streuung der Messergebnisse zwischen den Studien • keine Überlappung der Konfidenzintervalle zwischen den Studien • inkonsistente Signifikanzwerte (grenzwertige p-Werte)
Indirektheit	<ul style="list-style-type: none"> • unterschiedliche bzw. heterogene Studienpopulationen • unterschiedliche Interventionen • unterschiedliche klinische Endpunkte • indirekte Vergleiche (z.B. zu historischen Daten oder Generalpopulation)
Ungenauigkeit**)	<ul style="list-style-type: none"> • weniger als 300 dichotome oder 400 kontinuierliche Events • grenzüberschreitende Konfidenzintervalle • Nichterreichen der kalkulierten Stichprobenstärke (underpower) • kleine Stichproben bzw. geringe Zahl von Zielevents (z.B. Mortalität)
Publikation-Bias	<ul style="list-style-type: none"> • vorläufige Ergebnisse • Nichtveröffentlichung negativer Ergebnisse • Veröffentlichung in Periodika mit nicht überzeugender Reputation

*) <https://www.gradeworkinggroup.org/>

***) **Bemerkung:** Das Kriterium „Ungenauigkeit“ wurde bei der Bewertung bewusst nicht angewendet, weil eine hohe Zahl der Studien mit Stichproben operierte, deren notwendige Stärke nach eigenen Kriterien der Autoren kalkuliert wurde, aber den GRADE Anforderungen bei Weitem nicht entsprach (Underpower). Ferner wurde keine Herunterstufung der Evidenzsicherheit wegen unterschiedlicher Dauer der Beobachtungszeiten vorgenommen.

Die Evidenztabelle zu jeder PICO-Frage sind in den folgenden Abschnitten organisiert:

- a) Auflistung von systematischen Reviews und Meta-Analysen
- b) Auflistung von RCT, Kohorten- und Beobachtungsstudien

Die Quellen in den Evidenztabelle sind alphabetisch (Name des Erstautors) gelistet; Mehrere Publikationen eines Erstautors werden nach Publikationsdatum (anterograd) angegeben; Publikationen aus demselben Jahr werden durch Suffixe „Jahr_*a*“, „Jahr_*b*“ etc. gekennzeichnet. Diese Bezeichnungen gelten auch für die Volltext-Referenzen*).

In der letzten Spalte jeder Evidenztabelle (Bemerkung/Bias/Evidenzklasse) sind bei der Volltext-Analyse festgestellten positiven (+) und negativen (-) Merkmale eingetragen, die die Qualität der Studie beeinflussen können. Im Sinne der GRADE Kriterien wurden hauptsächlich negative Aspekte hervorgehoben; allerdings wurden dabei Besonderheiten des Studiendesigns (z.B. open label) nicht kritisch bewertet. Schließlich wurden für jede Publikation Evidenzklassen nach OXFORD Kriterien eingetragen.

Die zusammenfassende Bewertung (**Kapitel 11**) stellt eine kondensierte Auflistung der wichtigsten Erkenntnisse und Schlussfolgerungen (Summary Statements) zu den einzelnen PICO-Fragen dar. Diese kurzen Zusammenfassungen sind stichpunktartig formuliert.

Auf Grund einer Anweisung von AWMF wurden die Summary Statements mit keinen Angaben zur Evidenzstärke und dem Empfehlungsgrad versehen. Somit widerspiegeln die Summary Statements die aus der Publikationsanalyse resultierende persönliche Auffassung des Rechercheurs über die Bedeutsamkeit der Befunde, aber keine Empfehlung für ihre Aufnahme in die Leitlinie, die eine fachliche Erwägung erfordert.

*) **Bemerkung:** Alle Publikationen sind nach der Veröffentlichung der Druckversion datiert, d.h. die Datierung der elektronischen Version, die in vielen Fällen 1 bis 2 Jahre früher ist, wurde ignoriert.

8. Suchergebnisse zu einzelnen PICO-Fragen

Die folgenden Publikationstypen wurden identifiziert und einer Evidenzanalyse unterzogen:

PICO Frage	Systematische Reviews/Meta-Analysen	RCT	Kohortenstudien	Konsensempfehlungen
3. Therapieziele	2	-	7	2
4. Partizipative Entscheidungen	2	2	15	-
5.1. Glukosemonitoring	10	18	34	-
5.3a. Insulinpumpen und AID (ohne Vergleich zu SAP)	3	24	21	-
5.3b. Insulinpumpen und AID (Vergleich zu SAP)	2	13	13	-
5.4 Ernährung	15	10	6	-
6.2. Operationen	1	1	5	2
6.3. Orale Antidiabetika	13	23	7	-
	48	91	108	4

Die Ergebnisse der Evidenzbewertung sind in *Anhang 1. Evidenztabelle* dargestellt

9. AMSTAR Bewertung

Von den 48 analysierten Systematischen Reviews erfüllten 35 weitgehend die Qualitätskriterien von AMSTAR 2. Sie basierten auf Primärstudien und wurden ausführlichen Untersuchungen der Verzerrungsrisiken unterzogen. Bei der Erstellung von Meta-Analysen wurden geeignete mathematische Verfahren unter Berücksichtigung der Datenheterogenität verwendet.

Die Publikationen, mit (nach formaler Einschätzung) niedriger Qualität handelt es sich um Arbeiten, die entweder nicht den Anforderungen zur Erstellung von Systematischen Reviews^{*)} folgten oder sich auf qualitative Narrative beschränkten. In isolierten Fällen lagen Übersichten vor, die im Auftrag der Industrie durchgeführt wurden und entsprechend auf eine begrenzte Anzahl von Arbeiten basierten.

Für jede systematische Übersicht/Meta-Analyse wurde ein individuelles AMSTAR 2 Datenblatt erstellt, in dem die definierten Anforderungen und ihre Erfüllung enthalten sind. Diese Daten sind im *Anhang 2. AMSTAR Tabellen* in Ordnern zu finden, die nach den jeweiligen PICO-Fragen benannt wurden.

Zwecks besserer Übersicht wurde eine tabellarische Zusammenfassung aller nach AMSTAR 2 bewerteten Publikationen erstellt (s. *Anhang 2. AMSTAR Tabellen*).

*) Higgins J, Green S. Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. Secondary Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011] 2011. <http://handbook.cochrane.org/>

10.GRADE Bewertung

10.1 PICO-Frage 3. Therapieziele

Zu dieser PICO-Frage wurden keine RCTs gefunden. Die in die Analyse einbezogenen Beobachtungsstudien zeichneten sich durch sehr hohe Heterogenität bezüglich Design, Interventionen und Outcomes. Eine Bündelung quantitativer Daten zu relevanten Outcomes erschien nicht möglich; folglich wurde keine GRADE Bewertung durchgeführt.

10.2 PICO-Frage 4. Partizipative Entscheidung

Die Publikationen zu dieser Fragestellung waren mehrheitlich retrospektive Beobachtungen bzw. Querschnitt-Studien. Sie zeichneten sich in mehreren Aspekten durch sehr hohe Heterogenität (gemischte Populationen, psychometrische Interventionen unterschiedlicher Natur, fehlende Kontrollgruppen, diverse bzw. Surrogat-Endpunkte, Nichtberücksichtigung von Ko-Variablen). Eine Datenaufbereitung zur Durchführung einer GRADE-Analyse war nicht möglich.

10.3 PICO-Frage 5.1. Glukosemonitoring (rtCGM vs. SMBG/isCGM/FGM)

Zur Durchführung einer GRADE Bewertung wurden je nach Outcome-Daten mehrere RCTs (9 bis 11) und einige Kohorten-Studien (1 bis 6) ausgewählt. Als Outcomes wurden Veränderungen in HbA1c, TIR, TBR, TAR, und Blutzucker-Variationskoeffizient verglichen.

Die separaten Analysen von RCTs und Beobachtungsstudien zeigten, dass die Intervention rtCGM zu Senkung von HbA1c, TBR, TAR und BZ-Variation sowie zu Anstieg von TIR führt. Die Evidenz-Sicherheit bei der Bewertung von RCTs wurde als moderat (⊕⊕⊕) eingestuft, während diese bei Beobachtungsstudien sehr niedrig (⊕) war. Der wichtigste Grund für diese Unterschiede war die hohe Heterogenität der Beobachtungsstudien.

Die Detailergebnisse der Bewertung sind im *Anhang 3. GRADE Tabellen (PICO 5.1., getrennt für RCTs und Beobachtungsstudien)* dargestellt.

10.4 PICO-Frage 5.3a. Insulinpumpen und AID-Therapie (HCL vs. MDI/CSII)

Eine GRADE Bewertung erfolgte in getrennten Analysen für 9-10 RCTs und 4 Beobachtungsstudien. Als Zielgrößen wurden Veränderungen in HbA1c, TIR, TBR, TAR, und Blutzucker-Variationskoeffizient verwendet.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit HCL-Pumpen zu Senkung von HbA1c, TBR, TAR und BZ-Variationskoeffizienten, und zu Anstieg von TIR führt. Die in der Analyse von RCTs und Beobachtungsstudien dokumentierten Veränderungen waren vergleichbar. Die Evidenz-Sicherheit der GRADE Bewertung von RCTs wurde als hoch (⊕⊕⊕⊕), und diese von Beobachtungsstudien als niedrig (⊕⊕) eingestuft. Die Unterschiede resultieren aus Herunterstufung auf Grund des Studiendesigns.

Die Detailergebnisse sind im *Anhang 3. GRADE Tabellen (PICO 5.3a., getrennt für RCTs und Beobachtungsstudien)* enthalten.

10.5 PICO-Frage 5.3b. Insulinpumpen und AID-Therapie (HCL vs. SAP/PLGS)

Einer GRADE Bewertung wurden mehrere RCTs (4 bis 12 zu einzelnen Outcomes) und Beobachtungsstudien (2 bis 4) unterzogen. Die untersuchten Outcomes waren HbA1c, TIR, TBR, TAR und BZ Variationskoeffizient. Die Evidenzsicherheit bei den RCTs wurde als hoch (⊕⊕⊕⊕) und bei den Beobachtungsstudien auf Grund hoher Heterogenität als sehr niedrig (⊕) bewertet.

Im Vergleich zu SAP führte die Anwendung von HCL-Pumpen zu relativ geringer Senkung von HbA1c, TBR und BZ Variationskoeffizienten, während TIR auffällig erhöht und TAR eindeutig verkürzt wurden.

Die Detailergebnisse sind im *Anhang 3. GRADE Tabellen (PICO 5.3b., getrennt für RCTs und Beobachtungsstudien)* dargestellt.

10.6 PICO-Frage 5.4. Ernährung

Die GRADE Bewertung wurde, je nach dem Vorhandensein eines Outcome von Interesse, auf der Basis von 3-4 RCTs durchgeführt. Eine Bündelung der Outcomes von Beobachtungsstudien war erfolglos; entsprechend wurde für diese Publikationsart keine GRADE Bewertung vorgenommen.

Die analysierte Intervention war kohlenhydratarme Diät im Vergleich zu Standard- oder kohlenhydratreicher Ernährung. Als Endpunkte wurden Veränderungen des Körpergewichts, des BZ Mittelwerts und Variationskoeffizienten, TIR und TBR. Die Interventionen führten zu einer Senkung des Körpergewichts, des BZ Mittelwerts/Variationskoeffizienten und TBR, während ein Anstieg des TIR verzeichnet wurde. Die Evidenzsicherheit wurde als moderat (⊕⊕⊕) bezeichnet.

Die Detailergebnisse sind im *Anhang 3. GRADE Tabellen (PICO 5.4.)* dargestellt.

10.7 PICO-Frage 6.2. Operationen

Die zu dieser Frage identifizierten Studien wurden in gemischten Populationen (DM1 und DM2) durchgeführt, wobei Daten betreffend DM1 Patienten nur in wenigen isolierten Fällen angegeben wurden. Aus diesem Grund wurde zu dieser PICO-Frage keine GRADE Bewertung vorgenommen.

10.8 PICO-Frage 6.3. Orale Antidiabetika (Add-on-Therapie zu Insulin)

Separate GRADE Bewertungen wurden für die Add-on-Therapie mit Liraglutid (3 bis 6 RCTs), anderen GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatid und Albiglutid; 2-3 RCTs) und Metformin (3 RCTs) durchgeführt. In mehreren Studien mit Liraglutid wurden 3 Dosierungen (0,6/1,2/1,8 mg/Tag) in Untergruppen angewendet bzw. erfolgte eine Dosisescalation von 0,6 auf 1,8 mg/Tag. Auf Grund der inkonsistenten Ergebnisse bei den Liraglutid-Dosierungen von 0,6 und 1,2 mg/Tag, wurden nur Daten aus der Dosierung von 1,8 mg/Tag in die GRADE Bewertung eingegeben.

Als Endpunkte der Analyse wurden bei den Liraglutid-Studien die Veränderungen in HbA1c, Körpergewicht, TIR, TBR, Insulin-Tagesdosis, Inzidenz von Nebenwirkungen (allgemein) und Herzfrequenz ausgewählt. Die Zusatztherapie mit Liraglutid in der Dosierung von 1,8 mg/Tag war assoziiert mit Reduzierung von HbA1c, Körpergewicht und Insulin-Tagesdosis sowie mit Anstieg von TIR und TBR. Ferner wurde bei Liraglutid-Behandlung höhere Inzidenz von Nebenwirkungen

(vorwiegend im gastrointestinalen Trakt) und Beschleunigung der Herztätigkeit festgestellt. Die Evidenzsicherheit wurde als hoch (⊕⊕⊕⊕) bewertet.

Die Detailergebnisse befinden sich im *Anhang 3. GRADE Tabellen (PICO 6.3_a.)*.

Die GRADE Bewertung der Studien zur Add-on-Therapie mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatid und Albiglutid) fokussierte auf die Veränderungen in HbA1c, Körpergewicht und Insulin-Tagesdosis. Die Intervention war mit marginaler Senkung von HbA1c und eindeutiger Reduzierung des Körpergewichts und der Insulintagesdosis assoziiert. Die Evidenzsicherheit kann als hoch (⊕⊕⊕⊕) bezeichnet werden.

Die Ergebnisse dieser GRADE Bewertung sind im *Anhang 3. GRADE Tabellen (PICO 6.3_b.)* dargestellt.

Die GRADE Bewertung der Add-on-Therapie mit Metformin umfasste gepoolte Daten aus 2 RCTs und einer Beobachtungsstudie. Die Unterschiede im Studiendesign (open label RCT, retrospektive Datenanalyse) führten zu schwerwiegenden Bias-Risiken und Indirektheit; entsprechend wurde die Evidenzsicherheit als niedrig (⊕⊕) bewertet. Die analysierten Outcomes – Veränderungen in HbA1c und Körpergewicht – zeigten geringfügige Senkung als Folge der Therapie.

Die Detailergebnisse sind im *Anhang 3. GRADE Tabellen (PICO 6.3_c.)* dargestellt.

11. Zusammenfassende Bewertung (Summary Statements)

Die Summary Statements stellen Schlussfolgerungen dar, die aus der Analyse von systematischen Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen und einzelnen Studienberichten gezogen wurden. Man war bemüht, die Akzente auf Ergebnisse zu setzen, die durch mehrere Quellen bestätigt wurden. Solche Schlussfolgerungen sind mit ■ gekennzeichnet. Ferner werden auch isolierte Ergebnisse zitiert, die zur Vervollständigung des Wissens beitragen könnten.

11.1 PICO Frage 3. Therapieziele

■ Die klinische Auswirkung eines Therapieziels von HbA1c <7,0 % ist eingeschränkt
■ Alter und höhere HbA1c-Werte sind unabhängige Risikofaktoren für DM1-Komplikationen
■ Die Vorbeugung von postprandialer Hyperglykämie und nächtlicher Hypoglykämie sind wichtige Therapieziele
■ TIR korreliert mit HbA1c-Werten und kann als Prädiktor von klinischen Outcomes verwendet werden
■ Eine Reduzierung der TIR-Zielwerte von 70 auf 50 % bei älteren Patienten ist durch das höhere Hypoglykämie-Risiko gerechtfertigt
Strikte Glykämiekontrolle hat keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von diabetischer Nephropathie, allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität
Die Einschätzung der Glykämiekontrolle kann durch das verwendete Messverfahren beeinflusst werden
Alter über 50 J., erhöhte HbA1c-Werte und starke Fluktuation der BZ-Messwerte sind Prädiktoren einer Verfehlung des Therapieziels „HbA1c < 7,0 %“
HbA1c Anstieg um 1 % erhöht das Risiko kardiovaskulärer Morbidität um 22 %

11.2 PICO-Frage 4. Partizipative Entscheidung

■ Die systematische Anwendung partizipativer Entscheidungen (zusammen mit der regulären Prüfung und Vorbeugung von Komplikationsrisiken) ist wichtige Voraussetzung zur Erreichung der Therapieziele
■ Aus ärztlicher Sicht stellen Patientenpräferenzen, Fähigkeit zu Selbstmanagement, Lebensqualität und Glykämiekontrolle die wichtigsten Aspekte von therapeutischen Entscheidungen dar
■ DM Patienten würden digitale Hilfen zum Selbstmanagement von Glykämie, Ernährung und körperlicher Aktivität akzeptieren, wenn diese nicht störend sind, eine bessere Leistung als die vorhandenen Mittel zeigen und Real-time-Feedback anbieten
■ Interaktives (aber nicht selbständiges) DM Management ist mit besserer Glykämiekontrolle assoziiert
Erfassung von Glykämiewerten mit Real-time-Feedback führt zu HbA1c Senkung und erhöhter Motivation zur Verhaltensanpassung
Die erhöhte Häufigkeit der Kontakte zwischen Patienten untereinander bzw. zum Arzt (Telekommunikation, Sozialmedien) führt zur Verbesserung des DM1 Selbstmanagements
Die Unterstützung einer Nutzung von Information aus Sozialmedien hängt von der Qualifikation des behandelnden Arztes (Facharzt > Hausarzt) und der Akzeptanz in der Familie ab
DM-Patienten erklären hohen Informationsbedarf bezüglich Forschung, Therapie, Lifestyle und Komplikationen
Die tägliche Aufzeichnung von BZ Profilen senkt die Häufigkeit der Hospitalisierungen auf Grund metabolischer Abweichungen
Patiententraining zur Hypoglykämie-Erkennung führt zur Senkung der Inzidenz schwerer Hypoglykämie

11.3 PICO-Frage 5.1. Glukosemonitoring (rtCGM im Vergleich zu SMBG/isCGM/FGM)

■ rtCGM Nutzung ist assoziiert mit geringer, jedoch signifikanter HbA1c Senkung
■ rtCGM Nutzung ist assoziiert mit signifikantem Anstieg von TIR
■ rtCGM Nutzung reduziert signifikant TBR, TAR und BZ Variabilität
■ rtCGM Nutzung verringert signifikant das Risiko für schwere Hypoglykämie
■ rtCGM ist kosteneffektiv und bei Patienten mit suboptimalem Glykämie-management und unzureichender Kompliance besonders indiziert
rtCGM Nutzung reduziert die Angst vor Hypoglykämie
rtCGM Nutzung reduziert die Rate von Hospitalisierung wegen Hypoglykämie
rt CGM erhöht die Anzahl von Patienten, die das Therapieziel HbA1c < 7,0 % erreichen
Der führende Faktor für die Kosteneffizienz von rtCGM ist die Senkung der Hypoglykämie-Inzidenz und der Kosten für ihre Behandlung
rtCGM Nutzung reduziert Diabetes-Distress und erhöht die Selbstsicherheit
rtCGM ermöglicht aktive Hypoglykämie-Vorbeugung
Frühzeitige Schulung zu rtCGM Nutzung verbessert die Glykämiekontrolle

11.4 PICO-Frage 5.3a. Insulinpumpen und AID-Therapie (Vergleich HCL vs. MDI/CSII)

■ Pumpentherapie bewirkt Senkung von HbA1c (<u>Cave:</u> inkonsistente Datenlage)
■ Die Vorteile von HCL Therapie sind am deutlichsten bei der Kontrolle von TIR ausgeprägt
■ HCL erhöht eindeutig TIR und verringert TBR und BZ Variabilität
■ HCL Nutzung verringert die Angst vor Hypoglykämie und die psychische Belastung
■ Die Optimierung der Glykämiekontrolle durch HCL basiert auf höherer Bolus-Häufigkeit (besonders postprandial)
■ HCL Nutzung verbessert die Lebensqualität
Pumpensysteme mit automatischer Insulin-Titrierung reduzieren TBR und TAR
HCL ist assoziiert mit niedrigerer Hypoglykämie-Inzidenz und schnellerer Wiederherstellung des BZ-Niveaus nach Hypoglykämie-Episoden
HCL ist eine kostengünstige Therapieoption (<u>Cave:</u> gilt nicht für alle Gesundheitssysteme)
Der Effekt der HCL Therapie ist von der Art des Insulinanalog weitgehend unabhängig

11.5 PICO-Frage 5.3b. Insulinpumpen und AID-Therapie (Vergleich HCL vs. SAP)

■ HCL ist SAP in mehreren Aspekten der Glykämiekontrolle überlegen
■ Im Vergleich zu SAP erzielt HCL längere TIR
■ HCL Nutzung führt zu niedrigeren TBR, BZ-Mittelwerte und -Variabilität
■ Die Vorteile von HCL sind bei der nächtlichen Glykämiekontrolle besonders deutlich
■ HbA1c Senkung bei HCL ist häufig mit SAP vergleichbar (<i>Cave:</i> inkonsistente Daten)
HCL Nutzung ermöglicht höhere Rate der Erreichung des HbA1c-Zielwerts
Zunehmende Pumpenautomatisierung leistet bessere Hypoglykämie-Prävention
Bi-hormonale Pumpensysteme sind SAP bei der Glykämiekontrolle überlegen, aber durch unerwünschte Nebeneffekte (Übelkeit) belastet
HCL reduziert die tägliche Bolus-Zahl und -Dosis auf Grund weniger Korrektionsinjektionen
Die Akzeptanz von HCL und SAP ist vergleichbar
HCL erfordert weniger/seltenere Einstellungen
Glykämiekontrolle durch SAP ist der Leistung von MDI überlegen

11.6 PICO-Frage 5.4 Ernährung

■ Kohlenhydratarme Diät führt zu Senkung des BZ-Spiegels und (in geringerem Maß) HbA1c
■ Kohlenhydratarme bzw. mediterrane Diät führt zu erhöhter TIR und Senkung von TBR, BZ-Variationskoeffizienten und Insulindosis
■ Insulindosisbestimmung durch Kohlenhydratzählung führt zu signifikanter HbA1c Senkung
■ Ernährungstherapie hat keinen eindeutigen Effekt auf das Körpergewicht
■ Diätbedingte Gewichtsreduzierung ist transient
■ Ernährungstherapie bewirkt HbA1c- und BZ-Senkung ohne zusätzliche Medikation
■ Proteinarme Diät hat positiven Effekt auf Harnstoffausscheidung und HbA1c, aber keine Auswirkung auf Körpergewicht und Albuminurie bei bestehender Nephropathie
Kardioprotektive Diät (ungesättigte Fettsäuren) hat keinen Einfluss auf die Glykämiekontrolle
Der Effekt von Ballaststoff-Konsum auf HbA1c und Insulindosierung ist inkonsistent
Artifizielle Süßungsmittel beeinflussen die Gewichtskontrolle, haben aber keinen Effekt auf HbA1c (bei isokalorischer Substitution)
Die simultane Variierung der Protein- und Kohlenhydratzusammensetzung der Ernährung hat keinen eindeutigen Effekt auf HbA1c
Intensive Insulintherapie führt zu Gewichtszunahme und höherer Adipositas-Inzidenz
Glutenfreie Diät hat keinen signifikanten Einfluss auf die Glykämiekontrolle
Berechnung der Insulindosis soll nicht nur den Kohlenhydrat- sondern auch den Proteingehalt in Erwägung ziehen

11.7 PICO-Frage 6.2. Operationen

■ Das Komplikationsrisiko (u.a. Infektionen, gestörte Wundheilung, Niereninsuffizienz) ist bei DM Patienten signifikant erhöht
■ Der perioperative Glykämie-Zielbereich liegt bei HbA1c 7,5 – 10,0 %
■ Perioperative Insulintherapie soll erst nach Überschreitung des HbA1c Wertes von 10,0 % initiiert werden
■ Prä- und perioperativ werden bei DM1 Patienten erhöhte BZ Spiegel und häufigere Hyper- und Hypoglykämie festgestellt
■ CGM- und SMBG-Ergebnisse bei hospitalisierten Patienten stimmen in > 70% der Fälle überein
■ CGM Anwendung bei chirurgischen Eingriffen (und generell bei Hospitalisierung) erfordert die ausdrückliche Patientenzustimmung
CGM kann Hypoglykämie früher als SMBG erkennen und Rezidive vermeiden
Intra- und postoperative CGM Überwachung stellt TIR Werte von 40% und hohe Inzidenz von starker Hyperglykämie (TAR > 250 mg/dl) fest
Bei intraoperativer Anwendung von CGM sollen Anlaufzeiten von 1-2 Stunden und Sensorstörungen durch Elektrokauter berücksichtigt werden
Die Lokalisation des CGM-Sensors bei chirurgischen Eingriffen hat keinen bedeutsamen Einfluss auf die Messgenauigkeit

11.8 PICO-Frage 6.3. Orale Antidiabetika

■ GLP-1-Agonisten sind SGLT-2-Hemmern in einigen Aspekten der Glykämiekontrolle (HbA1c, BZ, TIR) unterlegen und bezüglich Körpergewicht, Insulindosis und Blutdruck gleichwertig
■ GLP-1-Agonisten Therapie ist von gastrointestinalen Nebenwirkungen und Anstieg der Herzfrequenz begleitet
■ GLP-1-Agonisten senken HbA1c und Körpergewicht moderat
■ GLP-1-Agonisten führen zu Reduzierung der Insulindosis durch geringeren Bolusbedarf
■ Liraglutid erhöht das Hypoglykämie- und Ketose-Risiko
■ Liraglutid verlängert TIR auf Kosten von TAR Reduzierung
Liraglutid ermöglicht die Erreichung des Glykämie-Zielbereichs von signifikant mehr Patienten
Liraglutid senkt postprandialen BZ Spiegel
Der Eintritt positiver Effekte von Liraglutid ist unabhängig von den HbA1c- und BMI-Ausgangswerten
■ Metformin führt zu Senkung des Insulinbedarfs und des Körpergewichts, zeigt aber keinen robusten Effekt auf HbA1c
■ Metformin hat positiven Einfluss auf mehrere Aspekte der kardiovaskulären Funktion (arterielle Steifheit, Scherspannung, LDL Spiegel)
Positive Wirkung von Metformin auf Glykämiekontrolle, Körpergewicht und Herz-Kreislauf-Endpunkte ist bei adipösen Patienten besonders deutlich ausgeprägt

12. Liste der Anhänge

Die Anhänge werden in elektronischem Format (PDF) bereitgestellt. Jeder Anhangordner enthält separate Dateien zu den jeweiligen PICO-Fragen.

12.1 Anhang 1. Evidenztabellen

12.2 Anhang 2. AMSTAR Tabellen

12.3 Anhang 3. GRADE Tabellen

12.4 Anhang 4. Bibliografische Verzeichnisse (in MS Word Format)

Meta-Analysen & Systematic Reviews

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Bain et al (2020)	6 RCT	<p><i>Analyse der Therapieziele unter Anwendung von Basalinsulin (Übereinstimmung älterer und neuerer UK-Leitlinien)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der HbA1c-Werte nach NPH vs. Detemir, Degludec bzw. Glargin 100/300 • Keine Präparat-spezifische Effekt-Unterschiede bei Endpunkten HbA1c und HypoG-Inzidenz • Die Variationsbreite von HbA1c-Werten limitiert die statistische Aussagekraft und erschwert die Festlegung von Empfehlungen • Studienansätze vom Typ „treat-to-target“ können Variabilität von HbA1c-Daten reduzieren • Detemir 2x/Tag zeigt keine sign. Vorteile; daher soll Wahl des Insulins nach personalisierten Kriterien erfolgen • Bei Formulierung von Empfehlungen kann die Kosten-Effizienz-Analyse durch Kostenminimierungsanalyse ersetzt werden 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 11/PY 3/N 2 (+) • GRADE Bewertung einzelner Studien (+) • Keine Justierung für Ko-Variablen (prandiale Anwendung, Schulung) (-) • Bias-Risiko einzelner Studien hoch bis sehr hoch (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Ruospo et al (2017)	14 RCT (davon 11 in Meta-Analyse)	<p><i>Vergleich der Vor- und Nachteile von intensiver (HbA1c <7,0 %; FPG < 120 mg/dL) und konventioneller (HbA1c ≥ 7,0 %; FBG ≥ 120 mg/dL) Glykämiekontrolle auf Auftreten/Progression von diabetischer Nephropathie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Strikte Glykämiekontrolle hat keinen sign. Einfluss auf Kreatinin-Anstieg, Entwicklung von chronischem Nierenversagen, allgemeine und CV Mortalität • Strikte Glykämiekontrolle verringert sign. das Risiko für Auftreten und Progression von Mikroalbuminurie • Der klinische Effekt eines Therapieziels von HbA1c <7,0 % (FPG <6,6 mmol/L) ist sehr eingeschränkt • Die unerwünschten Wirkungen einer strikten Glykämiekontrolle sind nicht vollständig bekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 16/PY 0/N 0 (+) • GRADE Bewertung einzelner Studien (+) • Heterogenität und Ungenauigkeit bei allen Studien (-) • Kein hohes Bias-Risiko (+) • Niedrige bis moderate Evidenz für einzelne Outcomes (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Klinische Studien

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Avari et al (2020) Post-hoc RCT Analyse	<ul style="list-style-type: none"> DM1, >1 Jahr nach Diagnose Pumpentherapie, HbA1c <9,0 % Keine gestörte HypoG Wahrnehmung N=226 		2 (1 %)	• rtCGM (n=148)	• SMBG (n=76) nach linearer Interpolation bzw. carry-forward-Berechnung	<ul style="list-style-type: none"> TIR TAR TBR 	<ul style="list-style-type: none"> TIR ist sign. höher bei rtCGM TIR wird durch SMBG (insbesondere carry-forward Berechnung) stark unterschätzt Glykämiekontrolle und DM-Komplikationen können durch das Messverfahren stark beeinflusst werden 	<ul style="list-style-type: none"> Selection bias (Pumpentherapie) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							
	rtCGM über 26 Wochen N=149	rtCGM+SMBG über 26 Wochen N=77						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
El Malahi et al (2021) Prospektive Beobachtung 	<ul style="list-style-type: none"> DM1, sensor-unterstützte Pumpentherapie rtCGM über >70% der Zeit monatliche Berichterstattung Follow-up nach 24 Monaten N=515 		11 (2 %)	<ul style="list-style-type: none"> Glykämiedaten Demografische Datenerhebung 	•	<ul style="list-style-type: none"> TIR Dynamik Korrelation zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen Hospitalisierungsrisiko wegen HypoG und DKA 	<ul style="list-style-type: none"> Niedrige TIR, aber nicht Glykämie-Variabilität, ist mit höherem Komplikationsrisiko assoziiert Alter und höhere HbA1c-Werte sind unabhängige Risikofaktoren für Komplikationen TIR ist unabhängiger Risikofaktor für Hospitalisierung wegen DKA bzw. HypoG 	<ul style="list-style-type: none"> Selection bias Pumpentherapie (-) Keine Kovariablenjustierung (-) Korrelationsanalyse basiert auf snap-shot Querschnittvergleich mit Glykämiedaten zu Beginn der Studie (-)
	Pro Arm							

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Gubitosi-Klug et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >50 J., Erkrankungsdauer >30 J. CGM Keine Nutzung von PLGS Pumpe N=765 			<ul style="list-style-type: none"> Verblindete CGM über Zeitfragment von 14 Tagen 		<ul style="list-style-type: none"> Diurnale Glykämieschwankung TIR 	<ul style="list-style-type: none"> Nächtliche HypoG ist häufiger Tagsüber ist die Inzidenz von HyperG häufiger Tag/Nacht TIR vergleichbar Nur 9% erreichen TIR von >70% Nur 28% vermeiden HypoG <54 mg/dL in weniger als 1% der Zeit HypoG-Inzidenz korreliert mit niedrigem HbA1c Nutzung von Pumpe und CGM verringert Glykämie-Exkursionen 	<ul style="list-style-type: none"> Heterogene Therapie- und Kontrollmodalitäten (-) Snap-shot Glykämie-Messung (-)
	Pro Arm							
	Follow-up Beobachtung							

2 b

Prävention von prandialer HyperG und nächtlicher HypoG ist relevantes Therapieziel

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Jensen et al (2020) Retrospektive Beobachtung (Kurzbericht)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18 - >65, HbA1c 7,5% Erkrankungsdauer >24 J. Randomisiert zu CSII mit Fast-acting Aspart oder Aspart (Angaben aus der Originalarbeit) INS-Therapie über 16 Wochen Nichterreichen des Targets HbA1c <7,0 N=460 			<ul style="list-style-type: none"> CSII mit INS Aspart (fast-acting oder normal) 		<ul style="list-style-type: none"> Prädiktoren des Nichterreichens des Glykämie Targets von <7 % 	Prädiktoren <ul style="list-style-type: none"> Alter >50 Höhere HbA1c-Werte an Baseline Rauchen Fluktuation von CGM-Werten Niedrigere 1,5-Anhydroglucitol-Werte 	<ul style="list-style-type: none"> Datenfragment aus grösserer therapeutischer Studie (<i>Klonoff et al. 2019</i>) (-) Unvollständige Angaben (-) Heterogene Medikation (-) Publication-Bias wahrscheinlich (-)
	Pro Arm							

4

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Rawshani et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Daten aus Nationalregister (Schweden), 1998-2013 Follow-up über +10 Jahre Exklusion: BMI <18,5; Anamnese von KHK oder zerebrovaskulärer Pathologie, chronische Niereninsuffizienz N=32611 			•		<ul style="list-style-type: none"> Risikofaktoren für CV Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c >7,0 Albuminurie DM1-Dauer LDL-Cholesterol Systolischer Blutdruck 	<ul style="list-style-type: none"> Unvollständige Risikoerhebung in 73 % der Fälle (-) Unvollständige Kovariablen-Justierung (-)
	Pro Arm							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Trawley et al (2022) Post-hoc-Analyse prospektiver Beobachtung 	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Erkrankungsdauer >20-47 J. Alter >60 J., SAP in manuellem Modus CGM mit mehrfacher Schulung Selbständiges Glykämie-Management <u>Exklusion</u>: OAD, Glukokortikoide, Closed-loop-Pumpe N=30 		•		• TIR • HypoG Inzidenz	<ul style="list-style-type: none"> Glykämie-Kontrolle bei SAP-behandelten Älteren erreicht die strikten Kriterien von 2019 (s. <i>Battelino et al, 2019</i>) nur in 25% der Fälle HypoG ist seltener bei CGM-Einstellung „predictive low alert“ 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahlen (-) Kurze Beobachtungszeit (-) Keine Vergleichspopulation (-) 	
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> CGM in “predictive low alert“-Modus über 2 Wo. (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> CGM in “alert on low” Modus über 2 Wo. (n=14) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Vigersky & McMahon (2019)	• 14 Publikationen zu CGM bzw. SMBG bei DM1 (>1000 Teilnehmer)			• TIR von CGM bzw. SMBG Werten	• Gepaarte HbA1c Werte	• Korrelation zwischen TIR von CGM/SMBG und HbA1c	• CGM bzw. SMBG TIR-Werte korrelieren sehr stark mit HbA1c Werten (R=-0,84; R ² =0,71) • TIR kann als Prädiktor von klinischen Outcomes verwendet werden	<ul style="list-style-type: none"> • AMSTAR Bewertung sehr niedrig (Y3/PY1/N9/na3) (-) • Erfüllt nicht die Anforderungen einer Meta-Analyse (-) • Eingeschlossene Publikationen werden in Details zu PICO-Frage 5.1 analysiert (+) • Interessenkonflikt (-) 	
	Retrospektive Datenanalyse aus gezielt gewählten fremden Studien	Pro Arm							

4

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Wilmot et al (2021) Sekundärana-lyse von multi-ethnischer Querschnitt-studie	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Erkrankungsdauer > 1 J. Alter >26 J. Retrospektive Erfassung von HbA1c 45 Tage vor Befragung N=3858 in Altersgruppen 26-44, 44-64 und >65 J. 			<ul style="list-style-type: none"> Fragebogen „patient-reported outcomes“ 		<ul style="list-style-type: none"> Erreichung von HbA1c $\leq 7,0$ bzw. vom behandelnden Arzt gesetzten Zielwert Angst vor HypoG Distress Lebensqualität Zufriedenheit mit Therapie 	Erreichung von HbA1c bzw. individualisiertem Therapieziel ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> Niedrigerer HypoG-Angst Niedrigerem Distress Höherer Therapiezufriedenheit Höhere Einschätzung der Lebensqualität 	<ul style="list-style-type: none"> Querschnitt-design (-) Unterschiedliche Therapie und Kontrolle (-) Selection bias bei ältester Gruppe (-) Kovariablen-Justierung (+) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Pro Arm							

Konsensempfehlung

Referenz Studientyp	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
<p>Battelino et al (2019)</p> <p>Konsens-empfehlung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c ist etablierter Endpunktparameter der Glykämiekontrolle • HbA1c gibt keine Auskunft über Glykämie-Oszillationen innerhalb kürzerer Zeitabschnitte. Diese Defizite lassen sich durch CGM vermeiden • CGM Messungen müssen bestimmte Vorbedingungen erfüllen (Dauer der Anwendung >14 Tage, Zeitfenster der Anwendung >70%) und die folgenden Endpunkte erfassen: BZ Mittelwert, TIR, TAR, TBR, GMI • CGM-ermittelte Glykämie-Zielwerte sollen personalisiert werden • TIR korreliert mit HbA1c-Werten und Inzidenz diabetischer Komplikationen • Ältere Personen haben erhöhtes Hypoglykämie-Risiko • TIR-Zielwerte für Ältere sollen von 70 auf 50% reduziert werden • TBR (<70 mg/dL) Dauer bei Älteren darf 1% der Messzeit nicht überschreiten • Anstieg der TIR-Dauer um 10% (2,4 Stunden/Tag) ist assoziiert mit HbA1c Senkung um 0,5% 	<p style="text-align: center;">4</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Eberle & Stichling (2021)	17 Studien 5 Meta-Analysen 9 RCT 2 Beobachtungen 1 Qualitative Analyse	<i>Telekommunikative Interventionen in DM1 Management</i> <ul style="list-style-type: none"> • Asynchrone Kommunikation (E-Mail, SMS, Internet-Plattform, Post) zeigt häufiger positive Ergebnisse, jedoch ist keine Kommunikationsform eindeutig überlegen • Häufigster Endpunkt ist HbA1c, mit z.T. positiven (jedoch nicht signifikanten) Ergebnissen • Positive Resultate werden häufig auf Grund häufigerer Kontakte auch bei Kontrollpopulationen festgestellt • Kontroverse Ergebnisse bez. Einfluss auf Lebensqualität, Kosten-Nutzen-Verhältnis und Zeitersparnis 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=10/PY=1/N=3/na=2 • Hohe Heterogenität (-) • Niedrige Qualität einzelner Studien (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Gabarron et al (2018)	20 Studien 3 Meta-Analysen 16 RCT 1 Beobachtung	<i>Effekt der Nutzung von Sozialmedien bei Outcomes in DM1-Selbstmanagement</i> <ul style="list-style-type: none"> • Mehrheit der Studien (13 von 16) verzeichnen positive Effekte auf HbA1c • Positive Auswirkungen bei Blutdruckkontrolle • Kein Effekt auf HypoG Inzidenz • Kontroverse Ergebnisse bez. Wissensniveau zu DM1, Therapiekomplianz und Einfluss auf Lebensstil und -qualität • Positive Ergebnisse vorwiegend bei Jugendlichen (unter 23 J.) dokumentiert 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=8/PY=2/N=3/na=3 (±) • Fokus on evidenzbasierten Daten (+) • Hohe Heterogenität (-) • Keine Meta-Analyse möglich (-) • Selection bias (-) • Publication bias (Quellen z.T. Kongressbeiträge) (-) • Deskriptive Darstellung <p style="text-align: center;">1 a</p>

Klinische Studien

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Brew-Sam et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter 19-70 J., Teilweise Nutzung von Diabetes-Apps bzw. Teilnahme an Interessengruppen N=86 (davon 22 mit DM1) 			<ul style="list-style-type: none"> Strukturierte Interviews (n=21) Online Befragung (n=65) 	<ul style="list-style-type: none"> keine 	<ul style="list-style-type: none"> Einstellung bez. Unterstützung für die Nutzung von DM Info aus Sozialmedian Rolle von Entscheidungsfindungsprozess und sozialer Kommunikation beim Selbstmanagement von DM 	<ul style="list-style-type: none"> Nutzung von Sozialmedien ist abhängig von Unterstützender Einstellung des behandelnden Arztes Fachwissen des behandelnden Arztes (DM-Spezialist > Hausarzt) Akzeptanz durch Familie/Freunde Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands 	<ul style="list-style-type: none"> Belohnung für Teilnehmer (-) Kleine, aber heterogene, Population (-) Ergebnisse nicht generalisierbar wegen spezifischer Gesundheitspolitik (Singapur) 	
	Querschnitt-Beobachtung	Pro Arm							
		•							•

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Grobosch et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter 18-69 J. DM Diagnose vor weniger als 12 Mo. N=138 (davon 56 mit DM1) 		0	<ul style="list-style-type: none"> Fragebogen zu Informationsbedarf (n=138) 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> Informationsbedarf nach Kategorien 	<ul style="list-style-type: none"> Mehr als 60% geben an, über DM Ursachen, Verlauf, Therapie, Lifestyle und Komplikationen informiert zu sein Information gewünscht bez. <ul style="list-style-type: none"> -Forschung -Therapie -DM im Alltag -Lifestyle -Langzeit-Komplikationen 	<ul style="list-style-type: none"> Sampling bias (willkürliche Stichprobe) (-) Fragebogen für neu-diagnostizierte Patienten nicht validiert (-) Gemischte Population (-)
	Pro Arm							
	Retrospektive Querschnitt-Beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Lalic et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter 18-70, HbA1c >8,0% Exklusion: CV Erkrankung, DKA N=346 (davon 57 mit DM1) 			<ul style="list-style-type: none"> 10 Tage Training Aufzeichnung von SMBG 7-Punkt-Profilen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen im Monat Follow-up über 6 Monate (1x/Mo.) 	keine	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c SMBG Häufigkeit Hospitalisierungsrate Lebensqualität vs. Baseline	Ergebnisse für DM1 Subgruppe <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung um 0,46% SMBG Anstieg um 9,2/Woche Senkung der Hospitalisierungsrate für metabolische Abweichungen (aber nicht für Komplikationen) Keine sign. Veränderung der Lebensqualität (DM Distress) 	<ul style="list-style-type: none"> Training mit Einfluß auf Baseline (-) kostenlose Bereitstellung von SMBG Messgerät und Verbrauchsmaterial (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Little et al (2018) Follow-up Beobachtung von RCT (open label)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-74 J., >1 J. nach Diagnose Gestörte HypoG Wahrnehmung (Gold >4) Teilnahme an 2x2 RCT mit CSII o. MDI bzw. CGM o. SMBG über 24 Wo. Schulung/Training zu HypoG-Erkennung zu Beginn des RCT N=76 		0	<ul style="list-style-type: none"> Training zu HypoG Erkennung 	<ul style="list-style-type: none"> keine 	<ul style="list-style-type: none"> HypoG-Wahrnehmung HypoG Inzidenz HbA1c vs. Zeitpunkt von RCT Ende	<ul style="list-style-type: none"> Beibehaltung verbesserter HypoG Wahrnehmung Starke Senkung der Inzidenz von schwerer HypoG HbA1c Senkung um ~0,5% 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Kontrollgruppe (-) Kein Vergleich des Effekts freigeählter Therapiemodalität (CSII vs. MDI) (-) >60% der Patienten stellen CGM Nutzung ein (-) <p style="text-align: center;">2 c</p>
	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Murray et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Leistungserbringer (USA) • N=43 (Phase I) + 137 (Phase II) 		0	• Befragung	•	<ul style="list-style-type: none"> • Wissen über und Erfahrung mit AID • Bewertung von automatisierten und patientenoperierten AID 	<ul style="list-style-type: none"> • 75% haben unzureichende Kenntnisse über patientenoperierte AID • 64% würden Inhalte aus Informationsbrochüre mit Vergleich bei der Beratung von Patienten verwenden • 10% äußern Bedenken/Zurückhaltung bez. Empfehlung von patientenoperierten AID 	<ul style="list-style-type: none"> • Deskriptiv (-) <p style="text-align: center;">3</p>
Querschnitt-Beobachtung	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Nathanson et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, >18 J., >1 J. nach Diagnose Daten aus Nationalregister (Schweden) N=22063 		0	• FGM (n=14372)	• SMBG (n=7691)	• HbA1c über 3 J. vor und 2 J. nach Intervention	FGM Nutzung ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> Geringer, jedoch stabiler HbA1c Senkung Weniger HypoG Episoden FGM verbessert das DM Selbstmanagement	<ul style="list-style-type: none"> Keine Daten über BZ-Testhäufigkeit und Schulungsprogramme (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Pro Arm							
	• FGM (n=14372)	• SMBG (n=7691)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse		
Studientyp	insgesamt								
Oikonomidi et al (2021_a)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter 37-63 J. N=1010 (davon 524 mit DM1) 	0	<ul style="list-style-type: none"> Befragung zu je 3 (aus 36 möglichen) zufällig gewählten Szenarien für den Einsatz von digitalen Monitoring-Hilfen 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> Patienten-Akzeptanz von digitalem Distanz monitoring mit Schwerpunkten Glykämiekontrolle und Augenkomplikationen 	<ul style="list-style-type: none"> 65% würden Systeme akzeptieren, die HypoG o. Retinopathie gleich gut oder besser vorbeugen als das im Moment verwendete Akzeptanz intrusiver Methoden erfordert höhere Effizienz Bevorzugt wird Monitoring von Glykämie, körperlicher Aktivität und Ernährung Bevorzugt wird permanentes Monitoring mit real-time Beratung 	<ul style="list-style-type: none"> VAS Bewertung (-) Sampling bias (50% der Teilnehmer nutzen bereits Monitoring) (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>		
Querschnitt-Beobachtung	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">•</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">•</td> </tr> </table>	•	•						
•	•								

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Oikonomidi et al (2021_b)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter 37-63 J. N=1010 (davon 524 mit DM1) 		0	<ul style="list-style-type: none"> Befragung zu je 3 (aus 36 möglichen) zufällig gewählten Szenarien für den Einsatz von digitalen Monitoring-Hilfen 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> Perzeption von Faktoren, die die Intrusivität von digitalem Monitoring bestimmen 	<ul style="list-style-type: none"> Ernährungsmonitoring >> Glykämie oder körperliche Aktivität Permanentes Monitoring mit real-time Feedback >>Feedback bei persönlicher Beratung Datennutzung im nicht-öffentlichen Bereich „Dehumanisierung der Versorgung“ 	<ul style="list-style-type: none"> VAS Bewertung (-) Sampling bias (50% der Teilnehmer nutzen bereits Monitoring) (-) 	
	Querschnitt-Beobachtung	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> 							<ul style="list-style-type: none">

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Peterson et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Arztpraxen (Allgemeinmedizin, Hausarzt, Fachkliniken) mit >30 DM Patienten/Jahr (US Bundesland Minnesota; Groß-/Kleinstadt und Land) • N=396 Praxen mit Daten von 215842 DM1 und DM2 Patienten im Alter 18-75 J. (davon 13380 mit DM1) 		0	Befragung zum Versorgungssystem <ul style="list-style-type: none"> • Klinisches Informationssystem • Entscheidungsfindung • Organisation der Versorgung • Umgestaltung der Versorgung • Qualitätverbesserung • Klinische Daten der Patienten 	•	<ul style="list-style-type: none"> • Korrelation zwischen Versorgungspraktik und Erfüllung der Standardanforderungen für optimale DM Versorgung (NQF #0729, Optimal Diabetes Care) 	Wichtigste Voraussetzungen zur Zielerreichung <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Anwendung partizipativer Entscheidungsfindung • Verwendung von Checklisten zu Tests o. Interventionen zur Prävention von Komplikationen • Leitlinien-basierte Erinnerung der Ärzte an Bewertung altersspezifischer DM Risiken bei bevorstehenden Visiten • Bei Erfüllung aller 3 Voraussetzungen erreichen 10,8% der Patienten die optimale Versorgung 	<ul style="list-style-type: none"> • Validierte Befragungsform (+) • Cave: Partizipative Entscheidung spielt sign. Rolle nur bei Großstadt Praxen (-) • Keine separate Bewertung für DM1 (-) • Ergebnisse nicht generalisierbar (-)
	Querschnitt-Beobachtung	Pro Arm						

Klinische Studien (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt							
Quiros et al (2019) Retrospektive Querschnitt-Beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >5 J. nach Diagnose Daten aus Klinikregister mit telemetrischer CSII Therapie wegen suboptimaler Glykämie kontrolle bzw. rezidivierender HypoG Schulung/Training vor CSII Einstieg SMBG N=380 		157 (41%) zu Outcome Zufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> Befragung zu verschiedenen Zeitpunkten - Vor CSII Beginn -1 Mo. mit CSII -1 Jahr mit CSII ->1 Jahr mit CSII -Demografie 	•	<ul style="list-style-type: none"> Individuelle Erfahrung Zufriedenheit mit Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c <7,5% ist assoziiert mit -Häufiger SMBG -Kürzerer CSII Erfahrung -Niedrigerer automatischer nächtlicher Bolustarget-Einstellung -Niedrigerer automatischer nächtlicher Bolustarget-Einstellung für HyperG -Niedrigerer INS Totaldosis/Tag -Niedrigerer KH Aufnahme Bereitschaft zu CSII Anwendung wird durch Schulung gesteigert Selbständige Änderung von CSII Einstellungen erfolgt nur vereinzelt 79% der Patienten nutzen Bolus Wizzard 	<ul style="list-style-type: none"> Ergebnisse nicht generalisierbar (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Ruissen et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >18 J., >5 J. nach Diagnose Fachärzte und -schwestern Jährliche Beratung und Kontrolle in ambulanten Krankenhauseinrichtungen N=285 Patienten (davon 119 mit DM1) N=25 (17 Ärzte, 8 Schwestern) 			Arzt-Patient-Beratungsmodell <ul style="list-style-type: none"> Patientenanliegen Zielsetzung Besprechung von Therapieoptionen Bedarf an fachlicher Unterstützung 	•	<ul style="list-style-type: none"> Relevante Faktoren für therapeutische Entscheidungen aus Sicht von Patienten und Fachkräften 	<ul style="list-style-type: none"> Für Patienten <ul style="list-style-type: none"> Lebensqualität Motivation Selbstmanagement Glykämiekontrolle Für Fachkräfte <ul style="list-style-type: none"> Patientenpräferenzen Selbstmanagement Lebensqualität Glykämiekontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> Daten wurden nicht direkt von den Patienten, sondern durch die Ärzte erhoben (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Schlüter et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >5 J. nach Diagnose Intensive Insulintherapie, Bereitschaft zur Nutzung von rtCGM über 8 Mo. <u>Exklusion</u>: schwere HypoG in letzten 6 Mo. N=120 		10 (8%)	<ul style="list-style-type: none"> Strukturiertes Training für rtCGM Nutzung (n=110) 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Wissen über rtCGM Praktische Fertigkeiten Zufriedenheit mit Programm HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> Wissen über rtCGM um 43% gestiegen und über 6 Mo. beibehalten Beherrschung der rtCGM Technologie etabliert Hohe rtCGM Akzeptanz Leichte HbA1c Senkung 	<ul style="list-style-type: none"> 21% mit vorhandener rtCGM Erfahrung (-) Keine Kontrollgruppe (-)
Prospektive Beobachtung (prä-post-Design)	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse						
Studientyp	insgesamt													
Toschi et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 25-75 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c 7,5-9,0% Exklusion: Nutzung von rtCGM für >2 Mo. N=30 			<ul style="list-style-type: none"> rtCGM mit Feedback-App (Checkliste möglicher Ursachen für BZ Abweichung und Aktionsplan) über 14 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> keine 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR TAR TBR Tägliche KH Aufnahme Korrelation von „single glycaemic outcome score“ und Maßnahmen zu Glykämiekontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung um 0,5% Kein sign. Effekt auf TIR, TAR, TBR Sign. Verringerung von KH Aufnahme Motivation zu Verhaltensänderung korreliert positiv mit „single glycaemic outcome score“ 	<ul style="list-style-type: none"> Algorithmus zu „single glycaemic outcome score“ nicht validiert (-) Kurze Studiendauer (-) Kleine Stichprobe (-) Ergebnis nicht generalisierbar (-) 						
	Pro Arm								<ul style="list-style-type: none"> 					
		<ul style="list-style-type: none"> 												

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Vloemans et al (2017) Qualitative Retrospektive Beobachtung (Teilnehmer aus RCT, <i>Van Beers et al. 2016</i>)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-75 J., >1 J nach Diagnose Gestörte HypoG Wahrnehmung Teilnehmer von cross-over RCT mit rtCGR und SMBG 16 Wochen nach rtCGM Nutzung N=23 			<ul style="list-style-type: none"> Strukturiertes Interview über Erfahrung mit rtCGM 	<ul style="list-style-type: none"> keine 	<ul style="list-style-type: none"> Motivation und Erwartungen Wohlbefinden und Glykämiekontrolle Bequemlichkeit der Nutzung Umgang mit CGM Daten 	rtCGM <ul style="list-style-type: none"> gibt mehr Auskunft über BZ Variabilität verleiht Sicherheitsgefühl reduziert Distress reduziert Abhängigkeit von Anderen 	<ul style="list-style-type: none"> selection bias(-) deskriptiv (-) retrospektive Untersuchung bei Cross-over-Design (carry-on Effekt) (-) kleine Fallzahl(-) <p style="text-align: center;">2 c</p>
	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Waldenmeier et al (2021) RCT (open label) 	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., MDI Therapie HbA1c <9,0%, erhöhtes HypoG Risiko <u>Exklusion</u>: Pumpentherapie, CGM in den letzten 3 Monaten N=141 		6 (4%)	<ul style="list-style-type: none"> Logbuch-Einträge für 7 Tage vor und nach rtCGM (n=70) 	<ul style="list-style-type: none"> Logbuch-Einträge für 7 Tage vor und nach SMBG (n=65) 	<ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit und Art der Therapie-Anpassung 	rtCGM ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> Keinen sign. Veränderungen der INS Dosierung und KH Totalaufnahme Häufigerer KH Rescue-Aufnahme Höherer BZ Schwelle für die Initiierung von KH Rescue-Aufnahme rtCGM führt zu aktiver HypoG Vorbeugung	<ul style="list-style-type: none"> Selection bias(-) Selbstberichtete Information (-) Ungenauere Zeitangaben (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> rtCGM über 22 Wo. (n=75) 	<ul style="list-style-type: none"> SMBG über 22 Wo. (n=66) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse		
Studientyp	insgesamt									
Xie et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2 Patienten unter INS Therapie min. 1 Teststreifen-Verordnung im Zeitraum 01/2010-12/2012 Daten aus Krankenversicherungsregister N=7155 (davon 573 mit DM1) 		0	<ul style="list-style-type: none"> Kosten-Selbstbeteiligung <20% (n=3575; davon 352 mit DM1) 	<ul style="list-style-type: none"> Kosten-Selbstbeteiligung >20% (n=3580; davon 251 mit DM1) 	<ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit von Teststreifen-Nachbestellung Demografische Charakteristika 	<ul style="list-style-type: none"> Niedrige Selbstbeteiligung führt zu häufigeren Nachbestellungen, auch bei Patienten mit suboptimaler Glykämie-Kontrolle DM1 Patienten nutzen mehr Teststreifen, unabhängig von der Selbstbeteiligung Nur-Bolus oder Basal-Bolus-Therapieschema ist mit häufigerem Teststreifenverbrauch als Nur-Basal-Schema assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> Nachbestellung gibt keine Auskunft über Teststreifenmenge (-) Ergebnisse nicht generalisierbar (einzelner Versicherungsträger USA) (-) Daten aus älterem Zeitabschnitt (-) 		
	Pro Arm								<ul style="list-style-type: none"> Kosten-Selbstbeteiligung <20% (n=3575) 	<ul style="list-style-type: none"> Kosten-Selbstbeteiligung >20% (n=3580)

2 b

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Zhang et al (2019) RCT (open label)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter 18-65 J., >6 Mo. nach Diagnose Suboptimale Glykämiekontrolle, HbA1c >8,0% <u>Exklusion</u>: Pumpennutzung, schwere Komorbiditäten, N=234 (davon 21 mit DM1) 		40 (17%)	<ul style="list-style-type: none"> Selbstmanagement (n=67) Interaktives Management (n=64) 	<ul style="list-style-type: none"> Standardversorgung (n=63) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c FPG 	<p>Interaktives Management bewirkt</p> <ul style="list-style-type: none"> Stärkere HbA1c Senkung Stärkere FPG Senkung <p>Interaktives (aber nicht Selbstmanagement) ermöglicht bessere Glykämiekontrolle</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mehrheitlich DM2-Patienten(-) Sampling bias(-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Pro Arm							

Meta-Analysen & Systematic Reviews

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Benkhadra et al (2017)	11 RCTs (davon 8 mit ausschließlich Erwachsenen)	<p>rtCGM im DM1-Management</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nutzung von rtCGM ist assoziiert mit geringer, jedoch signifikanter Senkung von HbA1c (CI -0,46 bis -0,087) • Die Verbesserung von HbA1c Spiegeln ist im Alter >15 J. stärker ausgeprägt • Es wurden keine sign. Veränderungen in HypoG-Inzidenz und TBR festgestellt (Studien mit ungenügender Präzision) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=10/PY=3/N=3 (+) • Moderates Bias-Risiko eingeschlossener Studien (+) • Stratifizierte Analyse nach Altersgruppen (+) • Meta-Analyse basiert auf individuellen Teilnehmerdaten (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Dicembrini et al (2021)	27 RCTs (inklusive pädiatrische; 10 Studien in Outcome-Vergleich in Erwachsenen einbezogen)	<p>Vergleich zwischen CGM/FGM und SMBG bez. HbA1c und HypoG-Inzidenz</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGM ist assoziiert mit sign. Reduzierung von HbA1c (-0,24 %) • CGM Effekt auf HbA1c verstärkt sich mit zunehmender Dauer der Nutzung • CGM senkt signifikant das Risiko für schwere HypoG (-49%) • FGM reduziert die Inzidenz milder HypoG, hat aber keinen Effekt auf HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=12/PY=2/N=2 (+) • Niedriges Bias-Risiko, aber ausschließlich open-label-Studien (+) • GRADE Analyse für einzelne Outcomes; moderate bis starke Evidenz (+) • Unterschiedliche INS-Therapiemodalitäten (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Jiao et al (2022)	19 Beobach- tungsstudien	<p>Vergleich der Kosteneffizienz von CGM und SMBG</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGM ist ein kosten-effizientes Messverfahren • Das inkrementale Kosten-Effizienz-Verhältnis beläuft sich auf 18000-99000 US\$ und der justierte Gewinn an Lebensqualität beträgt 0,76-2,99 Jahre. • Die Vorteile von CGM treten besonders deutlich auf bei Patienten mit suboptimalem DM1-Management und hohem HypoG-Risiko • Die wichtigsten Vorteile von CGM bestehen in der Verringerung der Inzidenz chronischer Komplikationen sowie der Häufigkeit und Dauer von HypoG-Episoden 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=9/na=3/N=4 (+) • Heterogene Therapie-modalitäten (MDI, CSII, HCL, SAP, PLGS) (-) • Keine Meta-Analyse (-) <p style="text-align: center;">2 a</p>
Kamusheva et al (2021)	32 Systematische Reviews und Meta-Analysen	<p>Effizienz der Nutzung moderner Technologien im Diabetes Management (Analyse systematischer Reviews und Meta-Analysen) – Teil betreffend Glukose-Monitoring</p> <ul style="list-style-type: none"> • SMBG: Moderate bis starke Reduktion von HbA1c und postprandialer BZ-Werte (1 Review moderater Qualität) • FGM: Kein Effekt auf HbA1c und TBR (1 Review von sehr niedriger Qualität) • CGM: Evidenz für leichte Reduktion von HbA1c und moderater Verringerung von Komplikationen (28 Reviews, davon 25 von hoher und moderater Qualität). • CGM zeigt bessere Ergebnisse in Patienten mit ungenügender Komplianz 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y9=/PY=2/na=3/N=2 (+) • GRADE Bewertung einzelner Publikationen (+) • Recherche involviert DM1, DM2 und GDM (-) • Auf Grund heterogener Outcomes fokussiert die Analyse auf HbA1c Veränderungen (-) • keine Meta-Analyse (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
<p>Klak et al (2021)</p>	<p>11 Studien (davon 9 RCT)</p> <p>Meta-Analyse mit 7 Studien</p>	<p>Emotionales Wohlbefinden und Therapiezufriedenheit bei Nutzung von CGM und SMBG</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGM reduziert signifikant die Angst vor HypoG • CGM verbessert nur grenzwertig die Therapiezufriedenheit (gemessen an HbA1c Senkung) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=14/PY=2/N=0 (+) • Methodologische Heterogenität verhindert die Nutzung aller Daten für quantitative Analyse (-) <p>1 a</p>
<p>Maiorino et al (2020)</p>	<p>15 RCTs</p>	<p>Vergleich zwischen CGM und anderen Glukosemanagement-Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einsatz von CGM ist assoziiert mit moderater Senkung von HbA1c (gewichtete mittlere Differenz -0,17 %) • CGM erhöht signifikant und robust TIR (+70 Min), unabhängig von DM-Typ und Behandlungsmodalität • CGM führt zu Reduzierung von TAR, TBR und BZ Variabilität • Die Effekte von rtCGM sind deutlicher ausgeprägt 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=13/PY=3/N=0 (+) • Recherche involviert DM1, DM2 und DM1 bei Schwangeren (-) • Hohe Heterogenität (-) • Alle Studien mit open-label-Design und Industrie-Sponsoring (-) <p>1 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Smith et al (2019)	26 Studien (davon 3 RCTs)	<p>Psychologische Faktoren für die Nutzung von CGM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zufriedenheit: höhere Zufriedenheit, insbesondere bei Erwachsenen und bei ständiger Nutzung • Schwierigkeiten der Nutzung werden technischen Problemen zugeschrieben • Lebensqualität: keine signifikanten Auswirkungen, kontroverse Datenlage • Distress und Angst: Reduzierung bei Erwachsenen, jedoch unklar, ob der Effekt durch CGM oder konkomitante moderne Therapiemethoden zu erklären ist • Selbst-Management: höhere Zuverlässigkeit in Meßdaten; überzeugende Vorteile 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=9/PY=2/na=3/N=2 (+) • Hohe Heterogenität (-) • Keine Meta-Analyse (-) • Psychologische Outcomes sekundär und tertiär in 50% der Studien (-) • Keine standardisierte Outcome-Wertung (-) <p style="text-align: center;">2 a</p>
Thomas et al (2021)	14 RCT (davon 6 CGM vs SMBG und 8 CSII vs. MDI)	<p>Effizienzvergleich CGM vs. SMBG und CSII vs MDI</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c ist sign. niedriger bei CGM Nutzung vs. SMBG (-0,62; CI -0,79/-0,45) • Inzidenz von schwerer HypoG ist sign. niedriger bei CMG vs. SMBG • CGI und CSII reduzieren BZ Variabilität im Vergleich zu SMBG und MDI • HbA1c ist sign. niedriger bei CSII vs. MDI (-0,44; CI -0,67/-0,22) • Keine Differenz bei HypoG-Inzidenz mit CSII und MDI • Episoden von DKA sind wahrscheinlicher bei CSII als bei MDI 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=12/PY=2/N=2 (+) • Qualitäts- und Risikobewertung n. AHFMR • Hohe Heterogenität (-) • Ausschließlich open label Studien (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
<p>Torres Roldan et al (2023)</p>	<p>149 RCTs und Beobachtungs-Studien</p> <p>Davon 14 RCTs und 2 Beobachtungsstudien mit Bezug zur aktuellen PICO-Frage</p>	<p>Evidenz zu 10 Fragestellungen der Endocrine Society Leitlinie „Bewertung und Management hypoglykämischer Zustände bei Erwachsenen“</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Soll rtCGM anstelle von SMBG bei MDI-Therapie bevorzugt werden?</u> Rt CGM reduziert die Inzidenz und Schweregrad von HypoG, und verbessert TIR • <u>Soll rtCGM mit HCL Pumpe anstelle von SMBG und MDI angewendet werden?</u> <i>Keine Studien, die der Fragestellung entsprechen</i> • <u>Soll CGM bei DM2 mit Insulin ± Sulfonylurea verwendet werden?</u> <i>Kein Bezug zu aktueller PICO-Frage</i> • <u>Soll CGM bei hospitalisierten Patienten mit hohem HypoG Risiko verwendet werden?</u> CGM Anwendung verringert sign. die HypoG-Episoden mit BZ <70 mg/dL, aber hat keinen Effekt auf die Inzidenz von Werten <54 mg/dL • <u>Soll bestehendes CGM nach Hospitalisierung weiter verwendet werden?</u> <i>Keine Studien, die der Fragestellung entsprechen</i> • <u>Soll bei hospitalisierten Patienten ein auf bestehenden Daten basiertes komputer-gesteuertes Glykämie-Management anstelle von Standardversorgung verwendet werden?</u> Ein solches Programm reduziert die Zahl der Fälle mit HypoG <70, die Zahl der HypoG-Episoden pro Patient und die Inzidenz schwerer HypoG; es erhöht TIR. • <u>Sollen lang-wirkende INS-Analoga anstelle von Basal-INS-Therapie bei Patienten mit HypoG-Risiko verwendet werden?</u> <i>Kein Bezug zu aktueller PICO-Frage</i> • <u>Sollen schnell-wirkende INS-Analoga anstelle von Basal-Bolustherapie bei Patienten mit HypoG-Risiko verwendet werden?</u> <i>Kein Bezug zu aktueller PICO-Frage</i> • <u>Sollen strukturierte Schulungsprogramme für Patienten mit HypoG-Risiko erarbeitet werden?</u> <i>Kein Bezug zu aktueller PICO-Frage</i> • <u>Sollen unverdünnte anstelle von verdünnten Glukagonformulierungen bei schwerer HypoG verwendet werden?</u> <i>Kein Bezug zu aktueller PICO-Frage</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=8/PY=2/na=0/N=6 (±) • GRADE-Bewertung individueller Studien (+) • Hohes Bias-Risiko der analysierten Studien (-) • Evidenzklasse der GRADE-Bewertung relevanter Studien „sehr niedrig“ bis „moderat“ (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
William et al (2022)	3 Studien, davon 1 RCT	<p>Vergleich der Glykämiekontrolle mit CGM und open-loop-CSII vs. CGM und MDI</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Therapiemodalitäten CGM+CSII und CGM+MDI sind keinen sign. Differenzen bei HbA1c assoziiert Es werden keine Unterschiede bez. TIR, BMI und Insulindosierung festgestellt 	<ul style="list-style-type: none"> PRISMA Statement (+) AMSTAR Bewertung Y=12/PY=2/N=2 (+) Qualitäts- und Risikobewertung nach CASP Keine Heterogenität (+) Kombination aus RCT und Beobachtungsstudien (-) Kleine Fallzahlen (-) <p style="text-align: center;">2 a</p>
		<ul style="list-style-type: none"> 	

Klinische Studien

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt							
Aleppo et al (2017) RCT	<ul style="list-style-type: none"> DM1, >1 Jahr nach Diagnose, Alter >18 J. Pumpentherapie, HbA1c <9,0 <u>Exklusion:</u> Anamnese schwerer HypoG und DKA, gestörte HypoG Wahrnehmung, LGS/PLGS Nutzung N=226 		9 (4 %)	<ul style="list-style-type: none"> Nur CGM (n=142) 	<ul style="list-style-type: none"> CGM + SMBG (n=75) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR 	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Differenzen zwischen Messverfahren (HbA1c 6,7 vs. 6,8; TIR 63 vs. 65) Glykämiekontrolle durch CGM allein (ohne bestätigendes SMBG) ist zuverlässig in Patienten mit geringem HypoG-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> Selection Bias, Resultat nicht generalisierbar (-) Keine Verblindung (-) CGM Geräte von Industriesponsor gestellt (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							
	Nur CGM über 26 Wo. (n=149)	CGM + bestätigende SMBG über 26 Wo. (n=77)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Avari et al (2020_a) Post hoc Analyse von RCT	<ul style="list-style-type: none"> DM1, >1 Jahr nach Diagnose, Alter >18 J. Pumpentherapie, HbA1c <9,0 <u>Exklusion:</u> Anamnese schwerer HypoG und DKA, gestörte HypoG Wahrnehmung, LGS/PLGS Nutzung N=226 		9 (4 %)	<ul style="list-style-type: none"> Nur CGM (n=142) 	<ul style="list-style-type: none"> CGM + SMBG (n=75) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR NB: SMBG Daten wurden nach dem Carry-forward-Verfahren ermittelt 	Wenn SMBG Daten nach der Carry-forward-Methode berechnet werden, ist TIR bei CGM sign. höher (63 vs 55)	<ul style="list-style-type: none"> Cave: Anhand eines und desselben Datensatzes (Primärpublikation von <i>Aleppo et al, 2017</i>) werden unterschiedliche Ergebnisse produziert (-) Erklärung von Differenzen durch Messfehler (-)
	Pro Arm							
	Nur CGM über 26 Wo. (n=149)	CGM + bestätigende SMBG über 26 Wo. (n=77)						

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse					
Studientyp	insgesamt												
Avari et al (2020_b) Prospektive Beobachtung (partiell randomisiert, open label, prä-post-Design)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, >3 J. nach Diagnose, Alter >18 J. Episoden schwerer HypoG während der letzten 12 Mo. N=40 		4 (10 %)	<ul style="list-style-type: none"> rtCGM über 16 Wochen (n=16+20) 	<ul style="list-style-type: none"> isCGM (n=20) über 8 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> Glykämie-Variabilität Inzidenz von HypoG Episoden 	<ul style="list-style-type: none"> rtCGM reduziert sign. BZ CoV und SDS rtCGM reduziert die Inzidenz von HypoG-Episoden 	<ul style="list-style-type: none"> An Baseline sign. Wertdifferenzen zugunsten von rtCGM (-) Unterschiedliche Messgeräte in einzelnen Phasen/Gruppen (-) Selection Bias (-) Kleine Stichproben (-) 					
	Pro Arm												
	rtCGM (n=20) über 16 Wo.	isCGM (n=20) über 8 Wo.; Transfer zu rtCGM für 8 Wo.											

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Barnard et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >18 J. MDI oder Pumpentherapie Implantierter CGM Sensor über 180 Tage N=51 (46 DM1, 5 DM2) 		0	<ul style="list-style-type: none"> Befragung zu CGM Akzeptanz Befragung zu psychologischen Outcomes Nach 90 Tagen	•	<ul style="list-style-type: none"> CGM Akzeptanz Sicherheitsgefühl bei Glykämiekontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> Erhöhtes Sicherheitsgefühl bei 81-90% Geringere HypoG Angst bei 78% 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Kontrollgruppe bzw. Baseline-Werte (-) Heterogene Therapie (-) Testinstrument nicht standardisiert (-)
Querschnitt-Beobachtung	Pro Arm							2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Beck et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >25 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c 7,5-10,0, MDI Therapie N=158 		3 (2%)	• CGM (n=102)	• SMBG (n=53)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline TIR TBR BZ Variabilität 	CGM reduziert <ul style="list-style-type: none"> HbA1c um 1% , SMBG um 0,4% Tägliche HypoG-Dauer um 47% 	<ul style="list-style-type: none"> Open label (-) Selection bias (-)
RCT	insgesamt							
	Pro Arm							
	CGM über 24 Wo. (n=105)	SMBG über 24 Wo (n=53)						1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Billings et al (2018)	insgesamt		27 (17%)	• rtCGM (n=86)	• SMBG (n=45)	• HbA1c Veränderung vs. Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • rtCGM führt zu sign. stärkerer HbA1c Senkung (1% vs. 0,4%) • Der Effekt von rtCGM ist proportional der Baseline (bei HbA1c >9,0 ist die Senkung 1,4% vs. 0,6%) • Senkung wird ohne zusätzliche Medikation erzielt 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung betrifft nur DM1 Subgruppe * • Dropout-Rate >10% (-) • Industrie-Sponsor (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
Post hoc Analyse von RCT Daten	Pro Arm							
	rtCGM über 24 Wo. (n=105)	SMBG über 24 Wo. (n=53)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Bisio et al (2022) RCT	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >15 J., MDI mit Degludec CGM N=80 		0	<ul style="list-style-type: none"> CGM+DSS (geteilt in aktive und nicht-aktive Nutzer) (n=18 und 39) 	<ul style="list-style-type: none"> CGM (n=23) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline TIR vs. Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c sign. gesenkt in beiden Gruppen um 0,3% TIR verbessert in beiden Gruppen (4,4 und 3,3 %) Sign. TIR Verbesserung nur in aktiven DSS Nutzern 	<ul style="list-style-type: none"> Underpower (-) Kleine Subgruppen (-) Selection Bias (-)
	Pro Arm							
	CGM + Decision Support System (DSS) über 12 Wo. (n=57)	CGM über 12 Wo. (n=23)						1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Brown et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J, >1 J. nach Diagnose Keine CGM Nutzung in den letzten 12 Mo. Daten aus nationalem Register (Kanada) 		0	• rtCGM (n=143)	• isCGM (n=143)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline TIR vs. Baseline TBR BZ CoV 	Im Vergleich zu isCGM führt rtCGM zu <ul style="list-style-type: none"> sign. HbA1c Senkung (0,7 vs. 0,5%) HbA1c Senkung besonders deutlich bei Baseline >8,5% Sign. höherer TIR (58,3 vs. 54,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> Unterschiedliche INS-Therapie (MDI und CSII) (-) Industrie-Sponsor (-)
Retrospektive Beobachtung (matched case-control)	Pro Arm							
	rtCGM (n=143) über 12 Mo.	isCGM (n=143) über 12 Mo.						3 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse					
Studientyp	insgesamt												
Charleer et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., CSII rtCGM über 12 Mo. N=515 		98 (19%)	• rtCGM (n=387)	• vor rtCGM (n=509)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline Hospitalisierung wegen HypoG/DKA Arbeitsausfälle 	Nutzung von rtCGM führt zu <ul style="list-style-type: none"> Sign. HbA1c Senkung (7,7 auf 7,4%) Sign. niedrigere Hospitalisierungsinzidenz (16 auf 4%) Sign. weniger Arbeitsausfälle (495 auf 234) 	<ul style="list-style-type: none"> Keine prospektive Kontrolle (-) Unterschiedliche Geräte (-) Dropout-Rate >10% (-) Missing data bei 25% der Fälle (-) 					
	Pro Arm												
	12 Mo. nach rtCGM	12 Mo. vor rtCGM											
Prospektive Beobachtung (prä-post-Design)								2 b					

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Charleer et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., CSII rtCGM über 24 Mo. N=441 		81 (18%)	• rtCGM (n=360)	• vor rtCGM (n=441)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline Hospitalisierung wegen HypoG/DKA Arbeitsausfälle 	Nutzung von rtCGM führt zu <ul style="list-style-type: none"> Sign. HbA1c Senkung (7,64 auf 7,37%) Sign. Anstieg der Zahl von Fällen mit HbA1c <7% ohne HypoG (25 auf 11%) Sign. weniger Hospitalisierungen (14,7 auf 3,1%) Sign. weniger Arbeitsausfälle (456 vs. 84) 	<ul style="list-style-type: none"> Keine prospektive Kontrolle (-) 40% der Fälle mit gestörter HypoG-Wahrnehmung (-) Unterschiedliche Geräte (-) Dropout-Rate >10% (-)
	Pro Arm							
	Prospektive Beobachtung (prä-post-Design)							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Chaugule & Graham (2017) Wirtschaftliche Modellstudie	Input aus RCT DIAMOND (<i>Beck et al 2017</i>) und <i>UK Hypoglycemia Study Group (2007)</i> • DM1, 19 J. nach Diagnose, Alter 46 J. • MDI Therapie • HbA1c 8,6%, Senkung mit SMBG 0,4, Senkung mit SMBG+CGM 1,0 • HypoG Inzidenz 2900/100 Patientenjahre		n.a.	• rtCGM	• SMBG	• Kosteneffizienz über 50 Jahre • Die Mehrkosten-Effizienz-Ratio für CGM pro QALI beträgt 33800 CDN \$ (23000 €) • Stärkster Kostenfaktor sind HypoG Inzidenz und Kosten für ihre Behandlung • Baseline HbA1c und indirekte Kosten haben marginalen Einfluss	• Klinischer Input aus Meta-Analyse (+) • Sensitivitäts-Analyse (+) • Modell berechnet minimale Kosten aus Sicht des kanadischen Gesundheitswesens (-) • Ergebnisse nicht generalisierbar (-) • Keine Alternativmodelle berücksichtigt (-)	
	Pro Arm							
	rtCGM	SMBG						

1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Christiansen et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >18 J., >1 Jahr nach Diagnose Keine HypoG-Behandlung über 6 Mo. vor Beginn N=90 (DM1=61; DM2=29) 			<ul style="list-style-type: none"> Eversense CGM Implantat über 90 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> Glykämiemessung in venösem Blut zu bestimmten Zeitpunkten 	<ul style="list-style-type: none"> Messgenauigkeit im BZ Bereich 40-400 mg/dL Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) 	<ul style="list-style-type: none"> Mittlere absolute relative Messdifferenz beträgt 8,8% 93% der CGM Werte liegen im vorgegebenen Referenzbereich 1 SAE 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Bewertung durch die Nutzer (-) kaukasische Population überrepräsentiert (-)
	Pro Arm							
	Eversense CGM	Daten aus BZ Bestimmung im Blut						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
El Malahi et al (2021) Prospektive Beobachtung 	<ul style="list-style-type: none"> DM1, sensor-unterstützte Pumpentherapie rtCGM über >70% der Zeit monatliche Berichterstattung Follow-up nach 24 Monaten N=515 		11 (2 %)	<ul style="list-style-type: none"> Glykämiedaten Demografische Datenerhebung 	•	<ul style="list-style-type: none"> TIR Dynamik Korrelation zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen Hospitalisierungsrisiko wegen HypoG und DKA 	<ul style="list-style-type: none"> Niedrige TIR, aber nicht Glykämie-Variabilität, ist mit höherem Komplikationsrisiko assoziiert Alter und höhere HbA1c-Werte sind unabhängige Risikofaktoren für Komplikationen TIR ist unabhängiger Risikofaktor für Hospitalisierung wegen DKA bzw. HypoG 	<ul style="list-style-type: none"> Selection bias Pumpentherapie (-) Keine Kovariablenjustierung (-) Korrelationsanalyse basiert auf snap-shot Querschnittvergleich mit Glykämiedaten zu Beginn der Studie (-)
	Pro Arm							

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Elefteriadou et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-45 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c >7,0 Pumpentherapie min. 3 – max. 9 Mo vor Beginn SMBG Daten (>4x/Tag) aus min. 3 Mo. N=43 		0	• rtCGM (n=43)	• SMBG Baseline	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline Inzidenz von HypoG und DKA 	rtCGM führt zu <ul style="list-style-type: none"> sign. HbA1c Senkung (8,0 auf 7,1) keiner Differenz bei HypoG/DKA sign. Anstieg der täglichen INS-Dosis und Boluszahl 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Kontrollgruppe (-) Motivation-Bias möglich (-) Kleine Fallzahl, kurze Dauer (-) 	
	Prospektive Beobachtung	Pro Arm							
		rtCGM über 3 Mo.							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Garcia-Lorenzo et al (2018) Wirtschaftliche Modellstudie	Modell-Input aus			• rtCGM	• SMBG	• Kosten pro qualitätsjustiertes Lebensjahr	• Die Mehrkosten-Effizienz-Ratio für rtCGM Nutzung bei DM1 beträgt 2,5 Millionen € pro qualitätsjustiertes Lebensjahr • rtCGM Nutzung im spanischen Gesundheitswesen wäre mit sehr hohen (und inakzeptablen) Kosten verbunden	<ul style="list-style-type: none"> • Effizienz von rtCGM Langzeitnutzung inkonklusiv (-) • Ergebnisse nicht generalisierbar (Spanien) (-) • Modell-Input weicht stark von internationalen Daten ab (-) • Klinische Evidenz aus Meta-Analyse (+) • Sensitivitäts-Analyse (+)
	Pro Arm							
	rtCGM	SMBG						

1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Gimenez et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 (inkl. Kinder und Erwachsene) MDI bzw. Pumpen-Therapie rtCGM vs. SMBG N=448 (davon 206 >15 J.) 		108 (24%)	<ul style="list-style-type: none"> rtCGM (n=155) SMBG (n=185) 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline durch CGM vor Randomisierung (n=340) 	<ul style="list-style-type: none"> Korrelation zwischen HbA1c und HypoG Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> Unter Basalbedingungen sind HbA1c Werte von 8,1-8,6 mit dem geringsten HypoG Risiko assoziiert Nutzung von CGM schwächt die Korrelation ab Nutzung von CGM kann sowohl HbA1c Senkung als auch HypoG Prävention ermöglichen 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Analyse nach Altersgruppen (-) Dropout-Rate 24% (-) CGM mit älteren Gerätemodellen, Messfehler möglich (-)
Retrospektive Analyse von RCT	Pro Arm							
	rtCGM über 26 Wo. (n=231)	SMBG über 26 Wo. (n=217)						2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Haskova et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >2 J. nach Diagnose Keine gestörte HypoG Wahrnehmung Keine Erfahrung mit CGM N=60 		0	• rtCGM (n=30)	• isCGM (n=30)	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR 	Im Vergleich zu isCGM, rtCGM <ul style="list-style-type: none"> erhöht sign. TIR nach Aktivität (78 vs. 70%) und ambulant (76 vs. 67%) reduziert sign. TBR nach Aktivität (7 vs. 11%) und ambulant (5 vs 7%) 	<ul style="list-style-type: none"> Kurze Dauer (-) Open label (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
RCT	Pro Arm							
	rtCGM über 4 Tage körperlicher Aktivität und 4 Wochen ambulant (n=30)	isCGM über 4 Tage körperlicher Aktivität und 4 Wochen ambulant (n=30)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Heinemann et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c < 9,0; Anamnese von HypoG oder gestörter HypoG Wahrnehmung MDI Therapie <u>Exklusion</u>: CSII Therapie, Erfahrung mit CGM N=149 		8 (5%)	• rtCGM (n=75)	• SMBG (n=66)	<ul style="list-style-type: none"> HypoG Inzidenz vs. Baseline über 28 Tage HbA1c vs. Baseline 	rtCGM <ul style="list-style-type: none"> reduziert sign. HypoG Inzidenz und Dauer (3,5 vs. 10,8; 24 vs 92 Min) Keine sign. Differenz bei HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> Open label (-) ITT Analyse (+) Multiple Datenerhebung in der SMBG-Gruppe (-)
	Pro Arm							
	rtCGM über 26 Wo. (n=75)	SMBG über 26 Wo. (n=74)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Henriksen et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose Gestörte HypoG Wahrnehmung MDI oder CSII N=153 			<ul style="list-style-type: none"> Verblindetes CGM über 6 Tage Psychometrische Untersuchung 	•	<ul style="list-style-type: none"> Subjektive Einschätzung des Wohlbefindens und der Lebensqualität Assoziation psychometrischer Daten mit nächtlichen HypoG Episoden 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensqualität wird höher eingeschätzt am Tag nach asymptomatischer nächtlicher HypoG Der psychologische Effekt wird durch niedrigeren HypoG-Absolutwert und -Dauer potenziert 	<ul style="list-style-type: none"> Wiederholte Exposition zu psychologischem Test (-) Keine Bewertung der Schlafqualität (-)
	Prospektive Beobachtung	Pro Arm						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Isitt et al (2022) Wirtschaftliche Modellstudie	IQVIA CORE Modell-Input • Klinische Daten aus DIAMOND RCT und Netzwerk-Analyse • DM1, Alter 47 J., 20 J. nach Diagnose • HbA1c 8,6% • Schwere HypoG 4/100 Personenjahre (rtCGM) und 12/100 Personenjahre (SMBG) • Kosten für Komplikationen von nationaler Datenbank (Australien) • Bereitschaft zu Kostenübernahme bis 50000 AU\$			• rtCGM	• SMBG • FGM	• Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY) • Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis (ICER)	• Verglichen zu SMBG erzielt rtCGM eine QALY Erhöhung um 1,2 J. bei ICER 11000 € jährlich • Verglichen zu FGM erzielt rtCGM eine QALY Erhöhung um 0,6 J. bei ICER 12000 €/Jahr	• Unterschiedliche Lebensqualität-Daten aus internationalen Erhebungen nicht berücksichtigt (-) • Keine Daten über Langzeiteffekt von rtCGM Nutzung (-) • Sensitivitäts-Analyse (+) • Klinischer Input aus Meta-Analyse (+) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Karter et al (2021) Retrospektive Beobachtung (nur DM1 Teil)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Daten aus KV-Register Alter >18, ~20 J. nach Erstdiagnose Ärztlich verordnetes rtCGM; Nutzer durch datierte Quittung für Verbrauchsmaterial identifiziert Baseline und Follow-up über 12 Mo. vor bzw. nach Gerätenutzung N=5673 (DM1) 			• rtCGM (n=3462)	• kein rtCGM (n=2211)	Veränderungen vs. Baseline von <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Inzidenz von Hospitalisierung wegen HypoG o. HyperG Zahl der ärztlichen Kontakte 	rtCGM Nutzung ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung (-0,48%; CI -0,48/-0,32) Senkung der HypoG Inzidenz (-2,7% CI -4,4/-1,1) Weniger Arztbesuche (-0,4; CI -0,6/-0,2) Mehr Telefonberatungen (1,1; CI 0,8/1,4) Keinem Effekt bez. HyperG Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> Kovariablen-Justierung (+) Nicht-ausgeglichene Demografie (-) Hyper- und Hyxog anhand von Hospitalisierung erfasst (-)
	Pro Arm							
	rtCGM Nutzer (n=3462)	rtCGM Nichtnutzer (n=2211)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Leelarithna et al (2022)	insgesamt		15 (10%)	• isCGM (n=75)	• SMBG (n=69)	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c vs. Baseline • TIR • TBR • Glykämie CoV 	isCGM bewirkt <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c Senkung um 0,5% (CI -0,7/-0,3) • TIR Anstieg um 9,0% (CI 4,7-13,3) • TBR Verkürzung um 3% (CI -4,5/-1,4) • CoV Reduzierung um 3,5% (CI -5,3/-1,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • Open label (-) • Patiententransfer from SMBG zu CGM (-) • Imputation von missing data (-)
	Pro Arm							
	isCGM über 24 Wo. (n=78)	SMBG über 24 Wo. (n=78)						
RCT (open label)								1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Lin et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18, ~20 J. nach Erstdiagnose MDI oder CSII Therapie, keine CLC Pumpe Rt CGM Nutzung für >6 Mo. N=135 			<ul style="list-style-type: none"> Fragebogen nach Gold, Clarke und Pedersen-Bjergaard 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> Präsenz gestörter HypoG Wahrnehmung Risikofaktoren 	<ul style="list-style-type: none"> Gestörte HypoG Wahrnehmung bei 33 (Gold), 44 (Clarke) bzw. 77% (Pedersen-Bjergaard) Alter und Erkrankungsdauer korrelieren mit gestörter Wahrnehmung Positives Testergebnis ist assoziiert mit ca 6x höheres HypoG Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Feststellung kausaler Zusammenhänge möglich (-) 	
	Querschnitt	Pro Arm							
	Beobachtung								

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Lin et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Altzer >18 J. Keine CLC Therapie rtCGM Nutzung >86% der Zeit während der letzten 14 Tage Clarke Fragebogen 			•	•	<ul style="list-style-type: none"> HypoG Inzidenz Korrelation zwischen HypoG Wahrnehmung und Inzidenz 	Gestörte HypoG Wahrnehmung ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> Höherer Inzidenz und Dauer von HypoG zu jeder Tageszeit HypoG ist stärker ausgeprägt bei gestörter Wahrnehmung trotz rtCGM	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahl (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
Querschnitt Beobachtung	Pro Arm							
	Gestörte HypoG Wahrnehmung (n=49)	Normale HypoG Wahrnehmung (n=50)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Lind et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., HbA1c >7,5%, MDI Therapie <u>Exklusion</u>: Pumpentherapie N=161 		19 (12%)	<ul style="list-style-type: none"> CGM n=142 (69+73) 	<ul style="list-style-type: none"> SMBG n=142 (73+69) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline BZ Variabilität HypoG Angst Zufriedenheit 	CGM <ul style="list-style-type: none"> senkt HbA1c um 0,4% (CI -0,57/-0,29) verringert BZ Variabilität hat keinen Effekt auf HypoG Angst erhöht die Zufriedenheit 	<ul style="list-style-type: none"> ITT Analyse (+) Open label (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	CGM über 26 Wo. Washout für 17 Wo. Crossover für 26 Wo. (n=161)	SMBG über 26 Wo. Washout für 17 Wo. Crossover für 26 Wo. (n=161)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Murata et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >15 J., CSII Therapie CGM mit SAP für 1 Jahr N=46 			<ul style="list-style-type: none"> Adhärenzte CGM Nutzung (n=28) 	<ul style="list-style-type: none"> Nicht-adhärenzte CGM Nutzung (n=18) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline Selbsteinschätzung und der Lebensqualität Angst vor HypoG 	<ul style="list-style-type: none"> Adhärenzte CGM Nutzung führt zu sign. HbA1c Senkung (7,8 auf 7,3) CGM Adhärenz hat negativen Einfluss auf Lebensqualität (Komfort) Keine Differenz bei HypoG Angst 	<ul style="list-style-type: none"> Open label (-) Kleine Stichprobe (-) Keine Abkoppelung von CGM von der Pumpenwirkung (-) Keine Kovariablen-Justierung (-) 	
	Prospektive Beobachtung (prä-post-Design)	Pro Arm							
		CGM Nutzung über 60% der Zeit (adhärenzte Nutzer) (n=28)							CGM Nutzung unter 60% der Zeit (nicht-adhärenzte Nutzer) (n=18)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Navis et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J. MDI oder Pumptherapie FGM oder rtCGM N=269 (FGM=160, rtCGM=79) 		46 (17%)	<ul style="list-style-type: none"> Messung 2/3 Wo. in COVID Lockdown (n=223) 	<ul style="list-style-type: none"> Messung vor COVID Lockdown (n=269) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR 	<ul style="list-style-type: none"> TIR stieg sign. an und wurde von sign. mehr Teilnehmern während der Lockdown-Periode erzielt rtCGM Nutzer zeigen sign. niedrigere TBR als FGM Nutzer während COVID Lockdown 	<ul style="list-style-type: none"> retrospektiv (-) keine Daten über Therapieanpassung (-) selection bias, Ergebnis nicht generalisierbar (-)
Retrospektive Beobachtung	Pro Arm							
	BZ Messung während COVID Lockdown	BZ Messung vor COVID Lockdown						2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse		
Studientyp	insgesamt									
Oikonomidi et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 & DM2, Alter >18 N=1010 (davon 524 mit DM1) 			<ul style="list-style-type: none"> Befragung zu Gründen für die Akzeptanz von telemetrischem Monitoring-Interventionen 	•	<ul style="list-style-type: none"> Gewünschte Systemfähigkeiten 	<ul style="list-style-type: none"> Bessere Vorbeugung von HypoG Episoden Zuverlässiges Ernährungsmonitoring Real-time-Rückmeldung von Fachpersonal Minimale Invasivität 	<ul style="list-style-type: none"> Willkürliche Probandenauswahl (-) Ergebnisse nicht generalisierbar, trotz multinationaler Population (-) 57% der Teilnehmer nutzen Telemonitoring 		
	Querschnitt	Pro Arm							2860 Beurteilungen	
	Beobachtung									

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Olafsdottir et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c \geq7,5%, C-Peptid <0,91 ng/ml MDI Therapie N=161 		19 (12%)	• CGM -> SMBG (n=69)	• SMBG -> CGM (n=73)	<ul style="list-style-type: none"> Nächtliche TBR Tägliche TBR HypoG-Angst 	<ul style="list-style-type: none"> CGM senkt nächtliche TBR um 48% (19 auf 12 Min) tägliche TBR um 40% (49 auf 29 Min.) HypoG-assoziier-te Unsicherheit 	<ul style="list-style-type: none"> Open label (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							
	CGM über 26 Wo. Washout 17 Wo. SMBG über 26 Wo. (n=69)	SMBG über 26 Wo. Washout 17 Wo. CGM über 26 Wo. (n=73)						
RCT (open label, cross-over)								

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Oliver et al (2020) Retrospektive Analyse von 2 RCTs (<i>Beck 2017; Heine-mann 2018</i>)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., HbA1c 7,0-10,0, MDI N=307 (aus 2 Studien) 		n.a.	• rtCGM (n=188)	• SMBG (117)	<ul style="list-style-type: none"> Korrelation zwischen Glykämiekontrolle und TBR (<70 und <54 mg/dl) 	rtCGM Nutzung <ul style="list-style-type: none"> reduziert die Inzidenz und Dauer von HypoG (5,4 auf 2,3 bzw. 1,9 auf 0,4 %) schwächt ab die Korrelation zwischen HypoG Eintritt und aktuellen BZ Wert 	<ul style="list-style-type: none"> Selection bias bez. HbA1c Umfang (-) unvollständige Verblindung (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Pro Arm							
	rtCGM über 22-24 Wo.	SMBG über 22-24 Wo.						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
O'Neal et al (2023)	insgesamt		10 (8 %)	•	•	• Korrelation zwischen TIR, TAR, TBR und BZ CoV	• TIR korreliert stark mit TAR, aber nicht mit TBR und BZ CoV • Bei älteren Patienten sollen TBR Targets priorisiert und nicht von TIR abgeleitet werden	• Kleine Fallzahl >60 J. (-) • Heterogene Population in der Originalstudie (-) • Effekt der INS-Therapiemodalität nicht berücksichtigt (-)
Retrospektive Analyse von RCT Daten	Pro Arm							
	Verdecktes CGM für 3 Wo. nach 26 Wo. AID (n=61) oder MDI (n=59)	Baseline: verdecktes CGM über 3 Wo. vor Randomisierung (n=120)						

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Picard et al (2018) Prospektive longitudinale Beobachtung (prä-post-Design)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J. HbA1c >7,5%; Anamnese schwerer bzw. rezidivierender HypoG MDI Therapie N=459 		173 (38%)	<ul style="list-style-type: none"> CGM ±Therapiewechsel und CGM Follow-up (n=286) 	•	<ul style="list-style-type: none"> Glykämie-Kontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> CGM für 1-2 Wo. ermöglicht Therapiewechsel, der zu Senkung von HbA1c HypoG Inzidenz DKA Inzidenz führt 	<ul style="list-style-type: none"> PPA (-) Keine Kontrollgruppe (-) Hohe Ausfallrate (-) 11% der CGM Daten nicht interpretierbar (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> CGM für 1-2 Wo. INS Therapiewechsel (MDI Intensivierung, CSII, Schulung ohne Therapiewechsel) CGM Follow-up für 4 Monate 							2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Pinsker et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 6-70 J., >1 J. nach Diagnose N=25 			<ul style="list-style-type: none"> CGM-basierte Bolus-Berechnung (n=25) 	<ul style="list-style-type: none"> Manuelle Bolus-Berechnung (n=25) 	<ul style="list-style-type: none"> Sicherheit TBR 70 mg/dL TAR 180 mg/dL INS Tagesdosis Bolus-Frequenz 	CGM-Berechnung <ul style="list-style-type: none"> Reduziert TBR um 0,6% Führt zu keinen sign. Endpunkt-Veränderungen 	<ul style="list-style-type: none"> Kurze Dauer (-) Kleine Stichprobe (-) Kalkulator-Empfehlung darf vom Nutzer geändert/ignoriert werden (-) Industrie-Sponsor (-) 	
	Prospektive Beobachtung (prä-post-Design)	Pro Arm							
		Manueller Bolus-Kalkulator für 7 Tage							CGM-basierter Bolus-Kalkulator für 7 Tage
4									

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Polonsky et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >25 J. >1 J. nach Diagnose Instabile Glykämiekontrolle HbA1c 7,5-10,0%, MDI Therapie N=158 		2 (1 %)	• CGM (n=102)	• SMBG (n=53)	<ul style="list-style-type: none"> Wohlbefinden Diabetes Distress HypoG Angst Selbstvertrauen bez. HypoG 	CGM Nutzung <ul style="list-style-type: none"> Reduziert Distress Erhöht Selbstsicherheit 	<ul style="list-style-type: none"> Kaukasische Ethnie überrepräsentiert (-) Ergebnisse nicht generalisierbar (-)
Post-hoc-Analyse von RCT (einfache Verblindung)	Pro Arm							
	CGM über 24 Wo. (n=105)	SMBG über 24 Wo. (n=53)						1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt							
Pratley et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >60 J. HbA1c <10,0, MDI oder Pumpentherapie Keine Erfahrung mit CGM während letzter 3 Monate N=203 		7 (3 %)	• CGM (n=102)	• SMBG (n=94)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR TBR TAR BZ Variabilität Inzidenz schwerer HypoG 	CGM senkt <ul style="list-style-type: none"> HbA1c um 0,3% (CI -0,4/-0,1) TBR um 1,4% (CI -2/-0,8) TAR um 5,8% (CI -8,8/-2,8) BZ Variabilität um 4,7% (CI -6,1/-3,3) Schwere HypoG Inzidenz um 20,4% (CI -34,6/-6,3) CGM erhöht <ul style="list-style-type: none"> TIR um 8,8% (CI 6,0/11,5) 	<ul style="list-style-type: none"> Stichprobe mit hohem Sozialstatus und spezialisierter Betreuung (-) Älteres CGM Messgerät (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
RCT (open label)	Pro Arm							
	CGM über 26 Wo. (n=103)	SMBG über 26 Wo. (n=100)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Puhr et al (2018) Post-hoc-Analyse von RCT	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >25 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c 7,5-10,0, MDI Therapie N=158 		3 (2%)	• CGM (n=102)	• SMBG (n=53)	• Korrelation zwischen SMBG Häufigkeit und Glykämiekontrolle (HbA1c, TIR, BZ Variabilität)	• Durch CGM Nutzung reduzierte Häufigkeit von SMBG hat keinen Einfluß auf die Glykämiekontrolle	<ul style="list-style-type: none"> Keine separate Bewertung von Untergruppen mit unterschiedlicher SMBG Nutzung (-)
	Pro Arm							
	CGM über 24 Wo. (n=105)	SMBG über 24 Wo (n=53)						

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Radovnicka et al (2022)	insgesamt		38 (20%) missing data	• rtCGM	• isCGM	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c vs. Baseline • TBR • TIR 	Nutzung von rtCGM führt zu signifikant <ul style="list-style-type: none"> • Niedrigerem HbA1c • Kürzerer TBR • Längerer TIR 	<ul style="list-style-type: none"> • Open label (-) • Motivational bias (Messverfahren durch Patienten gewählt (-)) • Hohe Rate von missing data (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
Studientyp	Pro Arm							
Prospektive Beobachtung	rtCGM über 12 Mo. (n=81)	isCGM über 12 Mo. (n=110)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Raghinaru et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 & DM2 Alter 2-82 J. N=485 (davon 348 mit DM1) 			• rtCGM verblindet	• rtCGM offen	Dynamik von <ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR 	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserungen der Endpunkte erfolgen innerhalb von 1-2 Wochen von verblindeter rtCGM Nutzung Endpunktveränderungen während offener Nutzung sind gering 	<ul style="list-style-type: none"> Daten mit nur einem Sensorprodukt erhoben, daher nicht generalisierbar (-)
Retrospektive Analyse von 8 RCTs	Pro Arm							
	Verblindete rtCGM Nutzung während Run-in-Periode	Offener Patientenzugang zu rtCGM Daten über >3 Mo.					Run-in-Zeit von 1-2 Wochen ist ausreichend für rtCGM Studien	2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Ramirez-Rincon et al (2016)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2; rtCGM mit CSII Therapie N=183 (davon 173 DM1) 			<ul style="list-style-type: none"> rtCGM + CSII (n=183) 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz schwerer HypoG HbA1c 	rtCGR senkt HbA1c und Hospitalisierungen wegen schwerer HypoG	<ul style="list-style-type: none"> Deskriptive Datendarstellung Keine Kontrollgruppe (-) Untergruppenanalyse nach uneinheitlichen Kriterien (-) Fehlerhafte Datensammlung (-)
Retrospektive Beobachtung	Pro Arm							4

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Reddy et al (2018) RCT (open label)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >3 J. nach Diagnose Intensive MDI Therapie, schwere HypoG während der letzten 12 Mo. Gestörte HypoG Wahrnehmung N=40 		4 (10%)	• rtCGM für 16 Wo. (n=16)	• FGM für 16 Wo. (n=20)	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR HbA1c HypoG Inzidenz 	Umschaltung von FGM zu rtCGM bewirkt <ul style="list-style-type: none"> Sign. Senkung von TBR (von 5 auf 0,8%; CI 3,7-8,6 /0,4-1,9) Anstieg von TIR von 60 (CI 54-68) auf 67 (CI 56-72) % Keine Veränderung in HbA1c Kontinuierliche Nutzung von rtCGM ist mit keinen Veränderungen assoziiert	<ul style="list-style-type: none"> Open label (-) Kleine Stichprobe (-) Kurze Studiendauer (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Renard et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c >8,0% (Kohorte I) oder HypoG für >1,5 h/Tag über letzte 28 Tage (Kohorte II) MDI oder CSII N=239 (149 Kohorte I + 90 Kohorte II) N DM1=220 		19 (8%) (nach Zahlenangaben, in Wirklichkeit mehr, jedoch nicht dokumentiert)	• rtCGM (n=149)	• SMBG/isCGM (n=71)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR TAR TBR in Kohorte II 	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Veränderung in HbA1c, TIR, TAR rtCGM reduziert TBR um 2,6% (CI -4,5/-0,6) 	<ul style="list-style-type: none"> Sign. Resultate erst in PPA; ITT Analyse nicht möglich (-) Angeblich viele Dropouts in Kohorte I, jedoch nicht deutlich dokumentiert (-)
	RCT	Pro Arm						
	Sichtbares rtCGM über 180 Tage (n=159)	„Verblindetes“ rtCGM + SMBG/isCGM über 180 Tage (n=90)						<p style="text-align: center;">2 b (wegen mehrerer Schwächen)</p>

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Riddlesworth et al (2017)	insgesamt		3 (2%)	• CGM (n=102)	• SMBG (n=53)	• HypoG (<54 mg/dL) Inzidenzrate über 24 h	• rtCGM reduziert HypoG Inzidenzrate/24 h um 30% (von 0,23 auf 0,16)	<ul style="list-style-type: none"> • selection Bias, Ergebnis nicht generalisierbar (-) • Industrie-Sponsor (-)
Post-hoc-Analyse von RCT (Beck et al. 2017)	Pro Arm							
	CGM über 24 Wo. (n=105)	SMBG über 24 Wo (n=53)						

1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Stuentyp	insgesamt							
Ruedi et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >60 J. HbA1c 7,5-10,0; MDI für mind. 1 J. N=116 (davon DM1=34) 		2 (2%)	• CGM (n=61)	• SMBG (n=53)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR TAR BZ Variabilität 	CGM bewirkt <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung um 0,4 % TIR Anstieg TAR Reduktion Geringere BZ Variabilität 	<ul style="list-style-type: none"> Überwiegend DM2 (70%) (-) Keine Bewertung von TBR möglich (-)
RCT	Pro Arm							
	CGM über 24 Wo. (n=63)	SMBG über 24 Wo. (n=53)						1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Schlüter et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • DM1, Alter >18 J., >10 J. nach Diagnose • Intensive INS Therapie • Indikation für rtCGM Nutzung • N=120 		10 (8%)	• rtCGM Training (n=110)	•	• Kenntnisstand zu rtCGM Nutzung	<ul style="list-style-type: none"> • Training bewirkt sign. Erhöhung des Kenntnisstands • HbA1c bleibt unverändert 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Kontrollgruppe (-) • Kein allgemein akzeptierter Test; Ergebnisse nicht generalisierbar (-)
	Pro Arm							
	Prospektive Beobachtung (prä-post-Design)							

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Soupal et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >2 J. nach Diagnose HbA1c 7,0-10,0 <u>Exklusion</u>: rtCGM Nutzung 3 Monate vor Beginn N=94 		6 (6%)	<ul style="list-style-type: none"> rtCTM+MDI (21) rtCGM+CSII (25) 	<ul style="list-style-type: none"> SMBG+MDI (20) SMBG+CSII (22) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline TIR vs. Baseline TBR vs. Baseline 	Nutzung von rtCGM resultiert in <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung TIR Anstieg (auch in SMBG+CSII) TBR Senkung 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Randomisierung (-) Open label (-) Unterschiedliche Pumpen und rtCGM Geräte (-) Selbstberichtete INS Dosen (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> rtCGM+MDI (n=22) rtCGM+CSII (n=26) über 3 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> SMBG+MDI (n=21) SMBG+CSII (n=25) über 3 Jahre 						

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Spanakis et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >18 J. Hospitalisierung aus nicht-DM-Indikation für >72 h Basal-Bolus-INS-Therapie <u>Exklusion</u>: akute Erkrankung, mögliche ICU, klinisch relevante Leber- und Nierenerkrankung, Kortikosteroidbehandlung N=173 (davon nur 17 DM1) 		11 (6%)	<ul style="list-style-type: none"> CGM (n=83; 10 DM1) 	<ul style="list-style-type: none"> BZ Messung 4x/Tag (n=79; 7 DM1) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR Inzidenz rezidivierender HypoG 	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Unterschiede bei TIR und TBR Niedrigere Häufigkeit rezidivierender HypoG bei CGM 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr niedrige DM1 Zahl (-) Sehr unterschiedliche Komedikation (-) Industrie-Sponsor (-)
	RCT	Pro Arm						
	CGM; INS Dosis auf Tagesprofil-Basis (n=88)	BZ Messung 4x/Tag; INS Dosis ex tempore (n=85)						4

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Speight et al (2019)	insgesamt		20 (21%)	• rtCGM (n=40 nach 6 Mo.)	• SMBG (n=40 nach 6 Mo.)	• Zufriedenheit mit Methode der Glykämiekontrolle vs. Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. bessere Einschätzung der HypoG-Kontrolle mit beiden Messmethoden • Positive Effekte werden über 2 J. beibehalten • SMBG ist rtCGM nicht unterlegen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nur Teilergebnis „Monitoring“ analysiert • Änderung des INS-Therapiemodus während der Studie (-) • Hohe Ausfallrate (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
RCT (open label, 2x2 Design)	Pro Arm							
	rtCGM (+MDI oder CSII) über 6 Mo.; Follow-up für 18 Mo. (n=48)	SMBG (+MDI oder CSII) über 6 Mo.; Follow-up für 18 Mo. (n=48)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Tyndall et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., DM-Dauer >10 J. MDI oder CSII Therapie Beobachtungszeit 2 J. N=1418 		n.a.	• FGM (n=900)	• SMBG (n=518)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline HypoG Lebensqualität 	FGM bewirkt <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung (1,3% bei Patienten Ausgangswert >9% und 0,5% bei Startwert 7,5-9,0) Anstieg des Anteils von Fällen, die HbA1c <6,5% erreichen Anstieg der Inzidenz symptomatischer HypoG Anstieg der Angst und Depression 	<ul style="list-style-type: none"> Potenzielle Ergebnisverzerrung durch missing data (-)
	Pro Arm							
	FGM (n=900)	SMBG (n=518)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Van Beers et al (2016)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., gestörte HypoG Wahrnehmung SMBG; MDI oder CSII Therapie N=52 		5 (10%)	<ul style="list-style-type: none"> CGM -> SMBG (n=26 in ITT Analyse) 	<ul style="list-style-type: none"> SMBG -> CGM (n=26 in ITT Analyse) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR Inzidenz schwerer HypoG 	CGM Nutzung <ul style="list-style-type: none"> Erhöht TIR um 9,6% (CI 8,0-11,2) Reduziert TBR um 4,7% (CI 3,4-5,9) Reduziert TAR um 5,0% (CI 3,1-6,9) Senkt Inzidenz schwerer HypoG (14 vs. 33 Fälle) 	<ul style="list-style-type: none"> ITT Analyse (+) Präzision älterer CGM Geräte (-) Underpower (-)
	RCT (open label, cross-over)	Pro Arm						
	CGM für 16 Wo -> Washout für 12 Wo. -> SMBG für 16 Wo (n=26) Verborgene CGM Messung während der SMBG Phase	SMBG für 16 Wo -> Washout für 12 Wo. -> CGM für 16 Wo (n=26) Verborgene CGM Messung während der SMBG Phase						1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt							
Visser et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >6 Mo. nach Diagnose HbA1c <10,0 %; MDI oder CSII Therapie N=254 		8 (3%)	• rtCGM (n=124)	• isCGM (n=122)	<ul style="list-style-type: none"> TIR HbA1c TBR HypoG-Angst 	<ul style="list-style-type: none"> rtCGM ist assoziiert mit TIR Erhöhung um 6,8% (CI 4,4-9,3) HbA1c Senkung um 0,3% TBR Senkung um 0,37% Reduzierter HypoG Angst Seltenerer schwerer HypoG (3 vs. 13 Fälle) 	<ul style="list-style-type: none"> Selection Bias (Erfahrung mit isCGM, hoher Sozialstatus) (-)
RCT (open label)	Pro Arm							1 b
	rtCGM über 6 Mo. (n=127)	isCGM über 6 Mo. (n=127)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt							
Visser et al (2023)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >6 Mo. nach Diagnose HbA1c <10,0 %; MDI oder CSII Therapie isCGM Nutzer für min. 6 Mo. N=242 		13 (5 %)	• rtCGM (n=117)	• Umstellung von isCGM auf rtCGM (n=112)	<ul style="list-style-type: none"> TIR HbA1c HypoG Inzidenz GypoG Angst 	Umstellung auf rtCGM ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> TIR Anstieg um 11,7% (CI 9,4-14) HbA1c Senkung um 0,54% (CI -0,64/-0,44) Senkung der HypoG-Angstscore (jedoch schwächer als bei rtCGM) Senkung der HypoG Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> Änderung der INS-Formulierung bei 25 Fällen während der Studie (-) Selection Bias (-)
RCT (open label)	Pro Arm							
	rtCGM mit Warnung über 24 Mo. (n=123)	isCGM ohne Warnung; Umstellung auf rtCGM nach 6 Mo. und Follow-up für 18 Mo. (n=119)						1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Waldenmeier et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., MDI Therapie HbA1c <9,0%, erhöhtes HypoG Risiko Exklusion: Pumpentherapie, CGM in den letzten 3 Monaten N=141 		6 (4%)	<ul style="list-style-type: none"> Logbuch-Einträge für 7 Tage vor und nach rtCGM (n=70) 	<ul style="list-style-type: none"> Logbuch-Einträge für 7 Tage vor und nach SMBG (n=65) 	<ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit und Art der Therapie-Anpassung 	rtCGM ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> Keinen sign. Veränderungen der INS Dosierung und KH Totalaufnahme Häufigerer KH Rescue-Aufnahme Höherer BZ Schwelle für die Initiierung von KH Rescue-Aufnahme rtCGM führt zu aktiver HypoG Vorbeugung	<ul style="list-style-type: none"> Selection bias(-) Selbstberichtete Information (-) Ungenauere Zeitangaben (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	RCT (open label)	Pro Arm						
	<ul style="list-style-type: none"> rtCGM über 22 Wo. (n=75) 	<ul style="list-style-type: none"> SMBG über 22 Wo. (n=66) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Yoo et al (2022) RCT (open label)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-70 J., MDI Therapie HbA1c 7,0-11,0% N=47 		2 (4 %)	<ul style="list-style-type: none"> CGM mit Start-schulung (n=23) 	<ul style="list-style-type: none"> CGM mit verzögerter Schulung (n=22) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR HbA1c GMI 	Schulung führt (unabhängig vom Zeitpunkt) zu <ul style="list-style-type: none"> TIR Anstieg um 15,3% (CI 7,9-22,8) bzw. 8,9% (CI 2,2-15,6) HbA1c Senkung um 0,5% (CI 0,1-1,0) GMI Senkung um 0,9% (CI -1,4/-0,4) 	<ul style="list-style-type: none"> Monozentrisch, selection bias (-) Kleine Stichproben (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							

Meta-Analysen & Systematic Reviews

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Pala et al (2019)	40 RCTs mit Dauer >12 Wo.	<p>Outcomes-Vergleich zwischen CSII und MDI</p> <ul style="list-style-type: none"> • CSII ist mit geringer, jedoch signifikanter HbA1c Senkung (unabhängig von der verwendeten INS Formulierung) assoziiert • Der Effekt von CSII ist sign. geringer bei schnellwirkenden INS Präparaten (Lispro und Aspart) verwendet werden (im Vergleich zu Normal-INS) • Im Vergleich zu Basal-Bolis- MDI, CSII reduziert HbA1c unabhängig von der Kontrollformulierung (NPH oder lang-wirkende Analoga) • CSII verringert nicht das Risiko für schwere HypoG • CSII erhöht das DKA Risiko im Vergleich zu konventioneller, aber nicht Basal-Bolus-, MDI Therapie • Bei Anwendung schnell-wirkender INS Analoga in INS-unerfahrenen Patienten zeigt CSII keine Differenzen im Vergleich zu Basal-Bolus-MDI 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 12/PY 1/N 3/ (+) • Starke Heterogenität (-) • Publication-Bias (Überschätzung von CSII) nicht ausgeschlossen (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Pease et al (2020_a)	52 RCTs mit Dauer >6 Wo.	<p>Outcomes-Vergleich (HbA1c, HypoG, Lebensqualität) zwischen DM1 Therapiemodalitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • INS-Pumpen mit SAP bzw. Hybrid-closed-loop-Pumpen führen im Vergleich zu MDI mit FGM zu HbA1c Senkung um 0,96% (CI 0,04-1,89) • INS-Pumpen mit SAP bzw. Hybrid-closed-loop-Pumpen führen im Vergleich zu MDI mit SMBG zu HbA1c Senkung um 0,87% (CI 0,12-1,63) • Integrierte Pumpensysteme zeigen die beste Leistung bez. HbA1c Reduktion • Obwohl direkte Vergleiche bez. schwerer HypoG und Lebensqualität keine eindeutige Effekte zeigen, ergibt die simultane Analyse mehrerer Outcomes deutliche Vorteile von CGM und integrierten Pumpensystemen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 15/PY 0/N 1/ (+) • Netzwerk-Meta-Analyse (+) • GRADE-Bewertung einzelner Studien (+) • Bias-Gesamtrisiko moderat bis hoch (-) • Hohe Heterogenität (-) • Sehr niedrige Evidenzsicherheit (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Pease et al (2020_b)	14 RCTs	<p>Outcome-Vergleich (TIR, TBR, TAR) zwischen DM1 Therapiemodalitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Closed-loop-Systeme zeigen bessere TIR Leistung als alle anderen Modalitäten (MDI bzw. CSII mit SMBG/FGM/CGM) • Keine Modalität zeigt Vorteile bei TAR bzw. TBR; Closed-loop-Systeme zeigen bessere, jedoch nicht signifikante Leistungssteigerung • 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 15/PY 0/N 1/ (+) • Netzwerk-Meta-Analyse (+) • GRADE-Bewertung einzelner Studien (+) • Moderates Bias-Risiko (selective reporting, performance) (-) • Hohe Heterogenität (-) • Sehr niedrige Evidenzsicherheit (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • 	

Klinische Studien

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Adams et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 14-40 J., >1 J. nach Diagnose INS Tagesdosis >0,4 U/kg <u>Exklusion</u>: schwere HypoG in letzten 3 Mo. N=29 (15 Jugendliche, 14 Erwachsene) 		0	<ul style="list-style-type: none"> MiniMed 670 HCL mit/ohne Telekommunikation über 5 Tage/4 Nächte 		<ul style="list-style-type: none"> Distress durch Umgang mit HCL HypoG Angst Persönliche Einstellung zu DM Management-Technologie 	<ul style="list-style-type: none"> Positive Veränderung bez. Distress und Technologie Keine Veränderung bei HypoG Angst 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahl (-) Subjektive Bewertung über VAS (-) Prä-post-Design führt zu zweimaliger Testexposition innerhalb kurzer Zeit (-)
Prospektive Beobachtung (prä-post-Design)	Pro Arm							4

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Alderisio et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., CSII oder MDI (>4/Tag) für mind. 6 Jahre N=180 		0	• CSII (n=90)	• MDI (n=90)	Jährliche Profile von <ul style="list-style-type: none"> BMI HbA1c INS Dosis 	<ul style="list-style-type: none"> BMI Anstieg ist linear und zeigt keine therapieabhängige Differenz HbA1c sinkt im 1. Jahr nach CSII und bleibt niedriger für den Rest der Zeit HbA1c bei MDI bleibt unverändert INS Dosis sinkt um 20% bei CSII und steigt um 20% bei MDI Jährlicher BMI Anstieg korreliert positiv mit INS Dosis und Baseline HbA1c und negativ mit HbA1c Veränderung und Alter CSII verbessert Glykämekontrolle ohne Einfluß auf BMI	<ul style="list-style-type: none"> Kovariablen-Justierung (+) Keine Daten über HypoG-Inzidenz, Ernährung und körperliche Aktivität (-) Teilnehmer z.T. mit SAP (-)
	Retrospektive Beobachtung	Pro Arm						
	CSII (n=90) Follow-up über 6-10 Jahre	MDI (n=90) Follow-up über 6-10 Jahre						2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Bally et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., HbA1c <7,5% Erfahrung mit Pumpentherapie mind. 6 Mo. <u>Exklusion</u>: gestörte HypoG Wahrnehmung N=29 		1 (3 %)	<ul style="list-style-type: none"> HCL (n=29 in ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> CSII (n=29 in ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR 	HCL <ul style="list-style-type: none"> Erhöht TIR um 10,5% (76,2 vs. 65,6) Verkürzt TBR um 2,1% (1,3 vs.3,4) Verringert BZ Variabilität um 5% 	<ul style="list-style-type: none"> ITT Analyse (+) Kurze Beobachtungsdauer (-) Nutzung unterschiedlicher Sensoren in der Kontrollphase (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> HCL für 4 Wochen Washout 2-4 Wo. Wechsel zu CSII mit verblindetem CGM für 4 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> CSII mit verblindetem CGM für 4 Wo. Washout 2-4 Wo. Wechsel zu HCL für 4 Wochen 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Bally et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >10 J. nach Diagnose HCL Nutzung >1 Jahr HCL Funktionsbeobachtung über 4 Wo. N=61 		0	<ul style="list-style-type: none"> HCL bei suboptimaler Glykämie 	<ul style="list-style-type: none"> HCL bei stabiler Glykämie 	<ul style="list-style-type: none"> Kontroller-Aufwand (HCL INS-Menge vs. übliche Basaldosis) Bolus-Aufwand (Bolus-Menge vs. Gesamttagesdosis) TIR 	<ul style="list-style-type: none"> HCL bei suboptimaler Glykämie ist assoziiert mit niedrigerem Bolus- und höherem Kontroller-Aufwand TIR korreliert positiv mit Bolus-aufwand und -frequenz <p>Optimale Glykämiekontrolle mit HCL basiert auf höhere Bolus-Häufigkeit, ohne HypoG zu verursachen</p>	<ul style="list-style-type: none"> Keine Differenzierung zwischen prandialem und mahlzeit-unabhängigem Bolus (-) Keine Daten zu Kohlenhydrataufnahme und körperlicher Aktivität (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Retrospektive Beobachtung	Pro Arm						
	Suboptimale Glykämiekontrolle (HbA1c 7,5-10,0%) N=32	Optimale Glykämiekontrolle (HbA1c <7,5%) N=29						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Beck et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >25 J., >1 J. nach Diagnose MDI Therapie für > 1J. CGM Nutzung für min. 21 Tage HbA1c 7,5-10,0%, INS Tagesdosis <100 U N=75 		4 (5 %)	• CSII+CGM (n=36)	• MDI+CGM (n=35)	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR BZ und CoV 	CSII <ul style="list-style-type: none"> Erhöht TIR Reduziert TBR Reduziert TAR Reduziert ~BZ Wert und CoV 	<ul style="list-style-type: none"> Underpower für HbA1c Bestimmung (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> CSII+CGM über 28 Wo. (n=37) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI+CGM über 28 Wo. (n=38) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Beck et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c 5,3-14,9%, MDI oder CSII Keine SGLT2i Ko-Medikation; GLP1 erlaubt N=275 		9 (3 %)	Künstliches Pankreas iLet mit <ul style="list-style-type: none"> Fast-acting Aspart (n=111) Aspart/Lispro (n=102) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI/CSII + CGM (n=53) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR TBR TAR BZ Variabilität vs. Baseline	Fast-acting Aspart bewirkt im Vergleich zu MDI <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung TIR Anstieg TAR Senkung BZ Variabilität Senkung Im Vergleich zu Aspart/Lispro zeigt Fast-acting Aspart <ul style="list-style-type: none"> TIR Erhöhung 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr geringe HypoG Raten an Baseline kaschieren Effekte auf TBR (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> iLet mit Fast-acting Aspart (n=114) iLet mit Aspart o. Lispro (n=107) über 13 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> MDI o. CSII (n=54) über 13 Wochen						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Benhamou et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >2 J. nach Diagnose Pumpentherapie für >6 Mo. HbA1c <10,0%, ungestörte HypoG-Wahrnehmung N=68 		5 (7 %)	• HCL (n=63)	• SAP (n=63)	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR HbA1c BZ CoV 	HCL <ul style="list-style-type: none"> Erhöht TIR um 9,2% (6,4-11,9) Senkt TBR um 2,4% (1,7-3,0) Senkt TAR um 6,8% (3,9-9,7) Senkt BZ CoV um 2,3% (1,5-3,1) Hat keinen sign. Effekt auf HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> ITT Analyse (+) Cross-over-Design (-)
	RCT (open label, cross-over)	Pro Arm <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> HCL über 12 Wo. Washout für 8 Wo. SAP über 12 Wo. (n=33) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> SAP über 12 Wo. Washout für 8 Wo. HCL über 12 Wo. (n=35) </td> </tr> </table>						
<ul style="list-style-type: none"> HCL über 12 Wo. Washout für 8 Wo. SAP über 12 Wo. (n=33) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP über 12 Wo. Washout für 8 Wo. HCL über 12 Wo. (n=35) 							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse		
Studientyp	insgesamt									
Benhamou et al (2022_a)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >2 J. nach Diagnose TBR >5%, Insulinpumpe in manuellem (open loop) über 17 Tage und HCL-Betrieb über 37 Tage N=45 		0	<ul style="list-style-type: none"> HCL Modus (n=45) 	<ul style="list-style-type: none"> Open-loop-Modus (n=45) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR GRI 	HCL Modus führt zu <ul style="list-style-type: none"> TBR Senkung um 4,7% (4,1-5,3) TIR Anstieg um 5,1% (2,9-7,0) GRI Senkung um 13,2% (10,4-16,0) 	<ul style="list-style-type: none"> Sampling Bias (-) Kleine Fallzahl (-) 		
	Post-hoc-Analyse von RCTs (open label, cross-over)								Pro Arm	
	<ul style="list-style-type: none"> HCL Betrieb (n=45) 	<ul style="list-style-type: none"> Open-loop-Betrieb (n=45) 								

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Benhamou et al (2022_b)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J. Sehr instabile Glykämie Indiziert für Inselzell-Transplantation N=7 			<ul style="list-style-type: none"> HCL (n=7) 	<ul style="list-style-type: none"> PLGS/HCL Baseline (n=7) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR vs. Baseline TBR TAR BZ CoV HbA1c 	HCL <ul style="list-style-type: none"> erhöht TIR im Vergleich zu PLGS-Baseline um 30,8% (7h 23 min) zeigt keinen Effekt auf TBR reduziert TAR reduziert BZ CoV reduziert HbA1c Dia Effekte persistieren über 6 Mo.	<ul style="list-style-type: none"> Sampling Bias (-) Sehr kleine Fallzahl (-) Keine Kontrollgruppe (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> HCL für 24 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> PLGS -> HCL oder vice versa für je 28 Tage ohne Washout (Baseline) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Benhamou et al (2023)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J. HCL Nutzung für min. 14 Tage N=3706 		54 (1,45%)	• HCL (n=3652)	• keine	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR BZ CoV GMI 	<ul style="list-style-type: none"> TIR 72,1% TBR 0,9% TAR 21,1% BZ CoV 31,2% GMI 7% 	<ul style="list-style-type: none"> ITT Analyse (+) Keine Kontrollgruppe (-) Unvollständige klinische Daten (-) Keine systematische SAE Aufzeichnung (-) 	
	Retrospektive Beobachtung	Pro Arm							
		•							•

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Bergental et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 Alter 14-29 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c 7,0-11,0 % N=113 		1 (1 %)	<ul style="list-style-type: none"> Advanced HCL (n=112) 	<ul style="list-style-type: none"> HCL 670G (n=112) 	<ul style="list-style-type: none"> TBR über 24 h TAR tagsüber TIR BZ Mittelwert HbA1c vs. Baseline 	Nutzung von Advanced HCL ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> Längerer TIR Kürzerer TBR Kürzerer TAR Niedrigerem BZ Niedrigerem HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> Vorwiegend Jugendliche (65% unter 20 J.) Relativ kurze Beobachtung (-) 	
	RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> Advanced HCL über 12 Wo → HCL 670G über 12 Wo. (n=56) 							<ul style="list-style-type: none"> HCL 670G über 12 Wo. → Advanced HCL über 12 Wo. (n=57)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Bode et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 Jahr nach Diagnose CSII-Therapie für mehr als 6 Mo.; Auto-Modus für mind. 90 Tage HbA1c 6,0-8,0% N=42 			<ul style="list-style-type: none"> Ultra-Rapid-Lispro (n=42) 	<ul style="list-style-type: none"> Lispro (n=42) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR 	Ultra-Rapid-Lispro bewirkt <ul style="list-style-type: none"> Vergleichbare TIR Niedrigere TBR Höhere TAR 	<ul style="list-style-type: none"> Sampling Bias (Population mit gut kontrollierter Glykämie) (-) 	
	RCT (doppelblind, cross-over)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> Ultra-Rapid Lispro über 4 Wo. ->Lispro über 4 Wo. (n=21) 							<ul style="list-style-type: none"> Lispro über 4 Wo. -> Ultra-Rapid Lispro über 4 Wo. (n=21)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Breton et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >17-65 J., HbA1c 7,2±0,1; INS Tagesdosis 46±23 U CSII oder MDI N=24 			<ul style="list-style-type: none"> CGM+Decision Support System (n=24) 	<ul style="list-style-type: none"> CGM + Standardtherapie (n=24) 	<ul style="list-style-type: none"> BZ CoV TBR TAR 	<ul style="list-style-type: none"> Nutzung von Decision Support System Reduziert TBR Reduziert TAR (nicht sign.) Senkt BZ CoV 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Stichprobe (-) Protokolländerung (Analyse-dauer auf 2 Wo. verkürzt) (-) Sampling bias (sehr gute Glykämiekontrolle) (-) 	
	RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> CGM+Decision Support System (automatische INS-Titrierung/Bolusberechnung/Kohlenhydrat-Berechnung) über 4 Wochen Testmahlzeit Test körperliche Aktivität (n=24) 							<ul style="list-style-type: none"> CGM+Standardtherapie über 4 Wo. Testmahlzeit Test körperliche Aktivität (n=24)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Burckhardt et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 12-55 J., gestörte HypoG Wahrnehmung N=20 		3 (15 %)	<ul style="list-style-type: none"> HCL (n=17) 	<ul style="list-style-type: none"> Standardpumpe ± CGM (n=17) 	<ul style="list-style-type: none"> Adrenalin-Reaktion auf HypoG Adrenerge und HypoG-Symptomatic TBR 	<ul style="list-style-type: none"> HCL führt zu Vergleichbaren hormonellen Reaktionen Stärkere Ausprägung von HypoG und adrenergen Symptomen Verbesserte HypoG Wahrnehmung Reduzierte TBR 	<ul style="list-style-type: none"> HypoG Wahrnehmung subjektiv berichtet (-) Kleine Stichproben (-) Kurze Interventionsdauer (-) 	
	RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> HCL MiniMed 670G 3x hyperinsulinämische-hypoglykämische Klammer (zu Beginn und nach jeweiliger Interventionsphase) 							<ul style="list-style-type: none"> Standard Pumpe ± CGM 3x hyperinsulinämische-hypoglykämische Klammer (zu Beginn und nach jeweiliger Interventionsphase)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse					
Studientyp	insgesamt												
Choudhary et al (2022) RCT (open label)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >2 J. nach Diagnose HbA1c >8,0 %, MDI + isCGM oder rtCGM Nutzung über mehr als 3 Mo. N=82 		8 (9%)	<ul style="list-style-type: none"> HCL (n=38; 41 in ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI+isCGM (n=36; 41 in ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c vs. Baseline TIR TAR TBR 	HCL <ul style="list-style-type: none"> senkt HbA1c um 1,54% (vs 0,2%) ist assoziiert mit längerer TIR (70,6 vs 43,6%) verkürzt TAR (26,7 vs. 53,8%) zeigt keine Differenz bez. TBR (2,6 vs. 2,6%) reduziert HypoG Angst (-10,2 vs -2,7 erhöht Zufriedenheitsrate (13,7 vs. 3,7) 	<ul style="list-style-type: none"> ITT Analyse (+) Interventionsgruppe mit schlechteren Ausgangswerten bei TIR und TAR (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>					
	Pro Arm												
	<ul style="list-style-type: none"> HCL über 6 Mo (n=41) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI + isCGM über 6 Mo. (n=41) 											

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Christiansen et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >20 J. nach Diagnose HbA1c <8,0%, INS Tagesdosis 0,53 U/kg Pumpentherapie mit schnell wirkendem Analog für min. 6 Mo. <u>Exklusion</u>: Anamnese mit schwerer HypoG oder DKA N=20 			<ul style="list-style-type: none"> Investigative HCL (Lilly) mit CGM und Android-Kontroller (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> keine 	<ul style="list-style-type: none"> TIR 	TIR beträgt <ul style="list-style-type: none"> 81% gesamt 85% ohne Provokation 97% nachts 74% postprandial 65 bzw. 57% nach Bolus-Provokationen 	<ul style="list-style-type: none"> Industrie-Sponsor (-) Zwei separate Studien (-) Keine Kontrollgruppe (-) Kleine Fallzahl (-)
	Prospektive Beobachtung	Pro Arm <ul style="list-style-type: none"> Run-in mit verdecktem CGM für 10 Tage Prandiale Bolus-Provokation Verzögerte Bolus-Provokation Nicht geplante körperliche Aktivität (innerhalb von 48 h) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Cordero et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 14-75 J., >2 J. nach Diagnose HbA1c <10,0%, Pumpentherapie für >6 Mo. HCL MedTronic 670G über 3 Mo. N=124 (davon 94 Erwachsene) 		0	<ul style="list-style-type: none"> CGM Erfahrung (n=78) 	<ul style="list-style-type: none"> Ohne CGM Erfahrung (n=46) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR TBR TAR vs. Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> HCL Nutzung verbessert HbA1c und TIR gleichermaßen Vorausgehende Erfahrung mit CGM bringt keine sign. Vorteile 	<ul style="list-style-type: none"> Kurzbericht (-) Industrie-Sponsor (-)
Retrospektive Beobachtung	Pro Arm							2 b
	<ul style="list-style-type: none"> CGM Erfahrung (n=78) 	<ul style="list-style-type: none"> Keine CGM Erfahrung (n=46) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Deshpande et al (2020)	insgesamt			• HCL (n=10)	• SAP/PLGS (n=10)	<ul style="list-style-type: none"> • Postprandiale BZ AUC • TIR • TBR • TAR • BZ CoV 	<ul style="list-style-type: none"> • Postprandiale Glykämie ist bei SAP/PLGS sign. stärker (Reis > Pasta) • HCL reduziert stark die postprandialen Glykämie-Veränderungen • HCL reduziert TBR 	<ul style="list-style-type: none"> • Kleine Fallzahl mit stabiler Glykämiekontrolle (-) • Testmahlzeiten unter häuslichen Bedingungen (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> • HCL für 2 Wo. • →Cross-over für 2 Wo. • Testmahlzeit Reis bzw. Pasta 	<ul style="list-style-type: none"> • SAP/PLGS für 2 Wo. • →Cross-over für 2 Wo. • Testmahlzeit Reis bzw. Pasta 						
RCT (open label, cross-over)								1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Garg et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 14-75 J., >2 J. nach Diagnose HbA1c <10,0%, Pumpentherapie für >6 Mo. HCL MedTronic 670G über 3 Mo. <u>Exklusion</u>: >2 Episoden schwerer HypoG N=124 (davon 94 Erwachsene) 		0	<ul style="list-style-type: none"> HCL über 3 Mo. in automatischem Modus (n=124) 	<ul style="list-style-type: none"> HCL über 2 Wo. Run-in-Periode als Baseline (n=124) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR 	HCL Nutzung führt zu <ul style="list-style-type: none"> Sign. HbA1c Senkung Sign. TIR Anstieg in beiden Altersgruppen 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Kontrollgruppe (-) Kurze Beobachtungszeit (-) Industrie-Sponsor (-) 	
	Prospektive Beobachtung	Pro Arm							
		•							•

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Gawrecki et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-45 J., >5 J. nach Diagnose >1 J. Pumpentherapie mit Bolus-Kalkulator Erfahrung mit CGM, HbA1c <9,0% N=12 			<ul style="list-style-type: none"> HCL mit Android-APS über 3 Wo. Run-in und 12 Wo. Beobachtung (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> keine 	<ul style="list-style-type: none"> Sicherheit (gemessen an HypoG Inzidenz) Glykämie TIR TBR TAR HbA1c vs. Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Keine HypoG Fälle BZ Senkung TIR Anstieg um 11,3% HbA1c Senkung um 0,5% TBR unverändert 	<ul style="list-style-type: none"> Sampling Bias (-) Kleine Fallzahl (-) Keine Kontrolle (-) <p style="text-align: center;">2 c</p>
	Prospektive Beobachtung	Pro Arm						
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Gingras et al (2016)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose Pumpentherapie für >3 Mo. KH-Schätzung für Prandialbolus Exklusion: HbA1c >10,0%, Medikamente mit Einfluß auf Darmmotilität N=12 		2 (17 %)	<ul style="list-style-type: none"> HCL (mono-/bihormonal) mit PC-gesteuerter bzw. manueller Boluskalkulation (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP mit manueller Boluskalkulation (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Durchschnittlicher BZ Spiegel während der Testzeit von 15 h TIR TBR TAR 	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Differenzen zu allen Endpunkten HCL mit manueller, aber nicht automatischer, Boluskalkulation zeigt Tendenz zu erhöhter TBR 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr kleine Fallzahl (-) Nichtstandardisierte (zu aggressive) Algorithmen postprandialer Boluskalkulation (-) Strategie nicht universell einsetzbar (-) Präsenz eines Prüfarztes während der Intervention (-) 	
	RCT (open label, cross-over)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> HCL mono- bzw. bihormonal mit <ul style="list-style-type: none"> computer-generierter Bolussteuerung auf Basis von KH Schätzung semiquantitativer Boluskalkulation durch den Nutzer über 15 h (n=12) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> SAP mit semiquantitativer Boluskalkulation durch den Nutzer über 15 h (n=12) </td> </tr> </table>							HCL mono- bzw. bihormonal mit <ul style="list-style-type: none"> computer-generierter Bolussteuerung auf Basis von KH Schätzung semiquantitativer Boluskalkulation durch den Nutzer über 15 h (n=12)
HCL mono- bzw. bihormonal mit <ul style="list-style-type: none"> computer-generierter Bolussteuerung auf Basis von KH Schätzung semiquantitativer Boluskalkulation durch den Nutzer über 15 h (n=12)	<ul style="list-style-type: none"> SAP mit semiquantitativer Boluskalkulation durch den Nutzer über 15 h (n=12) 								

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Heller et al (2017) Cluster-randomisierte Studie mit Kosten-Nutzen-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose Bereitschaft zu intensiver INS Therapie mit SMBG, KH Schätzung und selbständiger Dosisanpassung <u>Exklusion</u>: Pumpentherapie während der letzten 3 Jahre, zwingende Indikation zu Pumpentherapie N=267 		19 (7 %)	<ul style="list-style-type: none"> Pumpe (n=128) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI (n=120) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c bei Patienten mit Baseline >7,5% Anteil der Fälle mit HbA1c <7,5% Kosten-Nutzen-Schätzung 	Pumpentherapie führt zu <ul style="list-style-type: none"> Nicht-sign. Senkung von HbA1c (-0,24 %; CI -0,53 bis 0,05) Mit MDI vergleichbarem Anteil der Erreichung des Zielwerts von HbA1c <7,5% ICER per QALY von 46500 £, was die von NICE zulässige Grenze von 20-30000 £ überschreitet Insulinpumpen bringen keine eindeutige Vorteile bei der Glykämiekontrolle und sind kostenintensiv	<ul style="list-style-type: none"> ITT Analyse nur für Baseline (-) Protokollabweichung (Datensammlung per Telefon) (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Hood et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 Alter 14-29 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c 7,0-11,0 % N=113 		1 (1 %)	<ul style="list-style-type: none"> Advanced HCL (n=111) 	<ul style="list-style-type: none"> HCL 670G (n=112) 	<ul style="list-style-type: none"> TAR TBR <54 mg/dL Diabetes Distress Zufriedenheit mit Glukosemonitoring HypoG Sicherheit 	Advanced HCL zeigt <ul style="list-style-type: none"> Verringerte TAR Höhere Zufriedenheit mit Glukosemonitoring Längere Nutzung in Automatik-Modus 	<ul style="list-style-type: none"> Industrie-Sponsor (-) Jugendliche Population (-) Subjektive Datenerhebung mit Fragebogen (-) Baseline-Werte für HypoG Sicherheit bereits sehr hoch (-)
Post hoc Analyse von RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Advanced HCL Medtronic für 12 Wo. → HCL 670G für 12 Wo. 	<ul style="list-style-type: none"> HCL 670G für 12 Wo. →Advanced HCL Medtronic für 12 Wo. 						

2 c

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Jacobsen et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >10 J. nach Diagnose Wechsel von SAP zu HCL MiniMed 670G N=62 		7 (11 %)	<ul style="list-style-type: none"> HCL (n=55) 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR TBR TAR vs Baseline 	Nutzung von HCL bewirkt <ul style="list-style-type: none"> TIR Anstieg TAR Reduzierung TBR <54 mg/dL Reduzierung 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Kontrollgruppe (-) Missing data (Pandemie) (-)
	Retrospektive Beobachtung	Pro Arm <ul style="list-style-type: none"> HCL über 12 Monate 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Jayawardene et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., HbA1c < 9,0% HCL der 4. Generation Stabile Pumpentherapie für >6 Mo. Erfahrung mit CGM <u>Exklusion</u>: Nephropathie, INS Tagesdosis >150 U N=12 		0	<ul style="list-style-type: none"> Körperliche Belastung (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline vor Belastung 	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von BZ Werten <70 mg/dL für mehr als 15 Min. innerhalb von 2 h nach Belastung BZ Anstieg über 250 mg/dL nach Belastung Ketone 	<ul style="list-style-type: none"> BZ, Laktat, Katecholamine und Kortisol nach hochintensiver Belastung sind sign. höher Keine Fälle von Hypo- und Hyperglykämie Ketonanstieg sign. höher nach hochintensiver Belastung 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr kleine Fallzahl (-) Sampling Bias (-) Protokolländerungen während der Studie (-) Kurze Beobachtungszeit (-)
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Hochintensive körperliche Aktivität Moderat-intensive körperliche Aktivität 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline unmittelbar vor Beginn der Belastung 						<p style="text-align: center;">2 b</p>

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Jendle et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 Pumpentherapie: Ausgangsdaten aus Garg et al (2017) Kosten für Komplikationstherapie aus schwedischen Quellen 			• HCL	• CSII	• ICER pro QALY	<ul style="list-style-type: none"> Bei stabil-kontrolliertem DM1 ermöglicht HCL QALI Gewinn von 1,9 bei ICER von 14500 € Bei instabilem DM1 beträgt QALI bei HCL Nutzung 2,25 bei ICER von 1400 € pro QALI Unter schwedischen Verhältnissen (Selbstbeteiligung-Obergrenze von 26500 €/QALI stellt HCL eine kosteneffiziente Therapieoption dar 	<ul style="list-style-type: none"> Ergebnisse nicht generalisierbar (-) <p style="text-align: center;">2 b</p> <p>(OXFORD Klassifikation für Wirtschaftsstudien)</p>	
	Kosten-Nutzen-Modellstudie	Pro Arm							
		• HCL MiniMed 670G							• CSII

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Kovatchev et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 34-51, >15 J. nach Diagnose HbA1c ~7,2%, INS Tagesdosis ~0,53 U/kg N=14 		1 (7 %)	<ul style="list-style-type: none"> Closed-loop mit Android Diabetes Assistant für 24h täglich über 6 Mo. 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> TBR TIR TAR HbA1c vs. Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Kontinuierliche Nutzung von HCL führt zu sign. Verbesserung von TIR, TBR und TAR Kein sign. Effekt auf HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Kontrollgruppe (-) Kleine Fallzahl (-) Teilnehmer mit Erfahrung in HCL Nutzung Ergebnisse nicht generalisierbar (-) 	
	Prospektive Beobachtung	Pro Arm							
		•							•

2 c

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt							
Kruger et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-79 J., HbA1c 5,5-13,1% Keine Einschränkung wegen HypoG/DKA Anamnese N=161 		0	<ul style="list-style-type: none"> HCL (n=107) 	<ul style="list-style-type: none"> Regelversorgung (n=54) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR BZ Mittelwert TAR TBR vs. Baseline 	HCL bewirkt <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung um 0,5% (CI -0,3/-0,6) TIR Anstieg um 11% (2,6 h/Tag) TAR Senkung BZ Senkung um 16 mg/dL Keine Veränderung bei TBR 	<ul style="list-style-type: none"> Niedrige TBR Baseline (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
RCT (open label)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> HCL mit Aspart o. Lispro über 13 Wo. (n=107) 	<ul style="list-style-type: none"> Regelversorgung mit offenem rtCGM (MDI, CSII ohne Automatik, LGS, aber auch HCL) über 13 Wo. (n=54) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Kubilay et al (2023)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 64-75 J., >30 J. nach Diagnose Teilnahme an cross-over RCT mit Wechsel von SAP zu HCL für 4 Monate N=21 			<ul style="list-style-type: none"> Interview nach Abschluss der HCL Testphase (n=21) 	<ul style="list-style-type: none"> keine 	<ul style="list-style-type: none"> Erfüllung von Systemerwartungen Lebensqualität Glykämiekontrolle HypoG Angst HCL Funktionalität 	HCL ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> Schlafverbesserung Reduzierte psychische Belastung durch verbesserte Glykämiekontrolle Störende nächtliche Warnungen Hohe Anschaffungskosten 	<ul style="list-style-type: none"> Nur qualitative Auswertung (-) Keine Kontrolle (-) Sampling bias (Personen mit hochgradiger Selbständigkeit) Ergebnisse nicht generalisierbar (-)
	Post hoc Analyse von Altersgruppe aus RCT (open label, cross-over)	Pro Arm						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Lee et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., HbA1c < 9,0% HCL der 4. Generation Stabile Pumpentherapie für >6 Mo. Erfahrung mit CGM <u>Exklusion</u>: Nephropathie, INS Tagesdosis >150 U N=12 		0	<ul style="list-style-type: none"> Körperliche Belastung (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline vor Belastung 	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von BZ Werten <70 mg/dL für mehr als 15 Min. innerhalb von 2 h nach Belastung BZ Anstieg über 250 mg/dL nach Belastung Ketone 	<ul style="list-style-type: none"> BZ, Laktat, Katecholamine und Kortisol nach hochintensiver Belastung sind sign. höher Keine Fälle von Hypo- und Hyperglykämie Ketonanstieg sign. höher nach hochintensiver Belastung 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr kleine Fallzahl (-) Sampling Bias (-) Protokolländerungen während der Studie (-) Kurze Beobachtungszeit (-)
RCT (open label, cross-over)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> Hochintensive körperliche Aktivität Moderat-intensive körperliche Aktivität 							
Identisch mit Jayawardene et al (2017)								2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse						
Studientyp	insgesamt													
Malone et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 25-70 J., >10 J. nach Diagnose DM1 Diagnose vor dem 40. Lebensjahr Gestörte HypoG Wahrnehmung Intensive Therapie durch MDI o. CSII >3 SMBG täglich N=6 			<ul style="list-style-type: none"> HCL in Automatik-Modus (PLGS) über 9 Mo. System Einstellung nach 6 und 9 Mo. 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Glykämiekontrolle vs. Baseline Schlafkontrolle durch automatische Aufzeichnung 	<ul style="list-style-type: none"> HCL Nutzung →reduziert HypoG Inzidenz Basalen INS Bedarf BZ CoV →verbessert HypoG Wahrnehmung Verzögert Schlafbeginn Reduziert Dauer der Wachperioden 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Kontrolle (-) Statistik benutzt <i>d</i>-Effektgröße trotz fehlender Differenzen im gepaarten t-Test (-) Sehr kleine Fallzahl (-) Sampling bias(-) 						
	Pro Arm													
	•	•												

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Matejko et al (2022) RCT (open label)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 26-60 J, >2 J. nach Diagnose HbA1c <10,0%, Therapie mit MDI und SMBG N=41 		4 (10 %)	• HCL (n=20)	• MDI+SMBG (n=17)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c BZ BZ CoV GMI TIR TBR TAR 	HCL bewirkt im Vergleich zu MDI <ul style="list-style-type: none"> BZ Senkung GMI Senkung BZ CoV Senkung TIR Anstieg TBR Reduzierung TAR Reduzierung 	<ul style="list-style-type: none"> Sampling bias (gut kontrollierte Glykämie) (-) TIR Differenz zugunsten von HCL existiert bereits bei Baseline (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> HCL über 3 Mo (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI+SMBG über 3 Mo. (n=21) 						

1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
McAuley et al (2020)	insgesamt		0	• HCL (n=61)	• MDI/CSII (n=59)	<ul style="list-style-type: none"> • TIR • TBR • TAR • HbA1c • BZ CoV • DM-bezogene Lebensqualität 	HCL resultiert in <ul style="list-style-type: none"> • TIR Anstieg um 14,8% (CI 11-18,5) • TBR Senkung • TAR Senkung • HbA1c Senkung um 0,4% (CI -0,2/-0,6) • BZ CoV Senkung • Verbesserung der Lebensqualität 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollgruppe ohne Zugang zu CGM (-) • Hochqualifizierte Betreuung <p style="text-align: center;">1 b</p>
RCT (open label)	Pro Arm							
	• HCL über 26 Wo. (n=61)	• MDI oder CSII ohne CGM über 26 Wo. (n=59)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
McAuley et al (2022)	insgesamt			• HCL (n=30)	• SAP (n=30)	• TIR • TBR • TAR • BZ Spiegel • BZ CoV • HbA1c • HypoG Angst	HCL resultiert in • TIR Anstieg • TBR Reduktion • TAR Reduktion • BZ Reduktion • BZ CoV Senkung • Keine sign. Veränderungen in HbA1c und psychologischen Endpunkten	• Relativ kleine Fallzahl (-) • Sampling bias(-) 1 b
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	• DM1, Alter 65-72 J., 20-47 J. nach Diagnose							
	• INS Tagesdosis 0,40-0,65 U/kg, HbA1c <10,5							
	• Weitgehend selbständiges DM Management							
	• <u>Exklusion</u> : Demenz,							
	• N=30							
	• HCL → SAP über jeweils 4 Mo. (n=15)	• SAP → HCL über jeweils 4 Mo. (n=15)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Morrison et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 37-57 J., >17 J. nach Diagnose HbA1c ~7,0%, HCL Therapie N=16 		0	<ul style="list-style-type: none"> Fast-acting Aspart (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> INS Aspart (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR über 24 h nach Anstrengung 	<ul style="list-style-type: none"> TIR bleibt >80% über 24 h TBR <4% TAR <17% Keine sign. Differenz zwischen INS Formulierungen 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahl (-) Sampling bias (gut kontrollierte Glykämie) (-) Aktive INS-Zeit auf 4 h eingestellt
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Fast-acting Aspart →INS Aspart für jeweils 6 Wo. Körperliche Anstrengung mit moderater und hoher Intensität; KH Gabe 15 Min. vor Beginn (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> INS Aspart → Fast-acting Aspart für jeweils 6 Wo. Körperliche Anstrengung mit moderater und hoher Intensität; KH Gabe 15 Min. vor Beginn (n=16) 						<p style="text-align: center;">1 b</p>

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Myette-Cote et al (2022) RCT (open label, cross-over)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose Pumpentherapie >3 Mo., HbA1c <10,0% AID mit BZ Targeteinstellung 6-9 mmol/L und Prandialbolus-Reguktion um 33% N=16 		3 (19 %)	• 60 min → 120 min (n=13)	• 120 min→60 min (n=13)	• BZ Mittelwert • TIR vs. Baseline	• Keine sign. Differenzen im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Anstrengung	<ul style="list-style-type: none"> Sehr kleine Fallzahl (-) Keine Kontrollgruppe (-) Körperliche Belastung nur morgens getestet (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Körperliche Anstrengung 60 min postprandial → Körperliche Anstrengung 120 min postprandial (n=8)	<ul style="list-style-type: none"> Körperliche Anstrengung 120 min postprandial → Körperliche Anstrengung 60 min postprandial (n=8)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Paldus et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose Pumpentherapie >3 Mo., HbA1c <10,0% <u>Exklusion</u>: schwere HypoG oder DKA in den letzten 3 Mo. N=11 			<ul style="list-style-type: none"> Modifiziertes HCL (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> Standard HCL (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR Zufriedenheit 	<ul style="list-style-type: none"> TIR zeigt keine Differenzen Modifiziertes HCL sendet sign. seltener Warnung Modifiziertes HCL verlässt seltener den closed-loop-Modus Patienten bevorzugten eindeutig das modifizierte System 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahl (-) Sampling bias (gut kontrollierte Glykämie) (-) Ergebnis nicht generalisierbar (-) 	
	RCT (open label, cross-over)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Modifiziertes HCL (Bolus-Erinnerung, iterative Einstellungen) → Standard HCL über jeweils 1 Wo. (n=11) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Standard-HCL → modifiziertes HCL über jeweils 1 Wo. (n=11) </td> </tr> </table>							<ul style="list-style-type: none"> Modifiziertes HCL (Bolus-Erinnerung, iterative Einstellungen) → Standard HCL über jeweils 1 Wo. (n=11)
<ul style="list-style-type: none"> Modifiziertes HCL (Bolus-Erinnerung, iterative Einstellungen) → Standard HCL über jeweils 1 Wo. (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> Standard-HCL → modifiziertes HCL über jeweils 1 Wo. (n=11) 								

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Paldus et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 25-75, >1 J. nach Diagnose HbA1c <10,5%, MDI oder CSII ohne CGM N=10 		0	<ul style="list-style-type: none"> HCL (n=6) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI+SMBG (n=4) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR über 2 h nach Anstrengung TIR über 24 h nach Anstrengung 	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Differenzen nach 2 h HCL zeigt sign. längere TIR über 24 h ohne HypoG Anstieg in beiden Anstrengungsmodellen 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr kleine Fallzahl (-) Kurzbericht (-)
RCT (open label)	Pro Arm							2 c
	<ul style="list-style-type: none"> HCL Körperliche Anstrengung mit moderater und hoher Intensität in Abstand von 7 Tagen (n=6) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI+SMBG Körperliche Anstrengung mit moderater und hoher Intensität in Abstand von 7 Tagen (n=4) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Paldus et al (2022) RCT (open label, cross-over)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 24-60 J., >1 J. nach Diagnose CGM Erfahrung, HbA1c <9,0% HCL N=30 		0	<ul style="list-style-type: none"> Körperliche Anstrengung in 3 Arten 	<ul style="list-style-type: none"> keine 	<ul style="list-style-type: none"> TIR über 14 h nach Anstrengung Noradrenalin, Laktat, Kortisol 	<ul style="list-style-type: none"> TIR im Bereich 81-91% ohne sign. Differenzen im Zusammenhang mit dem Belastungsmodus Hochintensives und Krafttraining sind mit höherem Noradrenalin-, Laktat- und Kortisol-Anstieg assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> Cave: Das Studiendesign entspricht nicht RCT: randomisiert wurde nur die Reihenfolge der Belastung, während die Intervention HCL unverändert bleibt Wegen der langen Zeitabstände zwischen den Belastungen handelt es sich um 3 separate Beobachtungsstudien
	Pro Arm							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Ruan et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., ~22 J. nach Diagnose HbA1c ~7,7%, INS Tagesdosis ~0,57 U/kg <u>Exklusion</u>: gestörte HypoG Wahrnehmung N=60 		0	• HCL (n=60)	• CSII (n=60)	<ul style="list-style-type: none"> HypoG Inzidenz über 4 Wo. Sensor-Reagibilität vor und nach HypoG Episoden 	<ul style="list-style-type: none"> HCL ist assoziiert mit Sign. niedrigerer HypoG Inzidenz (vorwiegend nachts) Schnellerer Sensorreaktion und INS-Abgabedrosselung bei HypoG Schnellerer BZ Erholung mit leichtem Überschuss 120 Min. nach HypoG-Episode 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Daten zu KH Einnahme bei HypoG (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
Post hoc Analyse von RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	• HCL → CSII ± CGM (n=32)	• SAP ± CGM → HCL (n=28)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Tanenbaum et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 14-40 J., >1 J. nach Diagnose INS Tagesdosis >0,4 U/kg Exklusion: schwere HypoG in letzten 3 Mo. N=32 (50% Jugendliche) 			<ul style="list-style-type: none"> MiniMed 670 HCL mit/ohne Telekommunikation über 5 Tage/4 Nächte 	<ul style="list-style-type: none"> keine 	<ul style="list-style-type: none"> allgemeines Vertrauen in HCL (Vor- und Nachteile) 	<ul style="list-style-type: none"> -Vorteile • Geringerer Entscheidungsdruck • Niedrigerer DM-bedingter Stress -Nachteile • Fertigkeitsverlust • Aufmerksamkeitsverlust 	<ul style="list-style-type: none"> • Heterogene Altersgruppen (-) • Qualitative Beschreibung (-) • Rein deskriptiv (-) 	
	Retrospektive Beobachtung	Pro Arm							
		•							•

2 c

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Thomakos et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter ~29 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c ~7,2% N=38 		5 (13 %)	<ul style="list-style-type: none"> CSII+rtCGM (n=18) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI+CGM (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von HypoG Episoden TBR AUC 	CSII Nutzung ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> Weniger HypoG Episoden Geringerer AUC für TBR Nächtlliche HypoG erscheint in beiden Therapiegruppen	<ul style="list-style-type: none"> Große interindividuelle Datenvariabilität (-) Keine Erhebung individueller Reaktionen auf HypoG Warnungen (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Retrospektive Beobachtung	Pro Arm <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> CSII+rtCGM (n=20) Bergwanderung über 17 km für 6-7 h </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> MDI+retrospektives CGM (n=18) Bergwanderung über 17 km für 6-7 h </td> </tr> </table>						
<ul style="list-style-type: none"> CSII+rtCGM (n=20) Bergwanderung über 17 km für 6-7 h 	<ul style="list-style-type: none"> MDI+retrospektives CGM (n=18) Bergwanderung über 17 km für 6-7 h 							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Tsoukas et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose Pumpentherapie für >6 Mo. HbA1c <12,0 % <u>Exklusion</u>: DM Komplikationen, HypoG- oder DKA-Anamnese N=28 		4 (14 %)	<ul style="list-style-type: none"> Fully closed loop + Pramlintid (n=24) 	<ul style="list-style-type: none"> HCL (n=24) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR über 24 h (mit Nichtunterlegenheitsschwelle 6%) 	<ul style="list-style-type: none"> HCL zeigt höhere TIR tagsüber; keine Differenzen nachts Fully closed loop ist HCL nicht unterlegen 	<ul style="list-style-type: none"> Geräte mit manueller Einstellung und Bolusgabe (-) Sampling bias (suboptimale Glykämiekontrolle)(-) Studie in Krankenhaus-Setting mit permanenter Überwachung (-) Ergebnisse nicht generalisierbar (-) Kleine Fallzahl (-) 	
	RCT (open label, crossover, Nichtunterlegenheitsvergleich)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> HCL Fast-acting Aspart + Pramlintid (fully closed-loop mit prädiktivem Mahlzeitalgorithmus) ohne KH Schätzung über 2 Tage (n=28) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> HCL Fast-acting Aspart (hybrid closed loop) mit KH Schätzung über 2 Tage (n=28) </td> </tr> </table>							<ul style="list-style-type: none"> HCL Fast-acting Aspart + Pramlintid (fully closed-loop mit prädiktivem Mahlzeitalgorithmus) ohne KH Schätzung über 2 Tage (n=28)
<ul style="list-style-type: none"> HCL Fast-acting Aspart + Pramlintid (fully closed-loop mit prädiktivem Mahlzeitalgorithmus) ohne KH Schätzung über 2 Tage (n=28) 	<ul style="list-style-type: none"> HCL Fast-acting Aspart (hybrid closed loop) mit KH Schätzung über 2 Tage (n=28) 								

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Wan et al (2018) Kosten-Nutzen-Schätzung anhand von RCT Daten (Beck et al. 2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >25 J., >1 J. nach Diagnose MDI Therapie für > 1J. CGM Nutzung für min. 21 Tage HbA1c 7,5-10,0%, INS Tagesdosis <100 U N=75 		4 (5 %)	<ul style="list-style-type: none"> CSII+CGM (n=36) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI+CGM (n=35) 	<ul style="list-style-type: none"> Gesundheitsbezogene Lebensqualität über 6 Monate vs. Baseline Kosten während der Studienzeit von 28 Wo. 	<ul style="list-style-type: none"> CSII Nutzung ist assoziiert mit niedrigerer Lebensqualität CSII Kosten über 28 Wo. sind um 2650 US\$ höher als MDI Ausgaben In der lebenslangen Perspektive würde CSII QALY um 0,71 und Lebenserwartung um 0,48 Jahre reduzieren Modellrechnung zeigt Anstieg der DM Komplikationen mit CSII Die Mehrausgaben für CSII würden 112000 US\$ betragen 	<ul style="list-style-type: none"> Kostenberechnung basiert auf Zeitdauer der Studie und enthält direkte Kosten für klinisches Personal (-) indirekte Kosten auf Grund prognostizierter 50% Senkung der Produktivität durch Arbeitsausfall (-) subjektive Berichterstattung (-) keine Berücksichtigung der Nutzen erhöhter TIR in derselben Studie (-) <p style="text-align: center;">3 b (OXFORD Klassifikation für Wirtschaftsstudien)</p>
	Pro Arm							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Weinzimer et al (2022)	insgesamt		1 (1 %)	• Advanced HCL (n=112)	• HCL 670G (n=112)	• Postprandiale Glykämiekontrolle über 3 h • Prandiale INS Dosierung	• Advanced HCL bewirkt niedrigere präprandiale, maximale und mittlere BZ Spiegel • Keine Differenz bei INS Dosen	• Vorwiegend Jugendliche (65%) • Keine standardisierte Mahlzeit- und Bolus-Strategie (-) • Kurze Beobachtungsperioden (-)
Post hoc Analyse von RCT (open label, cross-over, Bergenstal et al 2021)	Pro Arm							
	• Advanced HCL über 12 Wo → HCL 670G über 12 Wo. • (n=56)	• HCL 670G über 12 Wo. → Advanced HCL über 12 Wo. • (n=57)						

2 b

Meta-Analysen & Systematic Reviews

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Fang et al (2022)	12 RCTs	<p>Vergleich der Effizienz und Sicherheit von HCL und SAP</p> <p>HCL ermöglicht</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedrigere BZ Mittelwerte (-0,25 mmol/L; CI -0,42/-0,08) • höhere TIR (7,9%; CI 4,4-11,4) • geringere BZ Variabilität (-0,25 mmol/L; CI -0,44/-0,06) <p>Nutzung von SAP ist assoziiert mit höherem AE Risiko (RR Anstieg 0,20; CI 0,07-0,52)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 13/PY 1/N 2 (+) • Qualitätsbewertung nach Cochrane (+) und GRADE für individuelle Outcomes (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Zeng et al (2022)	17 RCTs (cross-over Design)	<p>Vergleich der Glykämiekontrolle durch Bi-hormonale AIDs vs. monohormonale, SAP und PLGS Pumpen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Vergleich zu monohormonalem künstlichen Pankreas zeigen bi-hormonale Systeme keine Differenz bezüglich TIR • Bi-hormonale Systeme erhöhen TIR im Vergleich zu SAP/CSII (16%; CI 12-20) und PLGS (7%; CI 2,6-11,0) • Bi-hormonale Systeme reduzieren TBR (-1,2%; CI -1,85/-0,56) • Bi-hormonale Systeme erhöhen das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen (Risikodifferenz 0,18; CI 0,08-0,27) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 14/PY 0/N 2 (+) • Bias-Risiko Bewertung nach Cochrane (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Klinische Studien

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Anderson et al (2019) RCT (open label)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >30 J., >15 J. nach Diagnose Gestörte HypoH Wahrnehmung HbA1c <10,0%, Pumpentherapie für >6 Mo. <u>Exklusion</u>: DKA-Anamnese bzw. schwere HypoG in den letzten 3 Mo. N=44 		2 (4 %)	• HCL (n=21)	• SAP (n=21)	<ul style="list-style-type: none"> TBR LBGI TAR vs. Baseline	HCL ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> TBR Senkung LBGI Senkung TIR Anstieg TAR Senkung 	<ul style="list-style-type: none"> Relativ kurze Studiendauer (-) PLGS wäre die bessere Alternative zu SAP
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> HCL mit Safety Supervision Module über 4 Wo. (n=22) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP über 4 Wo. (n=22) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Beato-Vibora et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter ~40 J. , DM Dauer ~20 J. Daten aus Klinik-Aufzeichnungen N=302 			<ul style="list-style-type: none"> CGM+MDI (n=94) FGM+MDI (n=87) SAP/PLGS (n=78) HCL (n=43) 	•	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR TBR TAR BZ im Paarvergleich und zwischen MDI und Pumpen 	<ul style="list-style-type: none"> Der Typ des BZ-Monitoring zeigt keinen Effekt bei MDI Behandlung Pumpensysteme (SAP und HCL) verbessern alle Outcomes im Vergleich zu MDI HCL verbessert TIR und TBR im Vergleich zu SAP 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Anpassung bez. Glykämiekontrolle bei Baseline (-) Unterschiedliche Dauer der Pumpennutzung (-)
	Pro Arm							
	Retrospektive Querschnitt-Beobachtung (Gruppenan-gleichung nach Alter, Geschlecht und DM-Dauer)	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Biester et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter ~16 J., >1 J. nach Diagnose CSII für >5 J., HbA1c 7,2-8,2% N=39 		5 (13 %)	<ul style="list-style-type: none"> HCL mit MD-Logic (n=34, ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP (n=34, ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR BZ Mittelwert 	HCL ermöglicht im Vergleich zu SAP <ul style="list-style-type: none"> Erhöhte TIR Reduzierte TAR und BZ Hat keinen Effekt auf TBR 	<ul style="list-style-type: none"> Interessenkonflikt (-) Vorwiegend Jugendliche (-) Sehr kurze Beobachtungszeit (-) Hohe Fehlerrate im Umgang mit der Elektronik (-) ITT Analyse (+)
	RCT (open label, cross-over)	Pro Arm <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> HCL mit MD-Logic → SAP über 60 h am Wochenende (n=39) </td> <td style="width:50%; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> SAP → HCL mit MD-Logic über 60 h am Wochenende (n=39) </td> </tr> </table>						
<ul style="list-style-type: none"> HCL mit MD-Logic → SAP über 60 h am Wochenende (n=39) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP → HCL mit MD-Logic über 60 h am Wochenende (n=39) 							

1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Bisio et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >65 J., Pumpentherapie >6 Mo. HbA1c <10,0%, INS Tagesdosis >10 U <u>Exklusion</u>: DKA- oder schwere HypoG-Anamnese N=15 			<ul style="list-style-type: none"> AID+CGM (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> BZ Mittelwert TIR TBR TAR DM Distress Schlafqualität 	AID im Vergleich zu SAP resultiert in <ul style="list-style-type: none"> TIR Anstieg TBR und TAR Verringerung Stressabnahme Unveränderter Schlafqualität 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Stichprobe (-) Keine Kontrollgruppe (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Pro Arm							
	Prospektive sequenzielle Beobachtung	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Boughton et al (2022)	insgesamt		1 (3 %)	• HCL → SAP (n=36)	• SAP → HCL (n=37)	<ul style="list-style-type: none"> • TIR • TAR • TBR • HbA1c • BZ Mittelwert 	HCL Nutzung <ul style="list-style-type: none"> • Erhöht TIR um 8,6% (CI 6,3-11,0) • Senkt BZ um 0,7 mmol/L (-0,9/-0,5) • Senkt HbA1c um 0,2% (-0,4/-0,1) • Senkt TAR um 0,7% (-1,0/-0,3) • Hat keinen Effekt auf TBR 	<ul style="list-style-type: none"> • ITT Analyse (+) • Sampling bias(-) • Monoethnische Stichprobe (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	• HCL → SAP über jeweils 16 Wo. (n=20)	• SAP → HCL über jeweils 16 Wo. (n=17)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Brown et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 21-65 J, >1 J. nach Diagnose HbA1c <10,0%, Pumpentherapie >1 J. <u>Exklusion</u>: DKA oder schwere HypoG, OAD, Gastroparese, unkontrollierte Hypertonie, Azetaminophen, β-Blocker N=44 		4 (9 %)	<ul style="list-style-type: none"> CLC (n=40 über 1 Nacht; n=10 über 5 Nächte) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP (n=40) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR BZ Mittelwert BZ CoV über Nacht und über 24 h	CLC im Vergleich zu SAP führt zu <ul style="list-style-type: none"> TIR Anstieg TBR Reduzierung BZ Reduzierung BZ CoV Senkung Die Effekte sind sowohl nach nächtlicher Exposition als auch über 24 h feststellbar	<ul style="list-style-type: none"> Sehr kurze Beobachtungszeit (-) Sehr kleine Fallzahl bei CLC Nutzung für 5 Nächte (-) Teil der Studie in nicht-häuslichem Setting und unter ärztlicher Überwachung (-)
	RCT (open label, cross-over)	Pro Arm <ul style="list-style-type: none"> CLC über 1 (\pm 5) Nächte \rightarrow SAP über 5x24 h (n=40) SAP über 5x24 h \rightarrow CLC für 1 (\pm 5) Nächte (n=40) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Brown et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 14-71 J., 1-62 J. nach Diagnose HbA1c 5,4-10,6%, >1 J. Insulintherapie N=168 (davon 142 Erwachsene) 		0	• CLC (n=112)	• SAP (n=56)	<ul style="list-style-type: none"> TIR TAR HbA1c BZ Mittelwert 	CLC resultiert in <ul style="list-style-type: none"> TIR Anstieg um 11% (CI 9-14) TAR Senkung um 10% (CI -13/-8) BZ Senkung um 13 mg/dL (-17/-8) HbA1c Senkung um 0,3% (-0,53/-0,13) 	<ul style="list-style-type: none"> CLC Gruppe mit mehr Kontakten zu Prüfarzten (-)
RCT (2:1 open label)	Pro Arm							
	• CLC über 6 Mo. (n=112)	• SAP über 6 Mo. (n=56)						1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Choudhary et al (2019) Retrospektive Analyse anonymisierter Daten (prä-post-Design)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Daten aus Register Pumpentherapie mit SAP, LGS und PLGS N=920 (davon 401 Erwachsene >15 J.) Datenselektion für Paarvergleiche zwischen Pumpensystemen auf Autokontroll-Basis (Wechsel von einem zum anderen System) N=187 (keine Altersangaben) 		0	<ul style="list-style-type: none"> SAP → LGS (n=31) SAP → PLGS (n=55) LGS → PLGS (n=139) 	<ul style="list-style-type: none"> Autokontrolle (vorher-nachher) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR HbA1c 	Wechsel von SAP zu LGS führt zu <ul style="list-style-type: none"> TBR Senkung Keiner TIR Veränderung Wechsel von SAP zu PLGS führt zu <ul style="list-style-type: none"> TBR Senkung Keiner TIR Veränderung Wechsel von LGS zu PLGS führt zu <ul style="list-style-type: none"> TBR Senkung Keiner TIR Veränderung Zunehmende Pumpenautomatisierung beugt HypoG vor	<ul style="list-style-type: none"> Unterschiedliche Nutzungsdauer des jeweiligen Systems (-) Selection bias(-) Keine Angaben zu kritischen demografischen Daten (-) Industrie-Sponsor (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Ekhlaspour et al (2022_a)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 14-71 J., 1-62 J. nach Diagnose HbA1c 5,4-10,6%, >1 J. Insulintherapie N=168 (davon 142 Erwachsene) 		0	<ul style="list-style-type: none"> CLC (n=112) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP nicht bewertet 	<ul style="list-style-type: none"> Korrelation zwischen TIR in der CLC Gruppe mit HbA1c an Baseline (<6,5; 6,5-7; 7-8; 8-8,5; >8,5) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR Verbesserung in allen Untergruppen Effekt bei HbA1c <6,5 resultiert aus nächtlicher Basaleinstellung Effekt bei HbA1c >8,5 resultiert aus automatischer Basaleinstellung und Bolus-Korrektion tagsüber 	<ul style="list-style-type: none"> Deskriptiv (-) <p style="text-align: center;">2 c</p>
Deskriptive post-hoc-Analyse von RCT (Brown et al 2019)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> CLC über 6 Mo. (n=112) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP über 6 Mo. (n=56) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Ekhlaspour et al (2022_b) Deskriptive post-hoc-Analyse von RCT (Brown et al 2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 14-71 J., 1-62 J. nach Diagnose HbA1c 5,4-10,6%, >1 J. Insulintherapie N=168 (davon 142 Erwachsene) 		0	Therapiemodus vor Pumpeneinsatz <ul style="list-style-type: none"> Pumpe mit CGM (n=102) Pumpe ohne CGM (n=31) MDI mit CGM (n=16) MDI ohne CGM (n=19) 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline vor Pumpeneinsatz 	<ul style="list-style-type: none"> Abhängigkeit von TIR von dem vorausgehenden Therapiemodus 	<ul style="list-style-type: none"> TIR nach CLC bzw SAP verbessert in vergleichbarem Umfang TIR Verbesserungsumfang ist unabhängig vom vorausgehenden Therapiemodus 	<ul style="list-style-type: none"> Deskriptiv (-) Sampling bias(-) Ergebnisse nicht generalisierbar (-) <p style="text-align: center;">2 c</p>
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> CLC über 6 Mo. (n=112) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP über 6 Mo. (n=56) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
El-Khatib et al (2017)	insgesamt		4 (9 %)	• Bi-hormonales künstliches Pankreas (n=39)	• Konventionelle Pumpe o. SAP (n=39)	<ul style="list-style-type: none"> • BZ Mittelwert im CGM • TIR nachts • TIR über 24 h • TAR • TBR • Übelkeit-Intensität 	Einsatz des bi-hormonalen Systems führt zu <ul style="list-style-type: none"> • Niedrigeren BZ Mittelwerten • Verbesserung von TIR zu jeder Tageszeit • Senkung von TAR und TBR zu jeder Tageszeit • Stärkere Präsenz von Übelkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Kleine Fallzahl (-) • Sampling bias (Glykämiekontrolle überdurchschnittlich gut) (-) • Kurze Studiendauer (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> • Bi-hormonales künstliches Pankreas → konventionelle Pumpe oder SAP über 11 Tage (n=21) 	<ul style="list-style-type: none"> • konventionelle Pumpe oder SAP → Bi-hormonales künstliches Pankreas über 11 Tage (n=22) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Emami et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter > 18 J., Pumpentherapie >6 Mo. HbA1c 7,5-10,0% N=33 		1 (3 %)	• HCL (n=32)	• SAP (n=33)	<ul style="list-style-type: none"> Bolus-Zahl/Tag Ess-Muster und Glykämie 	<ul style="list-style-type: none"> HCL Nutzung reduziert die Boluszahl um 1 täglich Die Verringerung resultiert aus weniger Korrektionsboli (~0,7/Tag) Veränderungen des BZ-Niveaus bzw. des HbA1c sind bei SAP zu 47% und bei HCL zu 30% dem Ess-Muster (KH Gehalt) zuzuschreiben 	<ul style="list-style-type: none"> Subjektive Selbstberichte zu Essmustern (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>	
	Post-hoc-Analyse von RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
		• HCL → SAP über jeweils 12 Wo (n=33)							• SAP → HCL über jeweils 12 Wochen (n=33)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Haidar et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-71 J., 7-53 J. nach Diagnose HbA1c 5,2-9,8%, INS Tagesdosis 0,2-1,2 U/kg <u>Exklusion</u>: DM Komplikationen, DKA o. schwere HypoG in den letzten 3 Monaten N=36 		0	• HCL (n=36)	• SAP (n=36)	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR Basale und Bolus-Tagesdosis 	HCL <ul style="list-style-type: none"> Erhöht TIR Reduziert TBR Erhöht basale und senkt Bolus-Dosis 	<ul style="list-style-type: none"> Kurze Beobachtungszeit (-) Unterschiedliche Geräte in beiden Studienarmen (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> HCL → SAP für jeweils 12 Tage mit 16-22 Tagen Washout (n=36) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP → HCL für jeweils 12 Tage mit 16-22 Tagen Washout (n=36) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Kaur et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose >1 J. INS Therapie, HbA1c <10,5% <u>Exklusion</u>: HCL Nutzung in den letzten 2 Wo Hypertonie, KHK, Herzinsuffizienz, OAD N=14 		2 (14 %)	• AID (n=12)	• SAP (n=12)	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR Glykämiekontrolle nach Stress 	<ul style="list-style-type: none"> AID Reduziert TBR Reduziert den INS Bedarf nach pharmakol. Stress Reduziert die BZ Variabilität nach psychol. Stress 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahl (-) Kurze Beobachtungszeit (-) Ärztliche Einmischung in der SAP-Phase (-) Industrie-Sponsor (-) 	
	RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> AID mit prädiktiver Regelung → SAP für jeweils 2 Wochen 2x Psychologischer Stress Pharmakologischer Stress-Proxy (40 mg Hydrokortison p.o.) 							<ul style="list-style-type: none"> SAP → AID mit prädiktiver Regelung für jeweils 2 Wochen 2x Psychologischer Stress Pharmakologischer Stress-Proxy (40 mg Hydrokortison p.o.)
	(n=14)	(n=14)						2 b	

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Kovatchev et al (2020_a)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >14 J., SCII für >60 Mo. HbA1c <10,5% <u>Exklusion</u>: OAD über die letzten 3 Mo. N=127 (davon 92 >21 J.) 		2 (1,5 %)	<ul style="list-style-type: none"> CLC (n=64) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP (n=61) 	<ul style="list-style-type: none"> TBR (Überlegenheit) TAR (Nichtunterlegenheit) 	CLC Anwendung <ul style="list-style-type: none"> Reduziert TBR und TAR sign. stärker als SAP Zeigt Überlegenheit bei Glykämiekontrolle im Vergleich zu SAP 	<ul style="list-style-type: none"> CLC Signalausfall über 30% der Zeit (-)
RCT (open label)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> CLC über 3 Mo. (n=65) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP über 3 Mo. (n=62) 						1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Kovatchev et al (2020_b)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose Pumpentherapie >6 Mo. <u>Exklusion</u>: Anamnese von DKA o. schwerer HypoG, CV Erkrankungen N=93 		16 (17%)	<ul style="list-style-type: none"> CLC → SAP (n=77) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP → CLC (n=77) 	<ul style="list-style-type: none"> TBR TIR TAR MZ Mittelwert und CoV HbA1c 	<p>Im Vergleich zu SAP bewirkt CLC Anwendung</p> <ul style="list-style-type: none"> Sign. Verbesserung aller Aspekte der Glykämiekontrolle Die positiven Effekte resultieren aus der Verbesserung der nächtlichen Parameter 	<ul style="list-style-type: none"> Nutzung eines anderen CGM Gerät während der SAP Phase (-) Sampling bias (stabile Glykämiekontrolle) (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> CLC nachts → CLC 24/7 → CLC nachts → SAP über jeweils 8 Wo. mit jeweils 2 Wo. Washout <p>(n=47)</p>	<ul style="list-style-type: none"> SAP → CLC nachts → CLC 24/7 → CLC nachts über jeweils 8 Wo. mit jeweils 2 Wo. Washout <p>(n=46)</p>						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Kropff et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., HbA1c 7,5-10,0 % Exklusion: DKA oder schwere HypoG N=32 			• CLC (n=32)	• SAP (n=32)	<ul style="list-style-type: none"> Akzeptanz Zufriedenheit Stressbelastung 	<ul style="list-style-type: none"> Akzeptanzwerte beider Technologien sind vergleichbar 	<ul style="list-style-type: none"> Subjektive Berichterstattung (-) Wiederholter Fragebogeneinsatz (-) Sampling bias(-)
RCT (open label, crossover)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> CLC nachts → SAP über jeweils 8 Wo. mit 4 Wo. Washout (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP → CLC nachts übert jeweils 8 Wo. mit 4 Wo. Washout (n=17) 						2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
O'Malley et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 14-71 J., 1-62 J. nach Diagnose HbA1c 5,4-10,6%, >1 J. Insulintherapie N=168 (davon 142 Erwachsene) 		0	• CLC (n=112)	• SAP (n=56)	<ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit und Art der System-einstellungen TIR Veränderung 1 Wo. nach Einstellung 	<ul style="list-style-type: none"> CLC erfordert weniger Einstellun-gen der Basalrate, Korrektionsfakto-ren und KH-Ratio Keine sign. Diffe-renzen bei den vorher-nachher-TIR Vergleichen 	<ul style="list-style-type: none"> Underpower (unzureichende Zahl der zu ana-lysisierenden Ereig-nisse) (-) Unbegründete Rückschlüsse (-)
	Post hoc Ana-lyse von RCT Daten (Brown et al. 2019)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> CLC über 6 Mo. (n=112) SAP über 6 Mo. (n=56) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Pinsker et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose Pumpentherapie >3 Mo., HbA1c 5,0-9,0% <u>Exklusion</u>: HypoG-Hospitalisierung N=35 		0	<ul style="list-style-type: none"> AID mit adaptiver Prädiktivsteuerung (n=35) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP mit PLGS (n=35) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR vs. Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> AID im Vergleich zu SAP/PLGS Hat keinen Effekt auf TIR Reduziert sign. TBR 	<ul style="list-style-type: none"> Technische Probleme beim AID System (-) Sampling bias (Population mit optimaler Glykämiekontrolle) (-)
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> AID mit adaptiver Prädiktivsteuerung → SAP mit PLGS für jeweils 13 Wo. 	<ul style="list-style-type: none"> SAP mit PLGS → AID mit adaptiver Prädiktivsteuerung für jeweils 13 Wo. 						1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Ranjan et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., 23-43 J. nach Diagnose HbA1c 8,4-10,4% Albumin/Kreatinin-Ratio 37-250 mg/g N=26 			<ul style="list-style-type: none"> SAP Therapie über 12 Mo. im Rahmen eines RCT 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> TIR HbA1c Albumin/Kreatinin-Ratio 	SAP Therapie resultiert in <ul style="list-style-type: none"> TIR Anstieg um 13,2% HbA1c Senkung um 1,3% Senkung von Albumin/Kreatinin-Ratio um -19% pro 10% Anstieg in TIR -18% pro 3% Senkung von HbA1c -31% pro 10mm Blutdrucksenkung TIR Verbesserung ist sign. assoziiert mit reduzierter Albuminurie	<ul style="list-style-type: none"> Underpower (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
Prospektive Beobachtung eines RCT-Arms	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Renard et al (2016)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 21-61 J., 10-49 J. nach Diagnose HbA1c 7,5-10,0%, CSII-Therapie 3-23 J. Teilnahme an RCT (Vergleich HCL nachts vs. SAP) N=20 		0	<ul style="list-style-type: none"> HCL 24/7 über 4 Wochen (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP (historische Daten aus vorausgehendem RCT) (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR BZ Mittelwert und CoV 	<ul style="list-style-type: none"> TIR Erhöhung TBR Reduzierung BZ CoV niedriger 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Stichprobe (-) Keine laufende Kontrollgruppe (-)
Prospektive Beobachtung (Fortsetzung von beendetem cross-over RCT)	Pro Arm					vs. SAP Periode		2 b
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Ruan et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., HbA1c 7,5-10,0% CLC oder SAP Therapie über 12 Wo. N=32 (32 CLC, 28 SAP) 		0	<ul style="list-style-type: none"> CLC oder SAP 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> Korrelation zwischen INS Pharmakokinetik (t_{max} der INS Wirkung) mit Glykämie Outcomes 	Unabhängig vom Therapiemodus, t _{max} korreliert <ul style="list-style-type: none"> positiv mit HbA1c vor und nach Intervention positiv mit BZ Mittelwert positiv mit BZ Variabilität bei CLC negativ mit Sensor-BZ bei TIR Schnellere INS Wirkung ist assoziiert mit verbesserter Glykämiekontrolle	2 c
Retrospektive Analyse von cross-over RCT Daten	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studententyp	insgesamt							
Soupal et al (2016)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >2 J. nach Diagnose HbA1c 7,0-10,0%, Behandlung ausschließlich mit INS Analoga N=65 		3 (5 %)	<ul style="list-style-type: none"> SAP (n=14) MDI + rtCGM (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI + SMBG (n=17) CSII ohne rtCGM (n=19) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c HypoG Inzidenz BZ Variabilität vs. Baseline 	Therapie mit SAP bzw. MDI mit CGM <ul style="list-style-type: none"> Senkt HbA1c um 1,2%; Senkung ist stärker als bei den Kontrollen Senkt BZ CoV (vergleichbar mit CSII) Reduziert HypoG Inzidenz Steuerung mit rtCGM Komponente erzielt bessere Glykämiekontrolle	<ul style="list-style-type: none"> Keine Randomisierung (Therapie nach Patienten-/Arztwahl (-)) Unterschiedliche CGM Systeme und Pumpen (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
Studientyp	Pro Arm							
Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> SAP über 12 Mo. (n=15) MDI + rtCGM über 12 Mo. (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> MDI + SMBG über 12 Mo. (n=18) CSII ohne rtCGM über 12 Mo. (n=20) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Tauschmann et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >6 J., >1 J. nach Diagnose >3 Mo. Pumpentherapie, suboptimale Glykämiekontrolle HbA1c 7,5-10,0% mit Randomisierung nach <8,5 bzw. >8,5% N=86 (davon 44 >21 J.) 		0	<ul style="list-style-type: none"> HCL über 12 Wo. (n=46) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP über 12 Wo. (n=40) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR HbA1c BZ Mittelwert und CoV 	HCL bewirkt im Vergleich zu SAP <ul style="list-style-type: none"> Längere TIR (Differenz 10,8%) Stärkere HbA1c Senkung (Differenz 0,36%) Kürzere TBR (Differenz 0,83%) Kürzere TAR (Differenz 10,3%) Keine Veränderung des BZ CoV 	<ul style="list-style-type: none"> Gemischte Population (mit Kindern und Jugendlichen) (-) PLGS Option bei SAP inaktiviert (-)
	RCT (open label)	Pro Arm						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Thivolet et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 16-45 J., >9 J nach Diagnose HbA1c ~7,5-8,5% N=121 (davon 95 Erwachsene) 		0	<ul style="list-style-type: none"> HCL (n=36) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP/CGM Erstnut-zung (n=26) SAP/CGM Wechsel (n=51) SAP/PLGS (n=8) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR TBR TAR BZ CoV vs. Baseline 	HCL Behandlung <ul style="list-style-type: none"> Reduziert HbA1c stärker als SAP Führt zu Erreichung des HbA1c Targets in 91% der Fälle (vs. 27% bei SAP) Erhöht TIR mehr als SAP Verbessert TBR und TAR stärker als SAP Reduziert BZ CoV 	<ul style="list-style-type: none"> Sampling bias(-) Teilweise missing data wegen technischer Ausfälle bei SAP (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> HCL (n=36) 	<ul style="list-style-type: none"> SAP/CGM Erstnut-zung (n=26) SAP/CGM Wechsel (n=51) SAP/PLGS (n=8) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Trawley et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >60, >10 J. nach Diagnose Fähigkeit zu selbständigem DM Management SAP Nutzung über 2 Wo. während RCT Gewöhnungsphase N=30 			<ul style="list-style-type: none"> SAP Nutzung über 2 Wochen (n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR 	<ul style="list-style-type: none"> TIR beträgt ~71% TAR ~27% TBR ~2% Abschaltung der PLGS Option erhöht die Inzidenz von TBR Nur 2 (7%) der Teilnehmer erfüllen die für dieses Alter empfohlenen CGM Targets 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Stichprobe (-) Sampling bias(-) Kurze Beobachtungszeit (-) 	
	Post hoc Analyse prospektiver Beobachtung	Pro Arm							
		•							•

Meta-Analysen & Systematic Reviews

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Carvalho et al (2019)	7 Interventionsstudien (davon 2 mit DM1)	<p>Balaststoffreiche Diät und diabetische Nephropathie</p> <p>In DM1 führt vegetarische Diät zu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung der Albuminurie • Reduzierung der GFR 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 10/PY 2/n.a. 3/N 1 • Wenige DM1 Studien mit kleinen Fallzahlen (-) • Keine Meta-Analyse (-) • Niedrige Qualität eingeschlossener Studien (-) <p style="text-align: center;">2 a</p>
Chiavarolli et al (2021)	27 Berichte zu 29 RCTs (davon 5 DM1 und 2 DM1/DM2)	<p>Einfluss von Diät mit niedrigen Glykämie-Index und glykämischer Last auf Glykämiekontrolle und kardiovaskulären Parametern</p> <p>Diät mit niedrigen Glykämie-Index/glykämischer Last führen (in DM1) zu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringer, jedoch signifikanter Senkung von HbA1c • Sign. Senkung von FBG • Grenzwertigen, jedoch potenziell klinisch bedeutsamen positiven Veränderungen in Lipidprofilen (LDL, HDL, non-HDL, Triglyzeride) • Keinen sign. Veränderungen des Körpergewichts 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 14/PY 1/n.a. 0/N 1 • Subgruppen-Analyse mit separater Darstellung von DM1 Studien (+) • GRADE Analyse zu allen Outcomes, mehrheitlich moderate Evidenz (+) • Keine Studien mit hohem Bias-Risiko (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
<p>Franz et al (2017)</p> <p>Evidenzreview</p>	<p>60 Studien (38 Interventionsstudien)</p> <p>Davon 3 Studien mit ausschließlich DM1 Patienten und 1 mit DM1/DM2 Population</p>	<p>Effizienz von Ernährungstherapie bei DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glykämiekontrolle: <ul style="list-style-type: none"> -Senkung von HbA1c um 1,0-1,9%, Effekt besteht bis zu 6,5 Jahren (<i>Evidenzstärke I/stark</i>) -Senkung von FPG um 18-61 mg/dl, Effekt besteht bis zu 6,5 Jahren (<i>Evidenzstärke I/stark</i>) • CV Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> -keine auffälligen Veränderungen bei Total- und HDL-Cholesterolemie, Triglyzeriden und Blutdruck (<i>Evidenzstärke II</i>) -stabile Senkung von LDL (<i>Evidenzstärke II/moderat</i>) • Gewichtskontrolle <ul style="list-style-type: none"> -keine eindeutigen Effekte, einzelne Berichte zu geringer BMI Senkung (<i>Evidenzstärke II/moderat</i>) • Medikation <ul style="list-style-type: none"> -HbA1c Senkung erfolgt ohne Erhöhung der INS-Dosis (<i>Evidenzstärke I/stark</i>) • Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> -sign. Verbesserung trotz (eventuell) gestiegender Häufigkeit von INS-Injektionen (<i>Evidenzstärke I/stark</i>) • Nährstoff-Zusammensetzung <ul style="list-style-type: none"> -Kontroverse Effekte von KH-, Protein- und Fettanteilen auf HbA1c und Lipidprofile (<i>Evidenzstärke III/schwach</i>) • KH-Zählung <ul style="list-style-type: none"> -Senkung von HbA1c, Verbesserung von Lipidprofilen, Reduzierung von Körpergewicht (<i>Evidenzstärke I/stark</i>) • Ballaststoffe <ul style="list-style-type: none"> -Kontroverse Ergebnisse bez. Effekt auf HbA1c, Lipidprofile und INS-Dosierung (<i>Evidenzstärke III/schwach</i>) • Künstliche Süßungsmittel: <ul style="list-style-type: none"> -Kein Effekt auf HbA1c (<i>Evidenzstärke III/schwach</i>) • Proteinart und Nephropathie <ul style="list-style-type: none"> -Soya- vs. tierisches Protein verringert Proteinurie ohne GFR Änderung (<i>Evidenzstärke III/schwach</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 9/PY 2/n.a. 3/N 2 • Subgruppen-Analyse mit separater Darstellung von DM1 Studien (+) • Keine Meta-Analyse (-) • Konsens-Bewertung der Evidenz (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Fu et al (2016)	10 RCTs	<p>Einfluss von KH Berechnung auf Glykämiekontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Vergleich zu anderen Diätmaßnahmen führt KH Berechnung zu sign. HbA1c Senkung • Kein sign. Effekt auf BMI, Hypoglykämie-Inzidenz und Insulindosierung 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 13/PY 1/n.a. 3/N 2 • GRADE Bewertung für einzelne Outcomes; vorwiegend moderate Evidenzqualität (+) • 4 von 10 Studien mit Kindern und Jugendlichen (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Grammatikopoulou et al (2021)	<p>6 Querschnittstudien</p> <p>(davon 2 mit DM und 1 mit DM1/DM2 Population)</p>	<p>Prävalenz von Orthorexia nervosa in DM</p> <ul style="list-style-type: none"> • DM-Patienten zeigen Neigung zu Überbetonung der gesunden Ernährung • Betroffen sind häufiger junge Frauen mit stabiler Glykämiekontrolle • Essstörungen in der Anamnese bei ca. 5% der Fälle • Uneinheitliche Diagnosekriterien und unterschiedliche Diagnostikinstrumente angewendet 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 8/PY 2/n.a. 3/N 3 • Keine Meta-Analyse (-) • Uneinheitliche Diagnosekriterien (-) <p style="text-align: center;">2 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
<p>MacLeod et al (2017)</p> <p>Evidenzreview</p>	<p>40 Studien (35 RCTs, 4 Beobachtungsstudien, 1 Systematic Review)</p>	<p>Praxisempfehlungen für Ernährung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von Ernährungsvorschriften -Ernährungsvorschriften sollen individualisiert und den Therapiezielen entsprechen (<i>Evidenzstärke II/moderat</i>) • Energiezufuhr für Normal- und Übergewichtige -Normalgewichtigen (mit DM1) wird Gewichtseinhaltung bzw. Zunahme-Prävention empfohlen (<i>V/Konsens</i>) • Nährstoff-Zusammensetzung -Keine auffälligen Konsequenzen von Protein- und KH-Variationen bez. HbA1c (<i>II/moderat</i>) • Strategie der KH Kontrolle -INS-Dosisbestimmung durch KH Berechnung führt zu signifikanter langfristiger HbA1c Senkung (<i>I/stark</i>) -Bei fixierter INS-Dosis wird konstante KH Aufnahme zu festgelegten Zeiten empfohlen (<i>II/moderat</i>) • Ballaststoffe -Konsum von Ballaststoffen wird empfohlen, trotz inkonsistenter Effekte auf HbA1c und INS-Dosen (<i>II/moderat</i>) • Glykämischer Index – <i>Keine Untersuchungen bei DM1</i> • Süßungsmittel -Kein Effekt auf HbA1c bei isokalorischer Substitution mit KH, wirksam auf Gewichtskontrolle (<i>II/moderat</i>) -Exzessiver Konsum führt zu übermäßiger Kalorien- und KH Aufnahme und soll vermieden werden (<i>II/moderat</i>) • Proteinkonsum -Kein signifikanter Effekt auf Nephropathie (<i>I/stark</i>) -inkonsistente Effekte auf Glykämiekontrolle (<i>I/stark</i>) • Kardioprotektive Diäten (polyunsaturierte Fettsäuren) -Kein sign. Einfluss auf Glykämiekontrolle und INS-Dosierung (<i>I/stark</i>) • Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel -Antioxidantien, Vit. C, D, E, Mikroelemente sind ineffektiv und durch Sicherheitsbedenken belastet (<i>II/moderat</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 9/PY 2/n.a. 3/N 2 • Subgruppen-Analyse mit separater Darstellung von DM1 Studien (+) • Keine Meta-Analyse (-) • Konsens-Bewertung der Evidenz (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>
<p>Montagut-Martinez et al (2021)</p>	<p>22 Publikationen</p>	<p>Psychometrische Instrumente zur Bewertung von DM- und Diätwissen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Instrumente identifiziert • Michigan Diabetes Knowledge Test, Diabetes Knowledge Questionnaire und Personal Diabetes Questionnaire werden am Häufigsten verwendet • Inhaltliche und strukturelle Validität sowie interne Konsistenz und Zuverlässigkeit aller Tests sind niedrig bis sehr niedrig • Studien mit Personal Diabetes Questionnaire zeichnen sich durch höhere Evidenzqualität aus 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 10/PY 0/n.a. 3/N 3 • Qualitätsbewertung nach COSMIN (+) • Qualitative Analyse (-) <p style="text-align: center;">2 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Sohouli et al (2022)	18 RCTs	<p>Effekt von Diät mit niedrigem Proteingehalt auf diabetische Nephropathie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sign. Senkung von Harnstoff-Ausscheidung • Sign. Senkung von HbA1c • Effekte der Diät besonders ausgeprägt bei Patienten jünger als 50 J. • Keine Beeinflussung von Albuminurie, GFR, Gewicht, BMI, Blutdruck, Lipidprofile 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 12/PY 2/n.a. 0/N 2 • Niedrige Bias-Risiko und Heterogenität (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Su et al (2016)	92 Studien (davon 40 RCT)	<p>Effekt von telemedizinischer Diätempfehlungen auf DM1/DM2 outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Telemedizinische Beratung (mit oder ohne Diättempfehlungen) resultiert in HbA1c Senkung • Die Konsequenzen von telemedizinischer Beratung mit Diät-Empfehlungen sind mit denjenigen ohne Diät-Komponenten vergleichbar • Der Effekt von Diättempfehlungen über SMS/E-Mail ist mit diesem von persönlicher Beratung vergleichbar • Der Nutzen von der Aufnahme von Diättempfehlungen als Bestandteil von telemedizinischen Interventionen für Glykämie-management ist nicht begründet 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 11/PY 2/n.a. 0/N 3 • Keine separate Analyse von DM1 Studien (-) <p style="text-align: center;">1 a oder n.a.</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
<p>Tandon et al (2021)</p> 	<p>7 RCTs zu Lifestyle und Diät</p>	<p>Zusatzeffekt von pharmakologischen und Lifestyle-Interventionen auf das Körpergewicht in DM1 (Teilaspekt „Diät und körperliche Aktivität“)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsreduzierung um ~2,5 kg bei Diät mit niedrigem KH-Gehalt ist transient und geht verloren mit der Zeit • Minimale Veränderung des Bauchumfangs durch fettarme Diät 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=12/PA=2/N=2 (+) • Meta-Analyse wegen Heterogenität der Interventionen nicht möglich (-) • Monoethnische Studien populationen (kaukasisch) (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
<p>Thackrey et al (2022)</p>	<p>4 Studien (davon 2 RCTs)</p>	<p>Effekt von Diät-Interventionen auf Gewicht und Metabolismus bei Doppeldiabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Gewichtsreduzierung durch Mediterrane Diät, Fasten, kalorienreduzierte Diät, fettarme Diät reduzierte Energie-Zufuhr • Keine sign. Effektunterschiede zwischen einzelnen Interventionen • Kein auffälliger Effekt auf Endpunkte des metabolischen Syndroms (Lipidprofile, Blutdruck, HbA1c, BZ) • Moderater bis hoher Kaffeekonsum erhöht das Risiko für metabolisches Syndrom • Sporadisch erhöhte Inzidenz milder HypoG bei Fasten 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=10/PA=1/n.a.=3/N=2 • Keine Meta-Analyse (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Vaz et al (2018)	5 RCTs	<p>Effizienz von Ernährungsberatung zu KH-Berechnung auf Glykämiekontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • KH Berechnung resultiert in stärkerer Senkung von HbA1c (moderate Evidenz) • Der Einfluß auf Hypoglykämie-Inzidenz und Lebensqualität zeigt keine sign. Differenzen (niedrige Evidenz) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=13/PA=2/n.a.=0/N=1 • GRADE Bewertung einzelner Studien (+) • Herunterstufung der GRADE-Werte wegen Mängel (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Wu et al (2019)	18 RCTs (davon 5 in DM1)	<p>Effizienz von Smartphone-Apps bei Lifestyle-Modifizierung (Diät, Aktivität)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lifestyle-ModifizierungsApps haben weder lang- noch kurzfristigen Effekt auf HbA1c in DM1 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=12/PA=2/n.a.=0/N=2 • BZ ist einziges vom Patienten zwecks Feedback erfassten Outcome (-) • Separate Bewertung von DM1 Studien (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Zhu et al (2018)	11 RCTs (davon 5 in DM1)	<p><i>Einfluss von proteinarmer Diät auf diabetische Nephropathie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinarme Diät führt zu keiner Verbesserung der GFR • Proteinarme Diät führt zu keiner Reduzierung der Proteinurie 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=11/PA=2/n.a.=0/N=3 • Höchstes Bias-Risiko durch ungesicherte Diät-Komplianz (-) • Hohe Heterogenität (-) • Separate Bewertung von DM1 Studien (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>
		•	•

Klinische Studien

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Al-Sari et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >10 J. nach DM Diagnose INS Pumpenbehandlung, HbA1c ~7,5 % N=10 			<ul style="list-style-type: none"> Niedrig-KH Diät (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Hoch-KH Diät (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Lipidom-Zusammensetzung 	<ul style="list-style-type: none"> Niedrig-KH Diät bewirkt Anstieg von Sphingomyelin, Phosphatidylcholin und Lipophosphatidylcholin Lipidom-Veränderungen nach niedrig-KH Diät korrelieren negativ mit BMI und positiv mit HDL Cholesterol 	<ul style="list-style-type: none"> Diät-Einhaltung nicht kontrolliert und objektiviert (KH Ersatz durch andere Nährstoffe (-)) Sehr kleine Fallzahl (-) 	
	Post hoc Analyse von RCT (open label, crossover)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> Diät mit niedrigem KH Gehalt (<100 g/d) über 12 Wo. → Washout für 12 Wo. → Diät mit hohem KH Gehalt (>250 g/d) über 12 Wo. <p>(n=10)</p>							<ul style="list-style-type: none"> Diät mit hohem KH Gehalt (>250 g/d) über 12 Wo. → Washout für 12 Wo. → Diät mit niedrigem KH Gehalt (<100 g/d) über 12 Wo. <p>(n=10)</p>

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Bruttomesso & Tessari (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 20-50 J., 2-10 J. nach Diagnose, nur männlich, Insulinbehandlung Fehlende Glukagon-stimulierte C-Peptid-Sekretion N=8 			<ul style="list-style-type: none"> Guaran-haltige Diät (n=8) 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Guaran-Zugabe (n=8) 	<ul style="list-style-type: none"> Aminosäuren-Metabolisierung (Leucin) nach hyperinsulinä-misch-euglykämischem Clamp 	<ul style="list-style-type: none"> Ballaststoff-reiche Diät reduziert Protein-Absorption um 20%, -Abbau und -Synthese um 25% 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr kleine Fallzahl (-) Niedrige Ballaststoff-Dosierung (50% der Norm) (-)
	Prospektive Beobachtung (prä-post-Design)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> Balaststoff-reiche Diät (Guaran 15 g/d) über 4 Mo. (n=8) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> Keine Zugabe von Ballaststoff (Guaran) (n=8) </td> </tr> </table>						
<ul style="list-style-type: none"> Balaststoff-reiche Diät (Guaran 15 g/d) über 4 Mo. (n=8) 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Zugabe von Ballaststoff (Guaran) (n=8) 							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Carlson et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 (N=1130) Gesunde Personen (N=2447) Alter >18 J., 			<ul style="list-style-type: none"> Intensive INS-Therapie (n=562) Konventionelle INS-Therapie (n=568) 	<ul style="list-style-type: none"> Gesunde Probanden (n=2446) 	<ul style="list-style-type: none"> BMI Entwicklung über 5 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> Gewichtszunahme bei intensiver Therapie übertrifft im 1. Jahr diese bei konventioneller Therapie und Gesunden Adipositas-Inzidenz bei Intensivtherapie ist höher nach 5 Jahren Höhere Gewichtszunahme bei DM ist assoziiert mit niedrigerem HbA1c, höherer INS Dosis und DM2-Familienanamnese 	<ul style="list-style-type: none"> Studienzeit 1986-1989 (-) Monoethnisch (Kaukasier) (-) Demografische Differenzen zw. DM und non-DM Teilnehmern (-) Ernährung von Vergleichsgruppe unbekannt (-) 	
	Retrospektive Beobachtung (historischer Vergleich)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> Intensive INS-Therapie + KH Berechnung (n=562) Konventionelle INS-Therapie + allgemeine Diätinweise (n=568) 							<ul style="list-style-type: none"> Gesunde Personen für prospektive Beobachtung (n=2446)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Dimosthenopoulos et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., MDI Basal-Bolus-Therapie HbA1c <8,0%, CMG + 4x/Tag SMBG Exklusion: DM Komplikationen, niedriger Bildungsstand, Unfähigkeit zu KH Berechnung N=18 		3 (17 %)	<ul style="list-style-type: none"> proteinreiche/KH-arme Diät (n=15) Mediterrane Diät (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> Referenzdiät (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR BZ Mittelwert BZ CoV 	<p>Hoch-Protein-Diät bewirkt im Vergleich zu Referenzdiät</p> <ul style="list-style-type: none"> Längere TIR Längere TBR Niedrigerer BZ CoV Senkung des prandialen INS-Bedarfs <p>Keine Unterschiede zwischen Mediterraner und Referenzdiät</p>	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahl (-) Kurze Interventionsdauer (-) Sampling bias (Bildungsstand)(-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	RCT (open label, cross-over)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> Proteinreiche/KH-arme Diät (20% KH, 40% Protein, 40% Fett) für 7 Tage Mediterrane Diät (40% KH, 25% Protein 35% Fett) für 7 Tage <p>Washout auf Referenzdiät für 7 Tage</p>						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Fortin et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-65 J., >1 J. nach Diagnose BMI >25,0; Erfüllung von mind. 3 von 5 Kriterien für metabolisches Syndrom N=28 		0	<ul style="list-style-type: none"> Mediterrane Diät (n=14) 	<ul style="list-style-type: none"> Fettarme Diät (n=14) 	<ul style="list-style-type: none"> BMI Bauchumfang HbA1c Blutdruck Lipidprofile C-reaktives Protein 	Beide Interventionen führen zu <ul style="list-style-type: none"> Sign. Reduzierung von BMI Reduzierung des Bauchumfangs 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Kontrollgruppe (-) Keine strikte Diätkontrolle (-) Kleine Fallzahlen (-)
	RCT (open label)	Pro Arm <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Mediterrane Diät (45-55% KH, 15-20% Protein, 30-35% Fett, <7% saturierte Fette) Dauer 6 Mo (n=14) </td> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Fettarme Diät (>45% KH, 15-20% Protein, <30% Fett, <7% saturierte Fette) Dauer 6 Mo (n=14) </td> </tr> </table>						
<ul style="list-style-type: none"> Mediterrane Diät (45-55% KH, 15-20% Protein, 30-35% Fett, <7% saturierte Fette) Dauer 6 Mo (n=14) 	<ul style="list-style-type: none"> Fettarme Diät (>45% KH, 15-20% Protein, <30% Fett, <7% saturierte Fette) Dauer 6 Mo (n=14) 							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Granado-Casas et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose Alters- und geschlechtsangepasste Gesunde Exklusion: Demenz, CV Komplikationen, Niereninsuffizienz, HbA1c >6,5% (Kontrollen) N=513 (davon 259 mit DM1) 			<ul style="list-style-type: none"> Befragung zu Einhaltung von gesunden Ernährungsgewohnheiten 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> Dietary Quality Index Healthy Eating Habits 	<ul style="list-style-type: none"> DM1 Patienten zeigen sign. höhere Einhaltung von Mediterraner Diät und gesunden Ernährungspraktiken Gesunde Ernährungsgewohnheiten sind für dörfliche Bewohner charakteristisch 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Untersuchung kausaler Zusammenhänge möglich (-) Keine Daten zu Diät-Schulung (-) Anthropometrische und soziale Differenzen (-)
	Pro Arm							
	Beobachtungsstudie (matched)	DM1 (n=259)						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Kaur et al (2020) RCT (open label)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Erstdiagnose im Alter <30 J. Nachweisliche subklinische Zöliakie SMBG <u>Exklusion</u>: chronische Diarrhö, Anämie N=30 		0	<ul style="list-style-type: none"> Glutenfreie Diät (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> Standarddiät (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> HypoG Episoden pro Monat HbA1c TIR 	<ul style="list-style-type: none"> Glutenfreie Diät resultiert in Trend zu verbesserter Glykämiekontrolle, jedoch ohne sign. Differenzen 	<ul style="list-style-type: none"> Monoethnisch (Indien) (-) 30% Jugendliche (-) Komplianz mit Diät nicht validiert (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Glutenfreie Diät über 12 Monate (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> Standarddiät über 12 Monate (n=15) 						

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Krebs et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., HbA1c <9,9 % Diät mit KH Einschränkung <100 g/Tag N=16 			<ul style="list-style-type: none"> Dosis nach Test-Mahlzeit bei Proten und KH Berechnung (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis nach Test-Mahlzeit bei KH Berechnung (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> BZ AUC 180 Min nach Test-Mahlzeit 	<ul style="list-style-type: none"> INS Dosis berechnet auf Protein- und KH-Basis resultiert in sign. niedrigerer BZ AUC als nach Berechnung auf KH-Basis allein 	<ul style="list-style-type: none"> Unsicherheit über strikte Einhaltung der Diät mit KH-Einschränkung (nicht validiert) (-)
	RCT (open label, cross-over)	Pro Arm						
	<ul style="list-style-type: none"> Postprandiale INS-Dosis nach Protein- und KH-Berechnung (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> Postprandiale INS-Dosis nach KH-Berechnung (n=16) 						1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Ranjan et al (2017_a)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., Pumpentherapie HbA1c ~7,0 % N=10 		0	<ul style="list-style-type: none"> Diät mit KH >250 g/Tag (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Diät mit KH <50 g/Tag (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> BZ Mittelwert TIR TBR BZ Variabilität 	Diät mit niedrigem KH Gehalt führt zu <ul style="list-style-type: none"> Längerer TIR Kürzerer TBR Reduzierten BZ CoV Erhöhten Glukagon, Ketonen und freien Fettsäuren 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Stichprobe (-) Kurze Exposition und Beobachtungszeit (-) Keine Baseline-Vergleichsdaten (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Hoch-KH-Diät (>250 g/Tag) über 7 Tage →Washout 1-18 Tage Niedrig-KH-Diät (<50 g/Tag) über 7 Tage (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Niedrig-KH-Diät (<50 g/Tag) über 7 Tage →Washout 1-18 Tage Hoch-KH-Diät (>250 g/Tag) über 7 Tage (n=10) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Ranjan et al (2017_b)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-70 J, >3 J. nach Diagnose > 1 J. Pumpentherapie, HbA1c <8,5% KH Berechnung <u>Exklusion</u>: Leber-/Niereninsuffizienz N=10 			<ul style="list-style-type: none"> Diät mit KH >250 g/Tag (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Diät mit KH <50 g/Tag (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Wiederherstellung von BZ Spiegel nach Insulin-induzierter Hypoglykämie durch Glukagon 	<ul style="list-style-type: none"> Glukagon-induzierter BZ Anstieg ist attenuiert bei Diät mit niedrigem KH Gehalt 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Stichprobe (-) Kurze Exposition und Beobachtungszeit (-)
RCT (open label, cross-over)	Pro Arm							1 b
	<ul style="list-style-type: none"> Hoch-KH-Diät (>250 g/Tag) über 7 Tage →Washout 1-18 Tage Niedrig-KH-Diät (<50 g/Tag) über 7 Tage (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Niedrig-KH-Diät (<50 g/Tag) über 7 Tage →Washout 1-18 Tage Hoch-KH-Diät (>250 g/Tag) über 7 Tage (n=10) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse		
Schmidt et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >3 J. nach Diagnose HbA1c >7,0 %, SAP/CGM Therapie über >1 J. N=14 	4 (28 %)	<ul style="list-style-type: none"> Diät mit KH >250 g/Tag (n=14, ITT Analyse) 	<ul style="list-style-type: none"> Diät mit KH <100 g/Tag (n=14, ITT Analyse) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR BZ CoV INS Basaldosis INS Bolusdosis Körpergewicht 	Niedrig-KH-Diät führt zu <ul style="list-style-type: none"> Kürzerer TBR Niedrigerem BZ CoV Niedrigeren Bolus- und Totaldosis Gewichtsverlust 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Stichprobe (-) Selection bias(-) <p style="text-align: center;">1 b</p>		
RCT (open label, cross-over)	<p style="text-align: center;">insgesamt</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Hoch-KH-Diät (>250 g/Tag) über 12 Wo. →Washout 12 Wo. Niedrig-KH-Diät (<100 g/Tag) über 12 Wo. (n=14) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Niedrig-KH-Diät (<100 g/Tag) über 12 Wochen →Washout 12 Wo. Hoch-KH-Diät (>250 g/Tag) über 12 Wo. (n=14) </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> Hoch-KH-Diät (>250 g/Tag) über 12 Wo. →Washout 12 Wo. Niedrig-KH-Diät (<100 g/Tag) über 12 Wo. (n=14) 	<ul style="list-style-type: none"> Niedrig-KH-Diät (<100 g/Tag) über 12 Wochen →Washout 12 Wo. Hoch-KH-Diät (>250 g/Tag) über 12 Wo. (n=14) 						
<ul style="list-style-type: none"> Hoch-KH-Diät (>250 g/Tag) über 12 Wo. →Washout 12 Wo. Niedrig-KH-Diät (<100 g/Tag) über 12 Wo. (n=14) 	<ul style="list-style-type: none"> Niedrig-KH-Diät (<100 g/Tag) über 12 Wochen →Washout 12 Wo. Hoch-KH-Diät (>250 g/Tag) über 12 Wo. (n=14) 								

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Souto et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >3 J. nach Diagnose HbA1c ~7,4%, CGM+4x SMBG/d, CSII Vorgeschriebene Diätzusammensetzung Präprandialer INS Bolus nach KH-Menge selbst kalkuliert <u>Exklusion</u>: DM-Komplikationen, Ko-Medikation N=10 			<ul style="list-style-type: none"> Saccharose-freie Diät (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Saccharose-reiche Diät (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> BZ Variabilität INS Dosis 	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Diät-induzierte Veränderungen <p>Moderater Zuckerkonsum im Rahmen einer balancierten Diät ist unbedenklich</p>	<ul style="list-style-type: none"> Willkürliche Stichprobe (-) Kleine Fallzahl (-) Kein Washout(-) Kurze Exposition und Beobachtungsdauer (-) Unterschiedliche Insulin-Analoga (-)
Prospektive Beobachtung (cross-over)	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Saccharose-freie Diät (<30 g Zucker/d) über 2 Tage (Di/Mi) (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Saccharose-reiche Diät (>80 g Zucker/d) über 2 Tage (Do/Fr) (n=10) 						3 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt						
Sterner Isaksson et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 20-70 J., >3 J. nach Erstdiagnose HbA1c 7,4-9,3%, BMI <35 Exklusion: DM Komplikationen, Gluten-Intoleranz, vorherige Ernährungsschulung N=162 		<ul style="list-style-type: none"> „Ernährungsportfolio“ (n=51/ITT; 42/PPA) KH-Berechnung (n=53/ITT; 46 PPA) 	<ul style="list-style-type: none"> Routine-Schulung (n=55/ITT;47/PPA) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Gewicht Lipidprofile INS-Dosis HypoG Inzidenz Lebensqualität 	„Ernährungsportfolio“ bewirkt <ul style="list-style-type: none"> Marginale und transiente HbA1c Senkung nach 3 Monaten Sign. erhöhten Konsum von Hülsenfrüchten, Gemüse und Nüssen Erhöhte Aufnahme von polyungesättigten Fettsäuren und Ballaststoffen 	<ul style="list-style-type: none"> Keine CGM (-) HypoG selbstberichtet (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	RCT (prospektiv, open label)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> „Ernährungsportfolio“ (Erfüllung selbstgesetzter Ziele durch eigene Diät-Zusammensetzung) (n=52) Diät durch KH-Berechnung (n=54) Routine-Schulung alle 3 Monate (n=56) <p>Interventionsdauer 12 Monate</p>					

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Vasiloglu et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • 6 Dietologen aus einem Krankenhaus (deutschsprachige Schweiz) • Aufnahmen von 54 Gerichten (zentraleuropäische Küche) 			<ul style="list-style-type: none"> • Visuelle Schätzung des KH-Gehalts durch die Smartphone-basierte Software GoCARB 	<ul style="list-style-type: none"> • 	<ul style="list-style-type: none"> • Übereinstimmung der Schätzung durch Software und Expert 	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr hohe Korrelation der Schätzungen • Fehler bei Experten beträgt 14,9%, bei Software 14,8 • Die Fehlerquote steigt mit Portionsgröße an 	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr kleine Stichprobe (-) • Testgerichte weitgehend den Dietologen bekannt (mitteleuropäische Standardküche) (-) • Monozentrisch (-) 	
	Methodenvalidierung	Pro Arm							
		•							•
								4	

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Wenstedt et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und abgestimmte gesunde Kontrollen Alter 18-40 J.; HbA1c 6,0-10,0% (DM1) Exklusion: Hypertonie, GFR <60 ml/min, BMI >30 N=20 (8 DM1, 12 Kontrollen) 		0	DM1 bei <ul style="list-style-type: none"> Salzhaltiger Diät (n=8) Salzfreier Diät (n=8) 	Gesunde Kontrolle bei <ul style="list-style-type: none"> Salzhaltiger Diät (n=12) Salzfreier Diät (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> Extrazellulär-Volumen Plasmavolumen Blutdruck Herzleistung Systemischer Gefäßwiderstand 	Salzhaltige Diät bei DM1 bewirkt Anstieg von <ul style="list-style-type: none"> Blutdruck Plasmavolumen Herzleistung Herzrate Gefäßwiderstand (n.s. Trend) 	<ul style="list-style-type: none"> Relativ kleine Stichprobe (-) Nur männliche Teilnehmer (-) Keine Kontrolle der Flüssigkeitsaufnahme (-) 	
	Pro Arm								<ul style="list-style-type: none"> Diät mit niedrigem Salzgehalt (<3g NaCl) Washout 1-2 Wo. Diät mit hohem Salzgehalt (>12g NaCl)
	über jeweils 8 Tage								

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Zavitsanou et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-75 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c <10,0 %, Pumpentherapie mit präprandialen Bolus Exklusion: Zöliakie, Gluten-Intoleranz N=14 		3 (21%)	<ul style="list-style-type: none"> Reis (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> Normalpasta (n=11) Proteinreiche Pasta (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> BZ Spitzenwert nach 5 h BZ AUC nach 5h Zeit bis Erreichen des Maximalwerts 	Bei vergleichbaren KH Gehalt und Bolus-Dosis ist Reis-Mahlzeit mit <ul style="list-style-type: none"> Höherem Spitzenwert Größerer AUC Kürzere Zeit bis BZ Maximalanstieg assoziiert	<ul style="list-style-type: none"> Underpower (-) Nachwirkung der vorausgehenden (Frühstück) Mahlzeit nicht ausgeschlossen(-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							
	2 Sitzungen	<ul style="list-style-type: none"> Mahlzeit Weissreis Mahlzeit Normalpasta Mahlzeit proteinreiche Pasta 2 Sitzungen						

Meta-Analysen & Systematic Reviews

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
<p>Zhang et al (2022)</p> <p>Systematischer Review</p>	<p>125 Studien</p>	<p>Assoziation von DM mit postoperativen Komplikationen und Moratlität nach nicht-kardiologischen OP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplikationsrisiko bei INS-abhängigem ist höher als bei INS-unabhängigem DM (OR 1,9 vs. 1,6) • DM birgt höheres Risiko für • Infektionen (OR 1,54), • gestörte Wundheilung (OR 1,3) • Hämatome (OR 1,4) • Niereninsuffizienz (OR 1,99) • Herzinfarkt (OR 1,37) • Re-Operation (OR 1,57) • Wiederaufnahme (OR 1,4) • Tod (OR 1,61) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y 9/PY 2/N 5 (-) • Bewertung einzelner Studien nach Newcastle Ottawa Scale (+) • Gemischte Population (DM1 und DM2); nur 8 Studien differenzieren den DM-Typ (-) <p style="text-align: center;">1 a oder n.a.</p>
<p>Galindo et al (2020)</p> <p>Konsens-Empfehlung</p>		<p>Nutzung von CGM und AID unter Krankenhausbedingungen</p> <p><u>Initiierung von CGM bei Hospitalisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein CGM bei extremer HypoG (<40 mg/dL) und HyperG (>250 mg/dL) oder BZ Fluktuationen • Entwicklung von Plänen/Protokollen für die Nutzung von CGM im Krankenhaus erforderlich <p><u>Nutzung von AID im Krankenhaus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gegenindikationen: Bewußtseinsstörung, Unfähigkeit zu Selbst-Management, kritischer Zustand/ICU, DKA, hyperosmolare HyperG, Suizidrisiko • Bei Hospitalisierung soll AID von automatischem auf manuellen Modus umgestellt werden • AID darf intraoperativ betrieben werden, wenn keine Funktionsstörung befürchtet wird • Keine Erst-Einführung von AID bei Hospitalisierung • Entwicklung von Plänen/Protokollen für die Nutzung von AID im Krankenhaus erforderlich <p>• CGM bzw. AID Nutzung bei planmäßigen OP erfordert schriftliche Patientenzustimmung</p>	<p style="text-align: center;">5</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
<p>Roth et al (2021)</p> <p>Literaturübersicht (inkl. Internationale Leitlinien)</p>	<p>Publikationen zwischen 2001 und 2021</p>	<p><i>Glykämie-Zielwerte in perioperativer Intensivtherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glykämie-Zielbereich 7,8-10,0 mmol/L • Es gibt keine zuverlässige Begründung für die Einstellung von Glykämie unterhalb des Zielbereichs • Eine sehr strikte Einhaltung der Zielgrenzen bei diabetischen ICU Patienten hat keinen Effekt auf die Kurzzeit-Morbidität und Mortalität • INS-Therapie soll nicht initiiert werden, ehe die BZ-Grenze von 10,0 mmol/L überschritten wurde • BZ-Werte >15 mmol/L sind genau so sehr unerwünscht, wie <3,5 mmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Erfüllt nicht die Kriterien für systematischen Review (-) • Keine Meta-Analyse (-) • Keine Differenzierung von DM-Typen (-) <p style="text-align: center;">5</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • 	

Klinische Studien

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt							
Carlsson et al (2023) Prospektive Beobachtung (verblindet)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, DM2 (INS-abhängig und -unabhängig) davon ca. 20 mit DM1 (geplant) Alter >18 J. Planmäßige größere OP Eingriffe Etabliertes Protokoll für Versorgung von DM Patienten in der Gesundheitseinrichtung CGM während und 10 Tage post-OP N=70 			<ul style="list-style-type: none"> CGM intra- und 10 Tage post-OP 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> HypoG Inzidenz SAE 30 Tage postOP 	<ul style="list-style-type: none"> HypoG Episoden treten auf in 43% aller und 70% der DM1 Fällen Keine sign. Differenzen der HypoG-Dauer (2,5 min/d) DM1 Patienten mit 40% TIR und 27% TAR (>250 mg/dL) Längere Dauer von Hypo- und HyperG korreliert mit SAE 	<ul style="list-style-type: none"> Volltext nicht verfügbar (-) Zahl von DM1 Fällen nicht identifizierbar (-) Relativ kleine Fallzahl (-)
	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Hulst et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >18 J Planmäßige OP, 82% unter Allgemein-Anästhesie, Dauer >80-250 Min. Behandlung nach einheitlichem Protokoll für perioperatives BZ Management Daten aus Register N=2259 (davon 216 mit DM1) 			<ul style="list-style-type: none"> DM1 (n=216) 	<ul style="list-style-type: none"> DM2 (n=2043) 	<ul style="list-style-type: none"> HyperG Inzidenz HypoG-Inzidenz Prä- und post-OP BZ Maximal-Werte 	DM1 ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> Höheren prä-OP BZ Werten Höheren peri-OP BZ Werten Häufigerer peri-OP Hyperglykämie Häufigerer HypoG Prä-OP HbA1c ist Prädiktor von peri-OP Hyperglykämie 	<ul style="list-style-type: none"> Monozentrisch (-) Keine genauen Angaben zur Medikation (-) HbA1c missing data in 64% der Fälle (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
Retrospektive Querschnitt-Beobachtung	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Price et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >18 J. Hospitalisierung mit internistischen oder chirurgischen Diagnosen DKA bei Aufnahme in 20 Fällen festgestellt Insulintherapie durch Basal-Bolus-Schema (n=16) oder i.v. Infusion (n=20) N=36 (davon 17 mit DM1) 		5 (14%)	<ul style="list-style-type: none"> CGM (n=31) 	<ul style="list-style-type: none"> SMBG (POC) (n=36) 	<ul style="list-style-type: none"> Messdifferenz Prädiktion von HypoG 	<ul style="list-style-type: none"> Mittlere absolute relative Differenz beträgt 22% CGM ermittelt konsistent niedrigere BZ Werte CGM würde HypoG ca. 3,5 h früher als SMBG diagnostizieren 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahlen (-) Keine separate Bewertung von DM1 Fällen (-) Sehr heterogene Population (-) Hohe Ausfallrate (-)
	Pro Arm							
	•	•						

2 c

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Price et al (2023)	<ul style="list-style-type: none"> DM Planmäßige Eingriffe mit >3 h Dauer N=76 		6 (8 %)	<ul style="list-style-type: none"> Perioperativ CGM (Dexcom/Freestyle) n=70 	<ul style="list-style-type: none"> Perioperativ SMBG (POC) (n=76) 	<ul style="list-style-type: none"> Messgenauigkeit Hindernisse bei CGM Nutzung 	<ul style="list-style-type: none"> Dexcom und Freestyle-Daten korrelieren in >70% der Fälle CGM Messungen zeigen Abweichung von 18% zu SMBG Anlaufzeit von 1-2 h und Sensorstörungen bei Elektrokauterisierung sind bei CGM zu berücksichtigen 	<ul style="list-style-type: none"> Volltext nicht verfügbar (-) Keine DM-Typ Differenzierung(-) 	
	Prospektive Beobachtung	Pro Arm							
		•							•

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Song et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >18 J. Planmäßige herzchirurgische Intervention N=22 (davon 19 mit DM1) 		0	<ul style="list-style-type: none"> CGM Sensor am Oberschenkel (n=22) 	<ul style="list-style-type: none"> CGM Sensor in der Bauchwand (n=22) 	Messpräzision im Vergleich zu Direktmessung im arteriellen Blut Messerfolgsrate <ul style="list-style-type: none"> Während der Operation In der ICU 	<ul style="list-style-type: none"> Erfolgsrate höher in ICU als im OP Hohe Sensorausfallrate im OP (34%) Keine sign. Differenz zwischen Sensorlokalisierung CGM Messungen korrelieren mit Direktmessungen im arteriellen Blut in 67-74% der Fälle CGM Messungen fallen in >90% im klinisch akzeptablen Bereich, trotz niedrigerer Präzision 	<ul style="list-style-type: none"> Relativ kleine Fallzahl (-) <p style="text-align: center;">2 b</p>
Prospektive Beobachtung	Pro Arm							
	•	•						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Spanakis et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >18 J. Hospitalisierung mit internistischen (60%) oder chirurgischen (40%) Indikationen N=185 (davon 17 mit DM1) 		23 (12%)	<ul style="list-style-type: none"> CGM über 24 h (n=83) 	<ul style="list-style-type: none"> SMBG (+ verblindetes CGM) über 24 h (n=79) 	<ul style="list-style-type: none"> TIR TBR TAR BZ Mittelwert BZ CoV 	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Differenzen bei primären Endpunkten Bei Fällen mit HypoG-Episoden führt CGM zu <ul style="list-style-type: none"> -Senkung der HypoG-Rezidive -Niedrigerer TBR 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr geringer Anteil von DM1(-) Ethnische Dysproportionalität (65% Afroamerikaner) (-) Heterogene Morbidität und Medikation (-) <p>2 b oder n.a.</p>
	Pro Arm							
	•	•						

Meta-Analysen & Systematic Reviews

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Avgerinos et al (2021)	58 RCTs	<p>Vergleich der Effizienz von OAD als Zusatztherapie für DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbA1c Senkung</u>: Gliflozine = Acarbose > Gliptine > GLP-1-Mimetika = Metformin = Amylin-Analoga = Glitazone • <u>FPG Senkung</u>: Gliflozine = Metformin > GLP-1-Mimetika • <u>TIR</u>: Gliflozine > GLP-1-Mimetika • <u>Insulindosis</u>: GLP-1-Mimetika = Gliflozine > Acarbose • <u>Körpergewicht</u>: GLP-1-Mimetika = Gliflozine > Glitazone • <u>Blutdruck</u>: Gliflozine = GLP-1-Mimetika • <u>Sicherheit</u>: -Gliflozine → höchste SAE Inzidenz; -Acarbose und GLP-1-Mimetika → häufigste Absetzung; -Gliflozine → höchste DKA Inzidenz; -GLP-1-Mimetika, Metformin und Amylin-Analoga → häufigste GI-Nebenwirkung -Gliflozine → genitale Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=13/PA=1/N=2 (+) • Netzwerk Meta-Analyse (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Kim et al (2020)	23 RCTs	<p>Effizienz von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten als Zusatztherapie für DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbA1c Senkung</u>: nur Sotagliflozin zeigt sign. additiven Effekt zu Insulin; andere Gliflozine, Metformin und Inkretin-Mimetika sind ohne Zusatzwirkung • <u>Insulindosis</u>: nur Sotagliflozin erzielt eine Dosisreduktion • <u>Körpergewicht</u>: Vertreter beider Substanzklassen führen zu Gewichtssenkung • <u>Nebenwirkungen</u>: DKA tritt häufiger auf bei Gliflozinen; keine sign. Unterschiede bezüglich anderer Nebenwirkungen (CV, Urogenitalinfektionen etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=13/PA=1/N=2 (+) • Netzwerk Meta-Analyse (+) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Langford et al (2020)	9 RCTs	<p>Vergleich der Effizienz von SGLT-Inhibitoren (Gliflozinen) und Metformin als Zusatztherapie für DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle getesteten Medikationen zeigen Überlegenheit vs. Plazebo • <u>HbA1c Senkung</u>: Gliflozine sind sign. effizienter als Metformin • <u>Gewichtsreduktion</u>: Gliflozine sind sign. effizienter als Metformin • <u>Insulindosis</u>: Gliflozine erlauben Dosissenkung stärker als Metformin • Die Überlegenheit von Gliflozine ist bei allen Vertretern der Substanzklasse nachweisbar • <u>Nebenwirkungen</u>: Therapieunterbrechung erfolgt häufiger mit Metformin; andere Nebenwirkungen lassen sich nicht vergleichen auf Grund von starker Ergebnisstreuung (Konfidenzintervalle) 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=14/PA=0/N=2 (+) • Netzwerk Meta-Analyse (+) • Industrie-Sponsor (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Liu et al (2020)	19 RCTs	<p>Vaskuläre und metabolische Zusatzeffekte von Metformin zu Insulintherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung der Intima-Media-Stärke der <i>A. carotis</i> • Verbesserung der Insulin-Sensitivität • Senkung der Insulin-Tagesdosis • Senkung von HbA1c (nach min. 3 Monaten Behandlung) • Senkung von FPG, BZ Mittelwert und postprandialer Glykämie • Verbesserung des Lipidprofils (Total-Cholesterol- und LDL-Senkung) • Reduzierung des diastolischen Blutdrucks • Senkung des BMI und der Fettmasse • Hohe Rate von GI AE • Tendenz zu HypoG • Höheres DKA Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=14/PA=1/N=1 (+) • GRADE Analyse zu Outcomes (+) • Studienpopulationen z.T. mit Jugendlichen (-) • Industrie-Sponsor (-)

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Meng et al (2018)	13 RCTs	<p>Zusatzwirkung von Metformin auf Glykämiekontrolle bei Insulin-behandeltem DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine sign. Auswirkung auf HbA1c (bei inkonsistenter Datenlage) • BMI Senkung • Senkung der Insulin-Tagesdosis • Senkung von LDL, keine sign. Veränderung von HDL, Total-Cholesterol und Triglyzeriden • Erhöhtes HypoG Risiko, grenzwertiger DKA Risikoanstieg • Erhöhte Inzidenz von GI Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=11/PA=2/N=3 (±) • Relativ kurze Studien-dauer (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Patoulas et al (2020)	5 RCTs	<p>Wirkung von Liraglutid als Zusatztherapie zu Insulin in DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate Senkung von HbA1c • Starke Gewichtsreduktion • Senkung der Insulin-Tagesdosis, hauptsächlich durch geringeren Bolusbedarf • Geringfügig erhöhtes HypoG Risiko • Vermehrt GI Nebenwirkungen • Erhöhte Pulsrate • Kein Einfluss auf DKA Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=13/PA=1/N=2 (+) • Analysierte Studien betreffen nur einen Vertreter der Substanzklasse (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
<p>Tandon et al (2021)</p> 	<p>33 RCTs (davon 16 in Meta-Analyse)</p>	<p>Zusatzeffekt von pharmakologischen und Lifestyle-Interventionen auf das Körpergewicht in DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liraglutid und SGLT-2-Hemmer (Gliflozine) führen zu sign. Gewichtsreduktion • DPP-4-Hemmer (Gliptine), andere GLP-1-Agonisten (ausser Liraglutid), Metformin und Lifestyle-Interventionen (Diät, körperliche Aktivität) zeigen keinen wesentlichen Einfluss auf das Körpergewicht • HbA1c Senkung ist assoziiert mit Behandlung mit Liraglutid, mehreren Gliflozinen und Metformin • Reduktion der Insulin-Tagesdosis wird in 32 von 33 Studien (97%) mit verschiedenen Substanzklassen und Lifestyle-Interventionen dokumentiert In 64% der Berichte (21 von 33) ist der Effekt signifikant. • Senkung des Blutdrucks vs. Baseline wird in 4 von 11 (36%) Studien festgestellt • Keine der Interventionen führt zu sign. Veränderungen der Serumlipidprofile 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=12/PA=2/N=2 (+) • Gewichtsveränderung ist kein Primärendpunkt in allen Studien (-) • Meta-Analyse in 17 Studien wegen fehlender BMI-Daten nicht möglich (-) • Monoethnische Studien populationen (kaukasisch) (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
<p>Wang et al (2017_a)</p>	<p>12 RCTs</p>	<p>Inkretin-Mimetika (DPP-4 Hemmer und GLP-1 Agonisten) als Zusatztherapie für DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inkretin-Mimetika senken sign. HbA1c, Insulindosis und Körpergewicht • Therapie mit Inkretin-Mimetika erhöht nicht das Risiko für schwere HypoG, DKA und Ketose • Die Evidenz für SAE von Inkretin-Mimetika ist unzureichend 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=11/PA=2/N=3 (+) • Eliminierung von Beobachtungsstudien kann Information zu isolierten SAE verschleiern (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
Wang et al (2017_b)	7 RCTs	<p>GLP-1-Rezeptoragonisten als Insulin-Zusatztherapie für DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die kombinierte Behandlung führt zu stärkerer Reduktion von HbA1c und Körpergewicht • GLP-1-Agonisten haben keinen Einfluß auf die totale Insulin-Tagesdosis • Die Intervention führt zu Reduktion der gewicht-entsprechenden Bolusdosis 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=11/PA=3/N=2 (+) • Keine Daten über Veränderungen der Basaldosis verfügbar (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Wu et al (2021)	8 RCTs	<p>Wirkung von Inkretin-Mimetika (DPP-4-Hemmer, GLP-1-Agonisten) auf die β-Zellfunktion in DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein sign. Effekt auf Nüchtern-C-Peptidspiegel • Kein sign. Effekt auf postprandialen C-Peptidspiegel • Inkonklusive Veränderungen bei C-Peptid-AUC • Anstieg der HOMA-β-Zellfunktion bei Autoimmundiabetes; keine Daten über HOMA-Insulinresistenz • Kein sign. Effekt auf FPG 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=10/PA=3/N=3 (\pm) • Heterogene Population (DM1, latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen) (-) • Hauptmedikation nicht einheitlich (Insulin oder Metformin) (-) • Kontroverse Ergebnisse von Einzelstudien und gepoolten Daten (-) • β-Zellfunktion ist kein Primärendpunkt; daher Schlussfolgerungen aus Datenextrapolation (-) <p style="text-align: center;">1 a (mit Schwächen)</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
El Masri et al (2018)	4 RCTs	<p>Effizienz von SGLT-2-Hemmern als Zusatztherapie in DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sign. Senkung von HbA1c um 0,39% • Sign. Senkung des Körpergewichts um 2,76 kg • Sign. Senkung der Insulin-Tagesdosis um 5,03 U 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=13/PA=0/N=3 (+) • Relativ kleine Studienzahl mit weniger als 100 Teilnehmern (-) • Keine der Studien mit reinem Plazebo-Arm (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
Li & Xu (2019)	13 RCTs	<p>Effizienz und Sicherheit von SGLT-2-Hemmern als Zusatztherapie in DM1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisabhängige HbA1c Senkung um durchschnittlich 0,47% • Dosisabhängige Körpergewicht-Senkung um durchschnittlich 2,28 kg • FPG Senkung nur bei hohen und mittleren Dosierungen, keine Dosisabhängigkeit • Reduzierung der Amplitude von BZ-Schwankungen bei hohen und mittleren Dosen; keine Dosisabhängigkeit • TIR Anstieg ohne Dosisabhängigkeit • Reduzierung der basalen, Bolus- und Total-Insulindosis; keine Dosisabhängigkeit, hohe Heterogenität • Senkung des systolischen Blutdrucks nur bei hohen Dosen; hohe Heterogenität • Senkung der glomerularen Filtrationsrate; hohe Heterogenität • Kein sign. Effekt auf Serumkreatinin • Anstieg der Glukosurie, keine klare Dosisabhängigkeit • Anstieg des AE-Risikos bei hohen Dosierungen (RR 1,07; CI 1,01-1,14) • Anstieg des Risikos für Harntrakt-Mykosen (im Durchschnitt RR 1,88; CI 1,63-2,17) • Niedrigere HypoG Wahrscheinlichkeit • Anstieg des DKA Risikos durch hohe und mittlere Dosierungen (RR 4,49; CI 2,88-6,99) • Anstieg des Risikos für Nierenkomplikationen (RR 1,79; CI 1,14-2,82); keine Dosisabhängigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=15/PA=0/N=1 (+) • Relativ kleine Teilnehmerzahl bei einigen Dosierungen (-) • Relativ hohe Heterogenität bei einigen Dosierungen (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>

Meta-Analysen & Systematic Reviews (cont.)

Referenz Studientyp	Charakteristika	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias AMSTAR Evidenzklasse
<p>Xu et al (2022)</p>	<p>13 RCTs (24 Publikationen zur Selektion)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Effizienz von Metformin-Zusatztherapie auf kardio- und zerebrovaskulären Endpunkten in DM1 • Sign. Reduzierung der Intima-Media-Dicke der A. carotis • Sign. Senkung der Pulswellengeschwindigkeit in Aorta ascendens • Sign. Senkung der Scherspannung in Aorta descendens • Sign. Reduzierung der Insulintagesdosis • Sign. Reduzierung von Körpergewicht, BMI, fettfreier Körpermasse • Sign. Reduzierung von LDL • Kein Effekt auf Blutdruck, Triglyzeride, Total- und HDL-cholesterol • [★] Keine Untersuchungen von zerebrovaskulären Risiken im genannten Review-Kontext 	<ul style="list-style-type: none"> • PRISMA Statement (+) • AMSTAR Bewertung Y=15/PA=0/N=1 (+) • Auswahl von Risikofaktoren entspricht dem Vorhandensein früher Läsionen (-) • Relativ kurze Behandlungsdauer (-) • 4 Studien mit Jugendlichen (-) <p style="text-align: center;">1 a</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • 	

Klinische Studien

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Ahren et al (2016)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 mit individuell fixierter Insulindosis Alter >18 J., BMI >20, HbA1c 7,0-10,0 Exklusion: Vorbehandlung mit GLP-1-Ag oder DPP-4-Hemmern, GFR <30 ml/min N=831 		171 (20%)	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 1,8 (n=157) Liraglutid 1,2 (n=157) Liraglutid 0,6 (n=177) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=170) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c 1,5-AHG Körpergewicht INS Tagesdosis Erreichung von HbA1c <7,0 HypoG Inzidenz DKA Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung 1,5-AHG Anstieg mit höchster Dosis Reduzierung der Insulindosis (dosisabhängig) Reduzierung des Körpergewichts (dosisabhängig) HbA1c Zielwert häufiger erreicht bei hoher Dosis Höhere Unterbrechungsrate Höhere AE-Rate Häufigere symptomatische HypoG und Ketose bei hoher Dosierung 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Daten zu Ernährung (-) Unterschiedliche Methoden der Insulinbestimmung (-) Industrie-Sponsor (-) 	
	RCT (doppelblind)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 1,8 mg s.c (n=205) Liraglutid 1,2 mg s.c (n=209) Liraglutid 0,6 mg s.c (n=211) <p>über 26 Wochen</p>							<ul style="list-style-type: none"> Plazebo s.c. (n=206)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Bagger et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, DM2, Gesunde (normaler OGTT) C-Peptid-negative DM1 Patienten Alter >18 J., Insulintherapie bei DM1, Metformin bei DM2 N=29 (davon 9 mit DM1) 			<ul style="list-style-type: none"> Hyperglykämischer Clamp in 4 Stufen über 210 Min. GLP-1 0,2/0,4/0,8 pmol/kg bzw. Plazebo i.v. 	•	<ul style="list-style-type: none"> Glukagon Glukose C-Peptid 	<ul style="list-style-type: none"> In Gesunden und DM2 potenziert GLP-1 dosisabhängig die glukosebedingte Hemmung von Glukagon-Sekretion DM1 ist unempfindlich für die Glukagonsuppression durch GLP-1 und Glukose 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahl (-) Sampling bias (nur C-Peptid-negative Fälle) (-) 	
	Experimentelle Beobachtung (verblindet)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> GLP-1 i.v. 0,2/0,4/0,8 pmol/kg Plazebo (0,9% NaCl) 							•
							Die therapeutische Wirkung von GLP-1 bei DM1 basiert nicht auf Kontrolle der Glukagon-Sekretion	2 c	

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Brock et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >2 J. nach Diagnose HbA1c >6,5 %, Insulintherapie, BMI >22 Klinisch gesicherte Polyneuropathie Exklusion: GFR <60 ml/min/1,73 m², neurologische Komorbidität, Calcitonin >25 ng/L, Behandlung mit GLP-1-AG o. DPP-4-Hemmer N=39 		9 (23 %)	• Liraglutid (n=19)	• Plazebo (n=20)	<ul style="list-style-type: none"> Proinflammatorische Zytokin-spiegel (IL-6, IL1β, TNFα etc.) Somatosensorische Funktion Autonome Nerven-funktion (EKG Blutdruck) Körpergewicht Albumin/Krea-tinin-Ratio 	<ul style="list-style-type: none"> Isolierte Senkung von IL-6 Keine Verände-rung der Nerven-funktion Reduzierung des Körpergewichts Senkung der Al-bumin/Kreatinin-Ratio 	<ul style="list-style-type: none"> Differenzen in Nierenfunktion vs. Plazebo bereits bei Ran-domisierung (-) Sampling bias (sehr lange DM1-Dauer schliesst Wirkungsmani-festation aus) (-) Relativ kleine Fallzahl mit hoher Drop-out-Rate in der Verum-Gruppe (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 1,2-1,8 mg/Tag über 26 Wo. 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo 						

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Dejgaard et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., BMI >25 Instabile Glykämiekontrolle, HbA1c >8,0% Exklusion: gestörte HypoG Wahrnehmung, Leber- und Nieren-Komorbidität N=100 		0	• Liraglutid (n=50)	• Plazebo (n=50)	<ul style="list-style-type: none"> 24h Blutdruck Pulswellengeschwindigkeit Intima-Media-Dicke der A. carotis 	<ul style="list-style-type: none"> Anstieg der Herzrate Anstieg des diastolischen Blutdrucks Keine Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit und der A. carotis 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Population mit komplexen CV Risiken (sampling bias) (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 1,8 mg/d (n=50) über 24 Wo. 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=50) über 24 Wo. 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Dejgaard et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-70 J., >1 J. nach Diagnose Behandlung durch CSII, HbA1c >7,5% BMI >25 Exklusion: Leber- und Nieren-Komorbidity, Pankreatitis-Anamnese N=44 		0	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (n=22) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=22) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR, TBR, TAR CV Parameter Zufriedenheit Körpergewicht 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung um 0,5% bereits nach 13 Wo. HbA1c Zielwert von 20% (vs. 6%) erreicht TIR Anstieg als Folge von TAR Reduzierung Kein Unterschied bei TBR Anstieg der Herzrate, keine Veränderung beim Blutdruck Körpergewicht Reduzierung Höhere Zufriedenheit 	<ul style="list-style-type: none"> Relativ kleine Fallzahl (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 1,8 mg/d (Dosisescalation von 0,6 über 1,2 mg inner halb von 2 Wo) über 26 Wo. (n=22) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=22) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Dejgaard et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose BMI >20, HbA1c 7,0-10,0 CSII oder Basal-Bolus-Schema N=2233 			<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (n=1667 ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=553 ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c BMI Insulintagesdosis in Abhängigkeit vom Ausgangswert 	<ul style="list-style-type: none"> Die Effizienz bez. Reduzierung von HbA1c, BMI und Insulindosis ist unabhängig vom entsprechenden Ausgangswert (HbA1c <8,5>; BMI <27>) oder Insulin-Behandlungsmodus (CSII vs. Basal-Bolus) 	<ul style="list-style-type: none"> Industrie-Sponsor (-) Hypothesenbasierte Bewertungsstrategie (-)
	Pro Arm							
	Post hoc Subgruppenanalyse von RCTs	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 0,6 -1,2 - 1,8 mg/d Behandlungsdauer 26-52 Wo. (n=1667) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Dube et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-50 J., >5 J. nach Diagnose BMI >25, CSII oder MDI, CGM Exklusion: HbA1c >8,5%, Anamnese mit medullarem Thyroid-Ca, Pankreatitis N=15 		0	• Liraglutid (n=15)	• Plazebo (n=15)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Insulin-Tagesdosis BMI CV Parameter Lipidprofile vs. Baseline	<ul style="list-style-type: none"> Keine sign. Veränderung in HbA1c Reduzierung von BMI und Fettanteil Senkung von systolischem und diastolischem Blutdruck Anstieg der Herzrate 	<ul style="list-style-type: none"> Relativ kleine Fallzahl (-) Industrie-Sponsor (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							
	RCT (doppelblind, crossover)	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (Dosis-Eskalation 0,6-1,2-1,8 mg/d) über 24 Wo. Washout 4 Wo. Plazebo über 24 Wo (n=15) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Dube et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-50 J., >5 J. nach Diagnose BMI >25, CSII oder MDI, CGM Exklusion: HbA1c >8,5%, Anamnese mit medullarem Thyroid-Ca, Pankreatitis N=15 		0	• Liraglutid (n=15)	• Plazebo (n=15)	<ul style="list-style-type: none"> Postprandiales Sättigungsgefühl Freie Nahrungsaufnahme (all-you-can-eat) Essverhalten 	<ul style="list-style-type: none"> Reduzierter postprandialer Appetit Reduzierte Kalorien- und Fettaufnahme im freien Test Stärkung des kontrollierten Essverhaltens 	<ul style="list-style-type: none"> Relativ kleine Fallzahl (-) Bewertung durch VAS (-) Industrie-Sponsor (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (Dosis-Eskalation 0,6-1,2-1,8 mg/d) über 24 Wo. Washout 4 Wo. Plazebo über 24 Wo (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo über 24 Wo Washout 4 Wo. Liraglutid (Dosis-Eskalation 0,6-1,2-1,8 mg/d) über 24 Wo. (n=15) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Frandsen et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >5 J. nach Diagnose HbA1c >8,0, keine residuale β-Zellfunktion (C-Peptid <60 pmol/L) <u>Exklusion</u>: Pumpentherapie, DM-Komplikationen N=20 		3 (15 %)	• Liraglutid (n=9)	• Plazebo (n=8)	<ul style="list-style-type: none"> Magenentleerrate (Paracetamol-Test) Hormonelle Reaktion auf HypoG CV Parameter 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Differenz bei Magenentleerung Keine Beeinflussung der hormonellen Gegensteuerung Anstieg der Herzrate 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr kleine Fallzahl (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (Eskalation von 0,6 auf 1,2 mg/d) über 12 Wo. Hyperinsulinämisch hypoglykämischer Clamp 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo Hyperinsulinämisch hypoglykämischer Clamp 						
RCT (doppelblind)								1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Galderisi et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c <9,0 Exklusion: HypoG Anamnese N=18 		0	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (n=10) Testmahlzeit 	<ul style="list-style-type: none"> Pramlintid (n=8) Testmahlzeit 	<ul style="list-style-type: none"> Unterdrückung postprandialer Hyperglykämie Glukagon-Freisetzung 	<ul style="list-style-type: none"> Pramlintid reduziert postprandiale HyperG und Glukagon-Sekretion Liraglutid zeigt keinen Effekt auf die Endpunkte 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahlen (-) Keine Plazebo-Kontrolle (-) <p style="text-align: center;">2 c</p>	
	Prospektive Beobachtung	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (n=10) über 3-4 Wo. 							<ul style="list-style-type: none"> Pramlintid (n=8) über 3-4 Wo.

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Garg et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., HbA1c ~7,8, BMI ~30 instabile Glykämiekontrolle, MDI oder CSII N=26 		0	• Liraglutid (n=13)	• Plazebo (n=13)	<ul style="list-style-type: none"> Ketogenese Glukagon BZ über 5 Stunden 	Liraglutid führt zu <ul style="list-style-type: none"> BZ Senkung Glukagon Senkung attenuiertem Anstieg freier Fettsäuren Vorbeugung des Anstiegs von Aze-tozetat und β-Hydroxybutyrat 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Fallzahlen (-) Sampling bias (instabile Glykämie) (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 1,8 mg einmalig nach Nahrungskarenz über Nacht (n=13) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo einmalig nach Nahrungskarenz über Nacht (n=13) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Ghanim et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-70 J., >1 J. nach Diagnose (Erstdiagnose im Alter <30 J.) C-Peptid-negativ, GAD-65 o. Inselzell-Antikörper-positiv BMI >25, HbA1c <10,0 N=84 		20 (24%)	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (n=37) Fettgewebe-Biopsie 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=27) Fettgewebe-Biopsie 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c TIR, TBR, TAR Blutdruck BMI Glukagon Expression von Markern der Lipolyse und oxidativer Phosphorylierung im Fettgewebe 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung Anstieg von TIR, Reduzierung von TAR Syst. Blutdruck Senkung BMI Reduzierung Glukagon Reduzierung Erhöhte Expression von Markern der Lipolyse und oxidativer Phosphorylierung 	<ul style="list-style-type: none"> Hohe Ausfallrate (insbes. Plazebogruppe) (-) 	
	RCT (doppelblind)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 1,8 mg/d über 6 Mo. (n=42) 							<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=42)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Herold et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >2 J. nach Diagnose HbA1c <9,0 Exklusion: DKA-, multiple endokrine Neoplasie-, Pankreatitis-Anamnese N=79 		21 (28%)	<ul style="list-style-type: none"> Exenatid (n=40 ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=39 ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Insulindosis Körpergewicht Postprandialer BZ Spiegel HypoG Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> Kein sign. Effekt auf HbA1c nach transienter Senkung HbA1c Senkung bei Fällen mit residualem C-Peptid Stabile Reduzierung der Insulindosis Reduzierung des Körpergewichts Niedrigere postprandiale Glukose Vergleichbare HypoG Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> ITT Analyse (+) Underpower (-) Keine fixierte Insulindosis (-) Heterogenität bez. C-Peptid-Niveau (-) Viele Ausfälle beim Follow-up(-)
	RCT (doppelblind)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> Exenatid (extended release) 2,0 µg/Wo. über 24 Wochen (n=40) Plazebo (n=39) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Illkowitz et al (2016) RCT (open label, cross-over)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-40 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c <8,5, keine Begleiterkrankungen Closed-loop-Pumpe mit CGM <u>Exklusion</u>: Anamnese von Zöliakie, Absorptionsstörung, Gastroparese, medullares Thyroid-Ca, multiple endokrine Neoplasie N=15 		0	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (n=15) 3 Testmahlzeiten 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=15) 3 Testmahlzeiten 	<ul style="list-style-type: none"> Postprandiale BZ Profile Glukagon HypoG Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> Senkung von BZ insgesamt und postprandial Niedrigere Glukagon-Freisetzung Keine Differenz bez. HypoG 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Stichprobe (-) Sehr kurze Behandlungsdauer (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 1,2 mg einmalig → washout 10 Tage →Plazebo 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo → Liraglutid 1,2 mg einmalig 						

1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Johansen et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c 7,5-10,0; BMI >22, MDI Therapie <u>Exklusion</u>: Pumpentherapie, gestörte HypoG Wahrnehmung, Gastroparese, Pankreatitis-, Neoplasie-Anamnese, Leber- o. Niereninsuffizienz N=105 (DM1) 		23 (21%)	<ul style="list-style-type: none"> Exenatid (n=37 real / ITT 52) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=48 real / ITT 53) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Postprandialer BZ Spiegel Insulindosis GI Nebenwirkungen HypoG Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> Kein sign. Effekt auf HbA1c Kein Effekt auf postprandiale BZ Schwankungen Reduzierte prandiale und totale Insulindosis Häufigere GI AE Vergleichbare HypoG Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> Industrie-Sponsor (-) Keine fixierte Insulindosis (-) Hohe Dropout-Rate (-) Missing data imputation (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Exenatid (kurz-wirksam) 5-10 µg präprandial 3x/d über 26 Wo. (n=52) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=53) 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Johansen et al (2022) RCT (doppelblind) Setting identisch mit Johansen et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose HbA1c 7,5-10,0; BMI >22, MDI Therapie <u>Exklusion</u>: Pumpentherapie, gestörte HypoG Wahrnehmung, Gastroparese, Pankreatitis-, Neoplasie-Anamnese, Leber- o. Niereninsuffizienz N=105 (DM1) 		23 (21%)	<ul style="list-style-type: none"> Exenatid (n=37 real / ITT 52) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=48 real / ITT 53) 	<ul style="list-style-type: none"> Knochenmineraldichte Biomarker der Knochenhomeostase (C-terminal Telopeptid, Prokollagen-Typ I-N-Propeptid) 	<ul style="list-style-type: none"> Keine signifikanten Veränderungen 	<ul style="list-style-type: none"> Industrie-Sponsor (-) Keine fixierte Insulindosis (-) Hohe Dropout-Rate (-) Missing data imputation (-)
	Pro Arm							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Kuhadiya et al (2016)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-75, C-Peptid <0,1 nmol/L Insulintherapie seit >12 Mo. Liraglutid-Therapie seit >6 Mo. HbA1c <9,2% Exklusion: Anamnese von DKA, KHK, Leber- o. Niereninsuffizienz, Thyroid-Ca, multiple endokrine Neoplasie, Harnblasen-Ca N=30 		4 (13 %)	<ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozin (n=17) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=9) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Körpergewicht BZ Mittelwert HypoG Inzidenz Insulindosis Glukagon Ketogenese Lipidprofile 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung Reduzierung von Körpergewicht und BMI Kein BZ Effekt Reduzierte Basalinsulindosis Vergleichbare HypoG Inzidenz Anstieg von Totalcholesterol und LDL Anstieg der Ketogenese Glukagon Anstieg 2 Fälle von DKA 	<ul style="list-style-type: none"> Relativ kleine Fallzahl (-) Einführung von verblidetem CGM als Störfaktor (-) 	
	RCT (doppelblind)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozin 10 mg (+Insulin+Liraglutid) über 12 Wo. (n=20) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Plazebo (+Insulin+Liraglutid) (n=10) </td> </tr> </table>							<ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozin 10 mg (+Insulin+Liraglutid) über 12 Wo. (n=20)
<ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozin 10 mg (+Insulin+Liraglutid) über 12 Wo. (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (+Insulin+Liraglutid) (n=10) 								

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Kutoh et al (2019)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 und DM2, Alter >18 J.,C-Peptid-negativ Instabile Glykämiekontrolle trotz intensiver Insulintherapie Ko-Medikation mit verschiedenen OAD N=10 (8 DM1, 2 DM2) 		1 (10 %)	<ul style="list-style-type: none"> Dulaglutid 0,75 mg 1x/Woche über 3 Monate (n=9) 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c BMI vs. Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung BMI Reduzierung 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr kleine Fallzahl (-) Keine Kontrollgruppe (-) Variable Ko-Medikation (-) 	
	Prospektive Beobachtung	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> 							<ul style="list-style-type: none">

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Lunder et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 30-65 Intensive Insulintherapie <u>Exklusion</u>: fortgeschrittene Herzinsuffizienz, Leber- o. Niereninsuffizienz, BMI <23, urologische Erkrankungen N=40 		0	<ul style="list-style-type: none"> Empagliflozin (n=10) Metformin (n=10) Empagliflozin + Metformin (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin +Plazebo (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Endotheliale Funktion Arterielle Steifheit 	Empagliflozin + Metformin resultiert in <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung Verringerter arterieller Steifheit 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Testgruppen (-) Unvollständiges Monitoring der Glykämiekontrolle (-) Keine Angaben zu Insulindosis (-)
	RCT (doppelblind)	Pro Arm <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Empagliflozin 25 mg/d (+Insulin) (n=10) Metformin 2000 mg/d (+Insulin) (n=10) Empagliflozin + Metformin (+Insulin) (n=10) </td> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Insulin allein (n=10) </td> </tr> </table> über 12 Wochen						
<ul style="list-style-type: none"> Empagliflozin 25 mg/d (+Insulin) (n=10) Metformin 2000 mg/d (+Insulin) (n=10) Empagliflozin + Metformin (+Insulin) (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin allein (n=10) 							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Mader et al (2016) RCT (doppelblind, cross-over)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-64 J., >1 J. nach Diagnose BMI 20-28, HbA1c <9,5%, MDI oder CSII für > 12 Mo. <u>Exklusion</u>: Behandlung mit Liraglutid oder Exenatid, rezidivierende HypoG, gestörte HypoG Wahrnehmung, vegetative Neuropathie N=40 			<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 0,6 mg (n=14) Liraglutid 1,2 mg (n=13) Liraglutid 1,8 mg (n=13) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=40) 	<ul style="list-style-type: none"> Steady-state-Pharmakokinetik (AUC, Cmax, tmax, terminale Halbwertszeit, Cmin) 	<ul style="list-style-type: none"> Konsistente dosisabhängige Pharmakokinetik tmax ~10 h Halbwertszeit 16,7 h Daten mit Beobachtungen in DM2 vergleichbar 	<ul style="list-style-type: none"> Industrie-Sponsor (-) Monoethnische Population (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 0,6 mg o. Liraglutid 1,2 mg o. Liraglutid 1,8 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • 						
	Washout für 2-3 Wo							
	<ul style="list-style-type: none"> → Plazebo bzw. in umgekehrter Reihenfolge 							
	über 4 Wochen							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Mathieu et al (2016)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-75 J., >1 J. nach Diagnose Stabile Insulintherapie (MDI/CSII) für >3 Mo. BMI >20, HbA1c 7,0-10,0 Exklusion: Vorbehandlung mit GLP-1-Ag oder DPP-4 Hemmern, Anamnese von Pankreatitis, Thyroid-Ca, Leber-/Niereninsuffizienz, multiple endokrine Neoplasie, Neuropathie N=1398 		309 (22%)	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 0,6mg/d (n=297) Liraglutid 1,2mg/d (n=262) Liraglutid 1,8mg/d (n=257) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=273) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Zielerreichung Insulindosis Körpergewicht Symptomatische HypoG HyperG mit Ketose 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung mit 1,2 und 1,8 mg HbA1c Ziel <7,0 durch 2-fach mehr Patienten mit 1,2 u. 1,8 mg erreicht Insulindosis-Reduzierung mit 1,2 und 1,8 mg Gewichtsreduzierung mit allen Dosen Erhöhte HypoG Inzidenz mit allen Dosen Erhöhte HyperG mit Ketose mit 1,8 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Repräsentative Population (+) Hohe Dropout-Rate (-) Missing data imputation (-) Industrie-Sponsor (-)
	RCT (doppelblind, treat-to-target)	<p>Pro Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 0,6 mg/d (n=350) Liraglutid 1,2 mg/d (n=348) Liraglutid 1,8 mg/d (n=347) <p>über 52 Wochen</p>						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Melmer et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >5 J. nach Diagnose MDI o. CSII, BMI 20-29, C-Peptid <0,2 µg/L <u>Exklusion</u>: Leber-/Niereninsuffizienz, Malignome jeder Art, venöse Durchblutungsstörungen der Oberarme N=12 		5 (42%)	<ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozin (n=7) Hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp OGTT 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=7) Hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp OGTT 	<ul style="list-style-type: none"> Glukose-Infusionsmenge nach Clamp BZ Variation im OGTT Ketogenese (Azetoazetat, β-Hydroxybutyrat) nach OGTT GLP-1 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Differenz bei Infusionsmenge und BZ Variabilität Ketogenese-Reduzierung vergleichbar GLP-1 höher nach Dapagliflozin 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr kleine Fallzahl (-) Sehr hohe Ausfallrate (-) Sehr kurze Beobachtungsdauer (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozin 10 mg/d über 3 Tage → Washout für 14 Tage → Plazebo 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo → Dapagliflozin 10 mg/d über 3 Tage 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Petrie et al (2017)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >40 J., >5 J. nach Diagnose >3 relevante CV Risikofaktoren BMI >27, HbA1c >8,0 N=428 		85 (20%)	<ul style="list-style-type: none"> Metformin (n=160) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=183) 	<ul style="list-style-type: none"> Intima/Media-Dicke der <i>A. carotis</i> HbA1c GFR Lipidprofile Körpergewicht Inzidenz von Retinopathie 	<ul style="list-style-type: none"> Kein Effekt auf Gefäßwand Transiente HbA1c Senkung nach 3 Monaten GFR Anstieg LDL Senkung Gewichtsreduzierung Kein Effekt auf Retinopathie-Inzidenz 	<ul style="list-style-type: none"> ITT Analyse (+) Hohe Ausfallrate (-) Missing data imputation (-) Indirekte (surrogat-)Marker für CV Pathologie (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Metformin 2x1000 mg/d (+Insulin) über 3 Jahre (n=219) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (+Insulin) (n=209) 						
RCT (doppelblind)							<ul style="list-style-type: none"> Metformin-Zusatz hat keinen Einfluß auf Glykämiekontrolle, könnte aber das CV Risiko verringern 	1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Pozzilli et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-30 J., <8 Wo. nach Diagnose BMI <32, residuale Pankreasfunktion (C-Peptid >20 nmol/L nach Stimulation) Ausschließlich Basal-Bolus Therapie Mind. 1 Autoantikörper N=67 		15 (22%)	<ul style="list-style-type: none"> Albiglutid (n=40; ITT Analyse =45) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=12; ITT Analyse =15) 	<ul style="list-style-type: none"> C-Peptid-Anstieg nach Stimulation HbA1c TIR, TAR, TBR 	<ul style="list-style-type: none"> Kein sign. Effekt bei allen Endpunkten Albiglutid zeigt keine Wirkung bez. Aufrechterhaltung residualer β-Zellfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo-Gruppe aus anderer Studie für Generierung der Hypothese verwendet (-) Hohe Ausfallrate (-) Industrie-Sponsor (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Albiglutid 30-50 mg 1x/Woche (+Insulin) über 52 Wochen (n=50) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (+Insulin) (n=17) 						
RCT (doppelblind)								1 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Qiu et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >1 J. nach Diagnose Daten aus Regionalregister N=731 			<ul style="list-style-type: none"> Metformin + Insulin (n=76) 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin (n=655) 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Gewichtzunahme und BMI Insulintagesdosis vs. Baseline	<ul style="list-style-type: none"> Vergleichbare HbA1c Senkung Keine Gewichtszunahme mit Metformin Senkung der Insulindosis mit Metformin 	<ul style="list-style-type: none"> Monoethnische Population (China) (-) Selection bias (Metformin wird bei Fällen mit hohem BMI u./o. Dyslipidämie verordnet) (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Metformin + Insulin (n=76) 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin (n=655) 						

2 b

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
Schmidt et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-70 J., >1 J. Pumpentherapie BMI >25, HbA1c >7,5 Therapie mit schnell wirkenden Analoga N=44 		3 (7 %)	• Liraglutid (n=19)	• Plazebo (n=22)	<ul style="list-style-type: none"> Anthropometrische Indizes Körperzusammensetzung Ernährung Körperliche Aktivität 	<ul style="list-style-type: none"> Reduzierung der Fett- und Magerkörpermasse Nicht sign. Reduzierung der Nahrungsaufnahme Reduzierte KH Aufnahme Vergleichbare körperliche Aktivität 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektive Analyse nicht primär geplanter Endpunkte (-) Retrospektive Datenerhebung(-) Industrie-Sponsor (-) 	
	Post hoc Analyse von RCT Subpopulation (Dejgaard et al 2020)	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (Eskalation 0,6-1,2/1,8 mg) über 26 Wo. (n=22) 							<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=22)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Sherr et al (2016) 2 Prospektive Beobachtungen	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 15-40, >1 J. nach Diagnose Closed-loop-Therapie für >3 Mo. HbA1c <9,0 <u>Exklusion</u>: HypoG, Thyroid-Ca, multiple endokrine Neoplasie, Hyperlipidämie, Essstörungen N=28 (13+15) 		7 (25 %)	<ul style="list-style-type: none"> Pramlintid (n=10) Liraglutid (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Postprandialer BZ Anstieg Gewicht Insulindosis 	Pramlintid <ul style="list-style-type: none"> Sign. Verzögerung und Reduzierung der postprandialen HyperG Liraglutid <ul style="list-style-type: none"> Reduzierung der postprandialen HyperG Reduzierung der totalen und präprandialen Insulindosis um 26-28% Gewichtsabnahme 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Stichproben (-) Hohe Ausfallraten (-) Keine Plazebokontrolle (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Pramlintid 60 µg präprandial (n=13) Liraglutid 1,8 mg/d (n=15) über 3-4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> 						

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Wegeberg et al (2020)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter >18 J., >2 J. nach Diagnose HbA1c >6,5, BMI >22 Distale symmetrische Polyneuropathie Exklusion: DM2, neurologische Komorbidität Kalzitonin >25 ng/L, GFR <60 ml/min N=49 		11 (22%)	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (n=19 nach Folgerekrutierung) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> GI Passage GI Nebenwirkung 	<ul style="list-style-type: none"> Beschleunigte Dickdarm-Passage Postprandiales Völlegefühl Reduzierter Darm-Motilitäts-Index (Dünndarm) Reduzierte Blähungen 	<ul style="list-style-type: none"> Große Ausfallrate in Verum-Gruppe (-) Dropout-Ersatz mit unterschiedlichen (besseren) Baseline-Werten (-) PPA infolge von Nachrekrutierung (-)
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 1,2/1,8 mg/d über 26 Wo. (n=19) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=20) 						

2 b
(Qualitätsmangel)

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
Zawada et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> DM1 (antikörper-positiv), Alter >18 J., >3 J. nach Erstdiagnose, HbA1c >7,5 Erhöhrter Körperfettanteil Exklusion: akute Komorbidität, Ketonurie, gestörte HypoG Wahrnehmung, Leber-/Niereninsuffizienz N=117 		3 (3 %)	• Metformin (n=74)	• Plazebo (n=40)	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c FPG BMI Körperfettanteil Lipidprofile Blutdruck GFR Insulintagesdosis 	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Senkung FPG Senkung BMI Reduzierung Fettanteilreduzierung Totalcholesterol Senkung Blutdrucksenkung (syst & diast) Senkung der GFR Reduzierung der Insulintagesdosis 	<ul style="list-style-type: none"> Variable Metformin-Dosierung (-) Selection bias (Fettleibigkeit) (-)
	RCT (open label)	<p style="text-align: center;">Pro Arm</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Metformin (500-2550 mg/d; je nach BMI und Verträglichkeit) (+Insulin) über 6 Monate (n=77) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Plazebo (+Insulin) (n=40) </td> </tr> </table>						
<ul style="list-style-type: none"> Metformin (500-2550 mg/d; je nach BMI und Verträglichkeit) (+Insulin) über 6 Monate (n=77) 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (+Insulin) (n=40) 							

Klinische Studien (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt						
Zenz et al (2022) RCT (doppelblind, cross-over)	<ul style="list-style-type: none"> DM1, Alter 18-64 J. BMI 19-28 residuale β-Zellfunktion (C-Peptid >0,1 nmol/L) HbA1c <9,5 <u>Exklusion</u>: Anamnese für multiple endokrine Neoplasie, Thyroid-Ca, Pankreatitis, schwere HypoG N=14 	0	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid (n=14) Stufenweise hyperinsulinämisch-hypoglykämischer Clamp 	<ul style="list-style-type: none"> Plazebo (n=14) Stufenweise hyperinsulinämisch-hypoglykämischer Clamp 	<ul style="list-style-type: none"> Endogene Glukosefreisetzung Periphere Glukosedisposition HbA1c BMI C-Peptid 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Differenz in Glukose-Freisetzung und -disposition HbA1c Senkung BMI Senkung C-Peptid Anstieg 	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Stichprobe (-) Relativ kurze Therapiedauer (-) <p style="text-align: center;">1 b</p>
	Pro Arm						

Versionsnummer: 5.0

Erstveröffentlichung: 05/2002

Überarbeitung von: 09/2023

Nächste Überprüfung geplant: 09/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online